

2016 | Том / Volume IV

№ 5

Научно-практический журнал  
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266  
e-ISSN 2413-2241

# ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY AND PHARMACOLOGY



**Обзоры, лекции**  
Reviews, Lectures

**Фармакогнозия, ботаника**  
Pharmacognosy, Botany

**Фармацевтическая технология  
и биотехнология**  
Pharmaceutical Technology  
and Biotechnology

**Фармацевтическая  
и токсикологическая химия**  
Pharmaceutical and Toxicological  
Chemistry

**Фармакология и клиническая  
фармакология**  
Pharmacology and Clinical  
Pharmacology

**Информационные технологии  
в фармации**  
Information Technologies in Pharmacy

**Организация и экономика  
фармацевтического дела**  
Organization and Economy  
of Pharmacy

**Экономика и менеджмент  
медицины**  
Economy and Management  
of Medicine

**Фармацевтическое образование**  
Pharmaceutical Education

**Краткие сообщения**  
Brief Reports

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,  
научные школы, история  
фармации и фармакологии**  
Discussions, Referee Reports,  
Anniversaries, Schools  
of Thought, History  
of Pharmacy and  
Pharmacology

## ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал  
Периодичность 6 номеров в год  
**5 сентябрь-октябрь 2016**

Свидетельство регистрации СМИ: ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

### Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

### Заместители главного редактора

Аджиенко В.Л. доктор медицинских наук, г. Пятигорск, Россия

Коновалов Д.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

### Редакционный совет

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Велиева М.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Баку, Азербайджан

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Тюренков И.Н. член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

### Редакционная коллегия

Айро И.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Бубенчикова В.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Курск, Россия

Воронков А.В. доктор медицинских наук, г. Пятигорск, Россия

Ганичева Л.М. доктор фармацевтических наук, г. Волгоград, Россия

Гацан В.В. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Каухова И.Е. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Лазарян Д.С. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Мирошниченко Ю.В. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Оганесян Э.Т. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Петров А.Ю. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Екатеринбург, Россия

Погорельый В.Е. доктор биологических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Погребняк А.В. доктор химических наук, г. Пятигорск, Россия

Попова О.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Степанова Э.Ф. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Сысуев Б.Б. доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Хаджиева З.Д. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Черников М.В. доктор медицинских наук, г. Пятигорск, Россия

Шевченко А.М. доктор фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

### Ответственный секретарь

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

*Адрес редакции: 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.*

**Пятигорский медико-фармацевтический институт –**

**филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России**

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru)

*Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183*

Формат А4, тираж 1000 экз.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в Российскую систему цитирования (РИНЦ), в открытые репозитории научной информации: Ulrich's Periodicals Directory, European Library, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, научная электронная библиотека «Киберленинка», Всероссийский институт научной и технической информации РАН (ВИНИТИ), научное информационное пространство Соционет, Directory of Open Access Journals (DOAJ), JournalTOCs, University of CAMBRIDGE.

*Отпечатано в ООО «Рекламно-информационное агентство на Кавминводах»*

*357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, ул. Февральская, 54*

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2016

© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 2016

© Авторы, 2016

ISSN 2307-9266  
e-ISSN 2413-2241

## PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Periodicity is 6 issues a year

5 September-October 2016

The mass media registration certificate: ПИ № ФС77-67428 от 13.10.2016

### Editor-in-chief

V.I. Petrov Academician RAS, Doctor of Science (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

### Deputy editors-in-chief

V.L. Adzhienko Doctor of Science (Medicine), Pyatigorsk, Russia

D.A. Kononov Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

### Editorial Council

I. Wawer Ph.D., Professor, Warsaw, Poland

M.N. Velieva Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Baku, Azerbaijan

I.A. Narkevich Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Saint-Peterburg, Russia

I.N. Tyurenkov Corresponding member of RAS, Doctor of Science (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

### Editorial Board

I.N. Airo Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

V.N. Bubenchikova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Kursk, Russia

A.V. Voronkov Doctor of Science (Medicine), Pyatigorsk, Russia

L.M. Ganicheva Doctor of Science (Pharmacy), Volgograd, Russia

V.V. Gatsan Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

I.N. Zilfikarov Professor of RAS, Doctor of Science (Pharmacy), Moscow, Russia

I.E. Kaukhova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Saint-Peterburg, Russia

V.A. Kurkin Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

D.S. Lazaryan Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

Yu.V. Miroshnichenko Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Saint-Peterburg, Russia

E.T. Oganessian Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

A.A. Ozerov Doctor of Science (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

A.Y. Petrov Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Yekaterinburg, Russia

V.E. Pogorelyi Doctor of Science (Biology), Professor, Pyatigorsk, Russia

A.V. Pogrebnyak Doctor of Science (Chemistry), Pyatigorsk, Russia

O.I. Popova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

E.I. Sakanyan Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

E.F. Stepanova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

B.B. Sysuiev Doctor of Science (Pharmacy), Moscow, Russia

Z.D. Hadzhieva Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

R.A. Khanfer'yan Doctor of Science (Medicine), Professor, Moscow, Russia

M.V. Chernikov Doctor of Science (Medicine), Pyatigorsk, Russia

A.M. Shevchenko Doctor of Science (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

### Executive Editor

K.N. Koryanova Candidate of Pharmacy, Pyatigorsk, Russia

*Editors office address: 357532, Pyatigorsk, Kalinina, 11.*

***Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University***

*Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru)*

*Union catalogue. Russian Press/ Newspapers and journals. Code 94183*

*A4 size, 1000 issues circulation.*

**The journal «Pharmacy & Pharmacology» is included in the Russian citation database, in accessible repositories of scientific information: Ulrich's Periodicals Directory, European Library, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, scientific electronic library «Cyberleninka», Directory of Open Access Journals (DOAJ), JournalTOCs, University of CAMBRIDGE.**

*Printed in open company "Advertising and information Agency on the Caucasian mineral waters"  
357500, Stavropol region, Pyatigorsk, St. February, 54*

© Volgograd State Medical University  
of Russian Ministry of Health, 2016

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of Volgograd State Medical University, 2016

©Authors, 2016

ISSN 2307-9266  
e-ISSN 2413-2241

**СОДЕРЖАНИЕ  
CONTENS**

**Обзоры, лекции  
Reviews, Lectures**

<i>Д.А. Коновалов, О.М. Шевчук, Л.А. Логвиненко, А.А. Хамилонов</i>	<i>D.A. Konovalov, O.M. Shevchuk, L.A. Logvinenko, A.A. Khamilonov</i>
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПОЛЬНИ ОДНОЛЕТНЕЙ. СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ.....4	BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF ARTEMISIA ANNUA. SESQUITERPENE LACTONES .....4
<i>Э.Ф. Степанова, Баракат Ширзад, С.Б. Евсеева</i>	<i>E.F. Stepanova, Shirzad Barakat, S.B. Evseeva</i>
РОДИОЛА РОЗОВАЯ: СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ КОСМЕЦЕВТИЧЕСКИХ И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ .....36	RHODIOLA ROSEA: STATUS OF RESEARCH AND POSSIBILITIES FOR COSMECEUTICAL AND DERMATOLOGICAL DRUGS PRODUCTION .....36

**Фармакогнозия, ботаника  
Pharmacognosy, Botany**

<i>Ф.К. Серебряная, И.В. Геоня, К.М. Алиева</i>	<i>F.K. Serebryanaya, I.V. Geonya, K.M. Alieva</i>
СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГО- АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ ЛАБАЗНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (FILIPENDULA VULGARIS MOENCH.) И ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО (FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM.), ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ .....63	COMPARATIVE MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL INVESTIGATION OF THE VEGETATIVE ORGANS OF FILIPENDULA VULGARIS MOENCH. AND FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM. FROM THE NORTHERN CAUCASUS REGION .....63

**Фармакология, клиническая фармакология  
Pharmacology, clinical pharmacology**

<i>А.В. Воронков, А.Ю. Терехов, И.Н. Дьякова, Н.С. Авраменко, С.А. Кулешова, Е.Е. Зацепина, Д.И. Поздняков</i>	<i>A.V. Voronkov, A.Y. Terekhov, I.N. Dyakova, N.S. Avramenko, S.A. Kuleshova, E.E. Zatsepina, D.I. Pozdnyakov</i>
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВАЗЕЛИНОВОГО МАСЛА И ГЛИЦЕЛАКСА .....81	COMPARATIVE STUDY FOR SUBCHRONIC TOXICITY OF VASELINE OIL AND GLYCELAX.....81

УДК 582.998.1:547.913.2(048.85)

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПОЛЫНИ ОДНОЛЕТНЕЙ.  
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ**<sup>1</sup>Д.А. Коновалов, <sup>2</sup>О.М. Шевчук, <sup>2</sup>Л.А. Логвиненко, <sup>1</sup>А.А. Хамилонов<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ВолгГМУ Минздрава России  
E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru<sup>2</sup>ФГБУН «НБС-ННЦ», пгт. Никита, Республика Крым**BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF ARTEMISIA ANNUA.  
SESQUITERPENE LACTONES**<sup>1</sup>D.A. Konovalev, <sup>2</sup>O.M. Shevchuk, <sup>2</sup>L.A. Logvinenko, <sup>1</sup>A.A. Khamilonov<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State  
Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia  
E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru<sup>2</sup>Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea  
E-mail: oksana\_shevchuk1970@mail.ru

Полынь однолетняя (*Artemisia annua* L.) – однолетнее травянистое растение, используемое в народной медицине Китая более двух тысяч лет. В 70-х годах XX века из надземной части этого вида был выделен сесквитерпеновый лактон артемизинин. На сегодняшний день – это самое эффективное, среди известных природных и синтетических соединений, лекарственное средство для лечения малярии. **Целью** исследования явился обзор информации, содержащейся в открытых источниках, об изучении сесквитерпеновых лактонов полыни однолетней и спектре их фармакологической активности. **Методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle), библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninca), а также результатов собственных исследований. **Результаты.** Установлено, что кроме эфирного масла и фенольных соединений надземная часть полыни однолетней содержит значительное количество различающихся по струк-

*Artemisia annua* is an herblike annual plant which has been used in Chinese folk medicine for more than 2,000 years. In 1970-s sesquiterpene lactones of artemisinin was isolated from the aboveground part of this plant. Today it is the most efficient known natural and synthetic compound for malaria treatment. The **purpose** of the study was the review of the information from the open sources about the study for sesquiterpene lactones of *Artemisia annua* referring to its pharmacological activity. **Methods.** The study was carried out using informational and search engines (PubMed, ScholarGoogle), library databases (eLibrary, Cyberleninca), and the results of our own researches. **Results.** It was established that apart from the essential oil and phenolic compounds, aboveground part of *Artemisia annua*, it

туре сесквитерпеновых лактонов. Качественный состав и количественное содержание сесквитерпеновых лактонов варьирует в зависимости от эколого-географических факторов, фазы развития растений, технологии выращивания, способа сушки и т.д. Известные фармакологические исследования извлечений из травы полыни однолетней, содержащих сесквитерпеновые лактоны, а также индивидуальных соединений этой группы характеризуют данный вид сырья как перспективный источник для дальнейшего более глубокого исследования. **Заключение.** Проведенный нами анализ, имеющихся в открытом информационном доступе, материалов по изучению сесквитерпеновых лактонов полыни однолетней, в том числе фитохимических и фармакологических, позволяют характеризовать траву полыни однолетней как перспективный источник для разработки новых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** полынь однолетняя, *Artemisia annua*, сесквитерпеновые лактоны, артемизинин

**Введение.** В 60-х годах XX века в мире появились лекарственно-устойчивые формы малярии, из-за чего заболевание стало быстро распространяться в Юго-Восточной Азии и Африке. Существовавшие тогда противомаларийные лекарства, такие как хинин, хлорохин и другие оказались неэффективными.

В 1967 году в Китае при поддержке правительства была начата «Программа 523», в которой участвовало несколько сотен китайских ученых. Более 1000 образцов различных растений известных в народной медицине были изучены современными методами. Первичный фармакологический скрининг позволил выделить и идентифицировать несколько активных соединений. К сожалению, эти природные вещества и их синтетические

contains a significant amount of sesquiterpene lactones. Qualitative content and quantitative composition of sesquiterpene lactones varies depending on the ecological and geographic factors, plants growing phase, cultivation technology, drying methods etc. Well-known pharmacological studies of the extracts from *Artemisia annua* herb with sesquiterpene lactones, as well as individual compounds of this group characterize this type of raw materials as a perspective source for more profound research. **Conclusion.** Our analysis of the open materials on the sesquiterpene lactones of *Artemisia annua*, including phytochemical and pharmacological ones, allows characterization of the *Artemisia annua* herb as a perspective source for new drugs working out.

**Keywords:** *Artemisia annua*, sesquiterpene lactones, artemisinin

**Introduction.** In 1960-s drug resistant forms of malaria appeared. That was the reason for its fast distribution in the South-East Asia and Africa. Anti-malaria drugs of those times, such as quinine, chloroquine, and others became ineffective.

In 1967, Program 523 backed by the government started in China. It involved several hundreds of Chinese scientists. More than 1,000 samples of different plants known from the folk medicine were studied with contemporary methods. Primary pharmacological screening allowed revelation and identification of several active compounds. Unfortunately, these natural compounds and their synthetic derivatives were difficult to access or insufficiently active, or too toxic.

In early 1970-s scientists from Beijing,

производные были либо малодоступными, недостаточно активными, либо слишком токсичными.

В начале 1970-х учёные из Пекина, Юньнана и Шаньдуна почти одновременно извлекли активную фракцию надземной части полыни однолетней, контролируя исследования противомаларийным скринингом *in vivo*.

Китайское название – «qinghao», которое очень часто приводится в западной научной литературе для полыни однолетней, на самом деле относится к традиционному китайскому лекарственному средству, в состав которого входит несколько растений. Составную часть этого лекарства – траву полыни однолетней китайцы называют «huanghuahao».

**Целью** исследования явился обзор информации, содержащейся в открытых источниках, об изучении сесквитерпеновых лактонов полыни однолетней и спектре их фармакологической активности.

**Методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle), библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninca), а также результатов собственных исследований.

**Результаты.** В процессе исследования надземной части полыни в 1972 году был идентифицирован сесквитерпеновый лактон – артемизинин (**1**) (*huanghuahaosu* или ошибочно – *qinghaosu*) – источник противомаларийной активности полыни однолетней [1, 2].

Определение структуры артемизинина было выполнено объединенной исследовательской группой учёных Китайского института лекарственных веществ и Шанхайского института органической химии [3]. Очень быстро, используя данные <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР, масс-спектров высокого разрешения и элементного анализа, удалось установить, что это соединение является сесквитерпеном с молекулярной формулой C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Однако струк-

Yunnan, and Shandong almost at the same time isolated an active fraction of the aboveground part of *Artemisia annua*, controlling the studies with anti-malaria screening *in vivo*.

Chinese name – qinghao, which is often given for the *Artemisia annua* in western literature, in reality belongs to traditional Chinese drug, which includes several plants. An ingredient of this plant – grass of *Artemisia annua* – is called “huanghuahao” in China.

The **purpose** of the study was the review of the information from the open sources about the study for sesquiterpene lactones of *Artemisia annua* referring to its pharmacological activity.

**Methods.** The study was carried out using informational and search engines (PubMed, ScholarGoogle), library databases (eLibrary, Cyberleninca), and the results of our own researches.

**Results.** While studying the aboveground of *Artemisia annua* in 1972 sesquiterpene lactone of artemisinin (**1**) was identified (*huanghuahaosu* or wrong – *qinghaosu*) – the source of anti-malaria activity of *Artemisia annua* [1, 2].

Artemisinin structure determination was carried out by the scientists research group of the Chinese Institute of Medicinal Substances and Shanghai Institute of Organic Chemistry [3]. Very fast, using data of <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, mass-spectrums of high definition and element analysis, it was possible to establish that this compound is sesquiterpenes with molecular formula C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. However structural formula was a mystery for a long time.

In the beginning of 1975 researchers assumed the presence of peroxide bridge in ar-

турная формула долгое время оставалась загадкой.

В начале 1975 г. исследователями было предположено наличие пероксидного мостика у артемизинина [4]. Гипотеза была подтверждена простым качественным и количественным анализом (рис. 2). Было также показано, что в масс-спектре артемизинина имеется фрагмент с массой 250, образующийся при отщеплении молекулярного кислорода.

С другим сесквитерпеновым лактоном полыни однолетней – артеаннуином В (артемизинином В) связана определённая путаница, присутствующая в научной литературе 70 – 80-х годов XX века. Он также как и артемизинин содержался в активных фракциях растения. До выяснения точной структуры артемизинина оба лактона очень часто идентифицировались как основное действующее начало полыни однолетней, а их названия смешивались, или характеризовали не конкретное вещество, а сумму действующих веществ. Ввиду этого при последующих исследованиях возникли две группы сесквитерпеновых лактонов: артемизинины и артеаннуины, среди которых были не только нативные вещества, но и артефакты, т. е. вещества, возникающие в процессе выделения и разделения суммарных фракций.

Исходя из данных, полученных физическими методами, разными исследовательскими группами были предложены три возможные структуры артеаннуина В (а-в):

temisinin [4]. Hypothesis was approved by simple qualitative and quantitative analysis (fig. 2). It was also shown that mass-spectrum of artemisinin had the fragment with 250 weight, which is formed after removal of molecular oxygen.

Other sesquiterpene lactone of *Artemisia annua* – arteannuin B (artemisinin B) – is connected with some confusion in the literature of 1970s and 1980s. As well as artemisinin it entered into the composition of active fractions of the plant. Before the revelation of an exact structure of artemisinin both lactones were often identified as a basic active part of *Artemisia annua*, and their names were mixed or the sum of active substances was characterized instead of certain substance. Therefore, after the following researches two groups of sesquiterpene lactones appeared: artemisinins and arteannuins, among which not only native substances but artefacts were found as well, the substances which appeared in the process of the isolation and separation of summary fractions.

Based on the data, obtained with physical methods, by different research groups, three possible structures of arteannuin B (a-c) were offered:

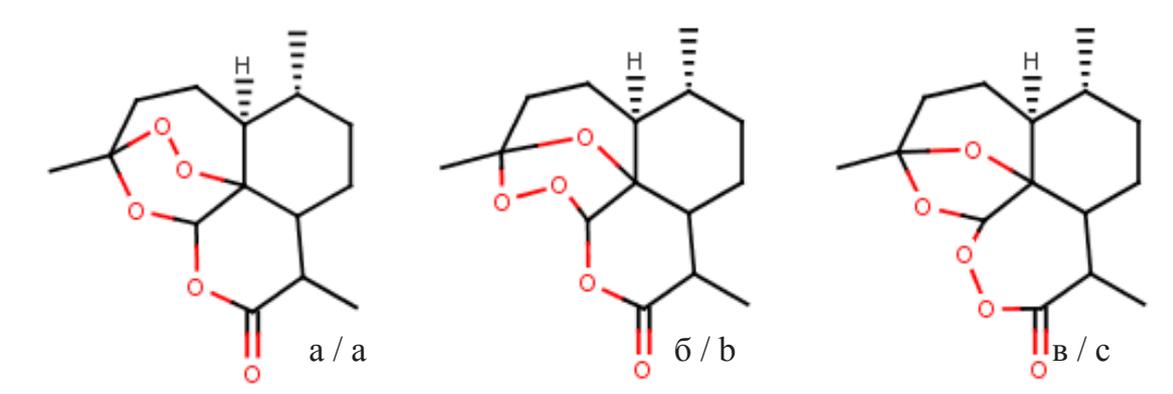


Рисунок 1 – Вероятные структуры артеаннуина В /  
Figure 1 – Possible structures of arteannuin B

Структура **в** была на определённом этапе исследований наиболее предпочтительна ввиду существования близких пероксилактонов [5, 6]. Реальная структура и относительная конфигурация (**2**) были наконец доказаны рентгеноструктурным анализом, а абсолютная конфигурация получена аномальным дифракционным рентгеноструктурным анализом (abnormal diffraction x-ray crystal analysis) [7].

Сегодня артемизинин и препараты на его основе широко используются во всём мире для лечения устойчивых к обычным противомалярийным препаратам штаммов малярии (*Plasmodium*), а также церебральной малярии и малярии у детей [8].

Артемизинин по химической структуре относят к кадинановому типу сесквитерпеноидов. Химические исследования других БАС полыни однолетней китайскими учёными проводятся с начала 1980-х годов. За этот период в её надземной части были обнаружены ещё десять родственных по структуре артемизинину сесквитерпеноидов, включая деоксиартемизинин (**3**) (табл. 1) [9], артеаннуин D (**4**) [10], артеаннуин F (**5**) [11], артеаннуин E (**6**), артеаннуин A (**7**) [10], эпоксиартеаннуиновую кислоту (**8**) [12], артемизиновую кислоту (**9**) [13], метиловый эфир артемизиновой кислоты (**10**), артемизинол (**11**) [14] и артеаннуин B (**2**) [9]. Все эти соединения относятся к аморфеновому ряду сесквитерпенов, характеризующемуся присутствием цис-декалинового скелета.

С биогенетической точки зрения, артемизиновая кислота (**9**) и её 11,13-дигидропроизводное – дигидроартемизиновая кислота (**12**), которая также была выделена впоследствии из надземной части полыни однолетней, являются непосредственными предшественниками в биосинтезе артемизинина (**1**) [15]. Об этих двух соединениях [15], также как и о способах их выделения впервые сообщили китайские исследователи в начале 1980-ых годов [16]. Позже другой способ выделения артемизиновой кислоты (**9**) был описан R.Roth и N.Acton [17]. К

Structure **c** was the most preferable at the certain stage of the researches because of the close peroxy lactones [5, 6]. Real structure and relative configuration (**2**) were finally proved by x-ray crystal analysis, and absolute configuration was obtained with abnormal diffraction x-ray crystal analysis [7].

Today artemisinin and drugs based on it are broadly used in the entire world for treatment of malaria strains (*Plasmodium*) resistant to usual anti-malaria drugs, cerebral malaria, and children malaria [8].

Artemisinin belongs to cadinane type of sesquiterpenoids by its chemical structure. Chemical studies of other biologically active substances of *Artemisia annua* by Chinese scientists have been being carried out from 1980s. For this period its aboveground part showed ten sesquiterpenoids relative by structure to artemisinin, including deoxyartemesinin (**3**) (table 1) [9], arteannuin D (**4**) [10], arteannuin F (**5**), arteannuin E (**6**), arteannuin A (**7**) [10], epoxy arteannuinic acid (**8**) [12], artemisinic acid (**9**) [13], methyl ether of artemisinic acid (**10**) artemisinol (**11**) [14], and arteannuin B (**2**) [9]. All these compounds belong to amorphenic type of sesquiterpenes, characterized by the presence of cis-decaline skilket.

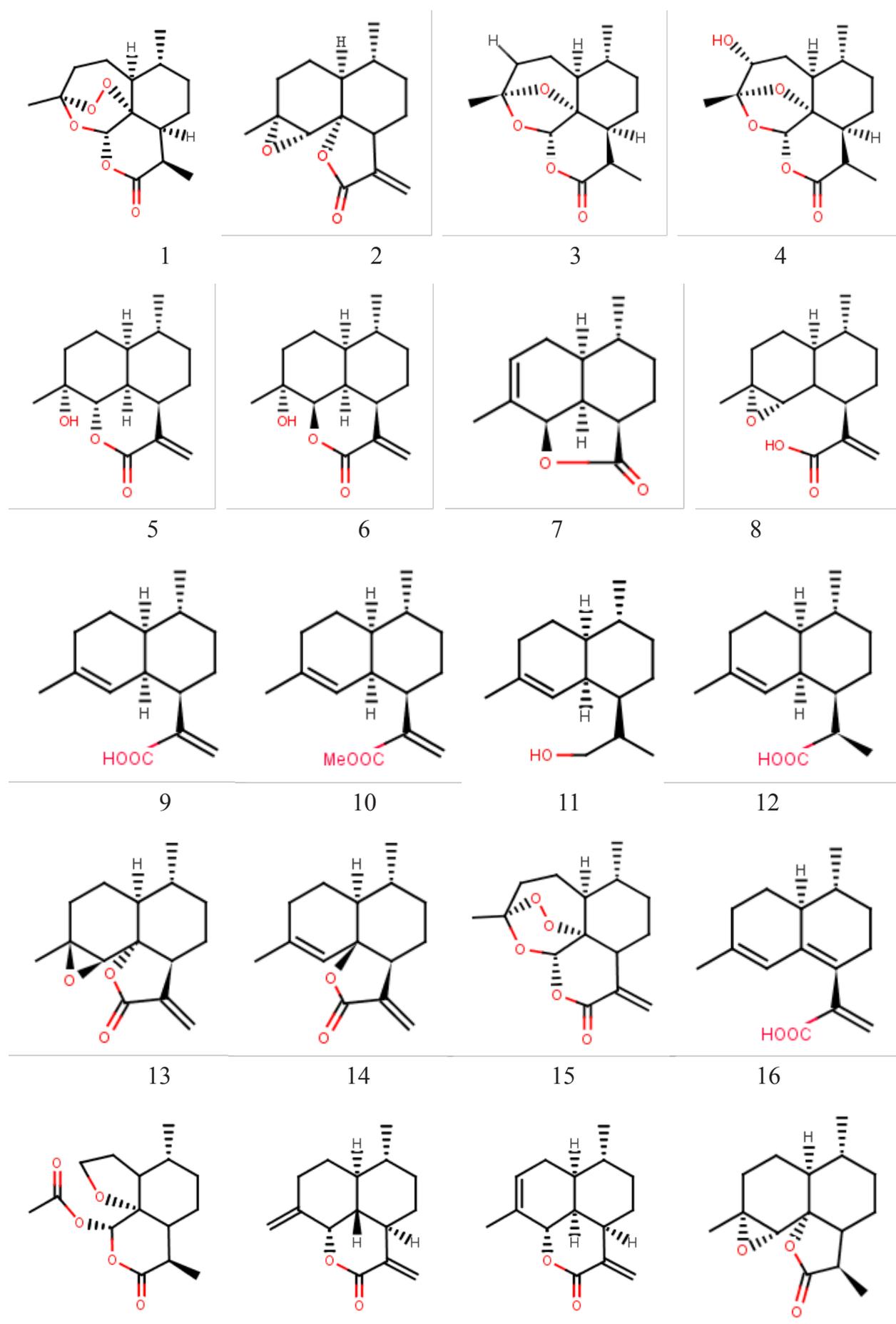
From the biogenetic point of view, artemisininic acid (**9**) and its 11,13-dehydro-derived – dehydroartemisinic acid (**12**), which was also isolated after, from the aboveground part of *Artemisia annua*, and were direct predecessors in artemisinin biosynthesis (**1**) [15]. Chinese researches were the first who reported in 1980s about these two compounds, as well as about the methods of their extraction [16]. Later, another method of artemisininic acid (**9**) was described by R. Roth and N. Acton [17].

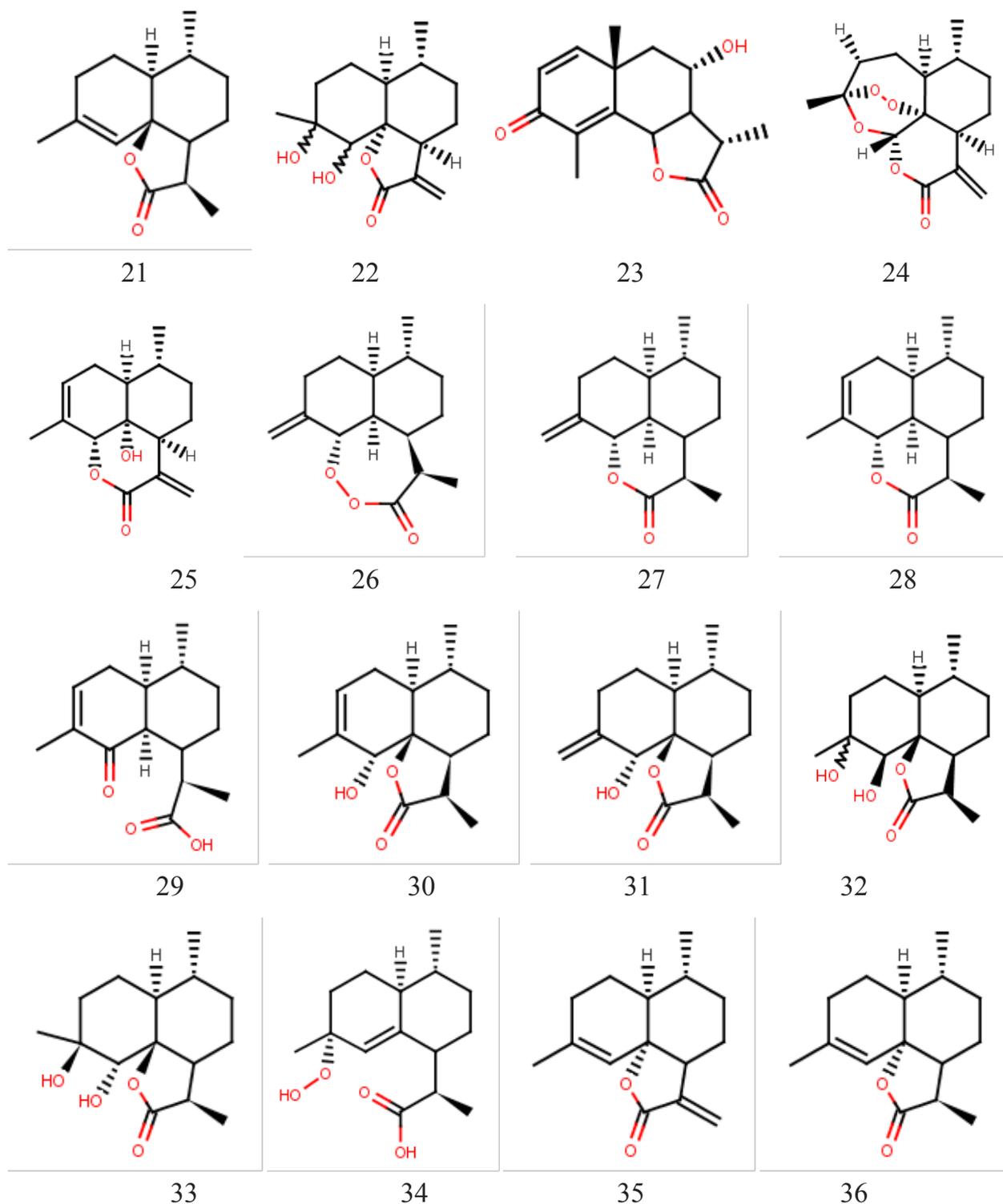
1991 году 16 близко связанных сесквитерпенов были изолированы из надземной части полыни однолетней S.Zaman и R.Sharma [18]. Затем были описаны ещё четыре сесквитерпена, включая артеаннуин С (**13**) [19], деоксиартемизинин В (**14**) [35], артемизитен (**15**) [20] и 6,7-дегидроартемизиновую кислоту (**16**) [21] (рис. 2). Вскоре после публикации S.Zaman и R.Sharma краткого обзора по сесквитерпеноидам этого растения китайскими учеными в 1992 г. было идентифицировано новое соединение под названием артемизинин G (**17**) [22]. Авторы доказали, что это соединение является продуктом разложения артемизинина, т.е. его артефактом. Новый представитель кадинанолидного ряда сесквитерпенов, аннулид (**18**), был описан в 1993 г. Структура и относительная конфигурация определялись с помощью ЯМР, хотя образец вещества содержал достаточно много примесей [23]. Продолжая исследования, G. Brown идентифицировал структурно близкий изоаннулид (**19**) [24]. Два других структурных родственника артеаннуина В: соединения **20** [25] и **21** [26], а также артемизина дигидроксикадинолид 2-А (**22**) [27], артемизин (**23**), дегидроартемизинина (**24**) [28, 29, 30] и 6 $\alpha$ -гидроксиизоаннулид (**25**) [31] были выделены и идентифицированы в надземной части полыни однолетней.

Семь новых сесквитерпеноидов, включая пероксилактон артеаннуин Н (**26**) и артеаннуины I–М (**27–32**), были обнаружены и идентифицированы исследовательской группой L.K. Sy с соавторами в 1998 г.[25]. Дальнейшее исследование привело к открытию нового кадинанового диола, артеаннуина О (**33**); его структура была установлена двумерным ЯМР и рентгенокристаллографией [32]. Синтез артеаннуина О (**33**) из дегидроэпидеоксиартеаннуина В (**21**) позволил авторам предложить пересмотр структуры стереохимии, заявленной для 5-ОН группы в артеаннуинах К (**30**), L (**31**) и М (**32**) [32].

By 1991, 16 closely related sesquiterpenes were isolated from the aboveground part of *Artemisia annua* by S.Zaman and R. Sharma [18] (fig. 2). After that, they described four more sesquiterpenes including arteannuin C (**13**) [19], deoxyartemisinin B (**14**) [35], artemisiten (**15**) [20], and 6,7-dehydroartemisininic acid (**16**) [21] (fig. 2). Soon after the publication of a short review of sesquiterpenoids of this plant by S. Zaman and R. Sharma, Chinese scientists identified new compound called artemisinin G in 1992 (**17**) [22]. The authors proved that compound to be a product of artemisinin breakdown, i.e. its artefact. A new representative of cadinanolide type of sesquiterpenes – annulid (**18**) – was described with NMR, although the substance sample had a lot of admixtures [23]. Continuing the studies, G. Brown identified structurally close isoannulid (**19**) [24]. Two other structural relative to arteannuin B: compounds **20** [25] and **21** [26], as well as artemisia dihydroxicadinolid 2-A (**22**), artemisin (**23**), dehydroartemisinin (**24**) [28, 29, 30], and 6 $\alpha$ -hydroxyisoannulid (**25**) [31] were isolated and identified from the aboveground parts of *Artemisia annua*.

Seven new sesquiterpenoids, including peroxy lactone arteannuin H (**26**) and arteannuins I – M (**27–32**), were found and identified by a research group of L.K. Sy with co-authors in 1998 [25]. Further study led to the discovery of a new cadinane diol – arteannuin O (**33**); its structure was established with two-dimensional NMR and x-ray crystal analysis [32]. Synthesis of arteannuin O (**33**) from dehydroepideoxyarteannuin B (**21**) allowed authors to revise the stereochemistry structure, specified for 5-OH group in arteannuins K (**30**), L (**31**), and m (**32**) [32].





**Рисунок 2 – Сесквитерпеновые лактоны  
и некоторые биосинтетически близкие соединения полыни однолетней**  
**Figure 2 – Sesquiterpene lactones  
and some biosynthetically related compounds of *Artemisia annua***

Структуры двух аморфных сесквитерпенов: деоксиартеаннуина В (35) и дигидродеоксиартеаннуина В (36), обнаруженных в надземной части полыни однолетней, были опубликованы в 2001 г. [24].

Structures of two amorphanic sesquiterpenes: deoxyarteannuin B (35) and dihydrodeoxyarteannuin B (36), found in aboveground part of *Artemisia annua* were published in 2001[24].

### Биосинтез сесквитерпеновых лактонов в процессе онтогенеза полыни однолетней

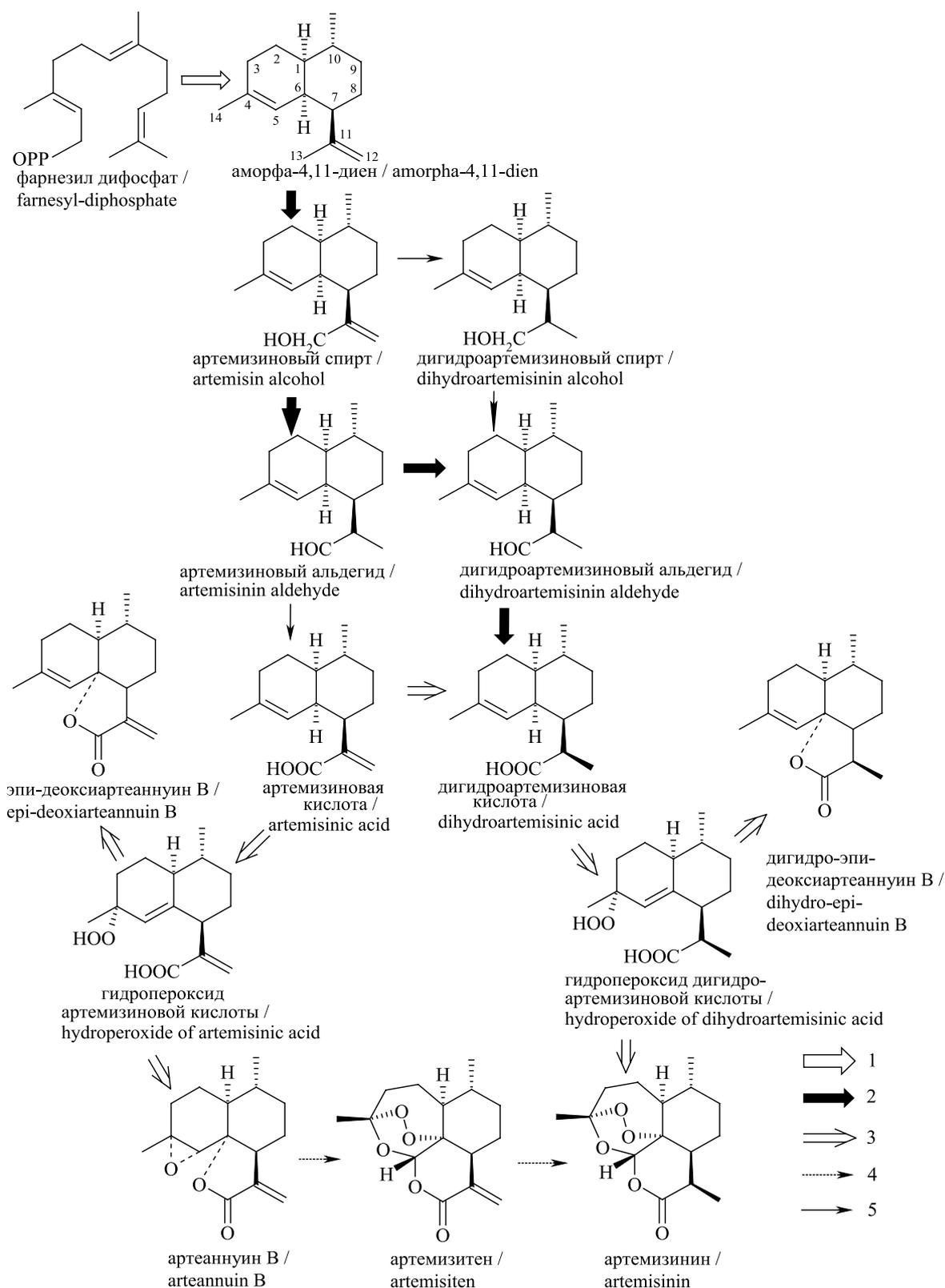
Хотя полный биосинтетический путь метаболизма артемизинина и некоторых его предшественников не был установлен полностью, некоторые этапы биотрансформации были объяснены как *in vitro* так и *in vivo*. Akhila и др. считают, что биосинтетический путь метаболизма артемизинина начинается с мевалоновой кислоты и изопентенилпирофосфата [33]. Другая биосинтетическая схема предполагает, что исходным предшественником артемизинина является фарнезилдифосфат, циклизация которого приводит к аморфа-4,11-диену (рис. 3) [34].

Этот сесквитерпен гидроксилируется до артемизинового спирта [35], окисление которого приводит к артемизиновому альдегиду. Восстановление двойной связи при C11-C12 далее даёт дигидроартемизиновый альдегид, который впоследствии окисляется до дигидроартемизиновой кислоты [35]. Как считает ряд исследователей, дигидроартемизиновая кислота преобразуется в артемизинин неферментативно [38]. Соотношения между этими предшественниками и артемизинином изменяются в генотипах различного происхождения, что предполагает существование различных хемотипов полыни однолетней [36]. Значительное количество артемизинина в растении часто совпадает с высоким содержанием дигидроартемизиновой кислоты и низким содержанием артемизиновой кислоты, как, например, во вьетнамском генотипе [36]. В бедных артемизинином генотипах часто обнаруживаются высокие уровни содержания артемизиновой кислоты, при незначительном содержании дигидроартемизиновой кислоты. T. Wallaart с соавторами [36] предположили, что различия между хемотипами биосинтетически обуслов-

### Biosynthesis of sesquiterpene lactones in a process of ontogenesis of *Artemisia annua*

Although full biosynthetic metabolism path of artemisinin and some of its predecessors were not established in a full scale, some stages of biotransformation were explained *in vitro* as well as *in vivo*. Akhila and others assume that biosynthetic path of metabolism of artemisinin starts from mevalonic acid and isopentenyl pyrophosphate [33]. Another biosynthetic scheme supposes that farnesyl-diphosphate is the initial predecessor of artemisinin, cyclization of which leads to amorpho-4,11-dien (fig. 3) [34].

This sesquiterpene is hydroxylated to artemisinin alcohol [35], oxidation of which leads to artemisinin aldehyde. Reduction of double link with C11-C12 gives dihydroartemisinin aldehyde, which after that is oxidated up to dihydroartemisinin acid [35]. According to some researches dihydroartemisininic acid transforms into artemisinin in non-fermentative way [38]. Correlation between these predecessors and artemisinin alters in different origin genotypes, which supposes different chemotypes of *Artemisia annua* [36]. Significant amount of artemisinin in plant is often coincide with high content of dihydroartemisininic acid and low content of artemisininic acid, as for example in Vietnamese genotype [36]. Genotypes with low artemisinin often have high level of artemisinin acid with insignificant amount of dihydroartemisininic acid. T. Wallaart with co-authors [36] supposed that differences between chemotypes are biosynthetically conditioned by the ability to reduce artemisininic acid up to dihydroar-



**Рисунок 3 – Гипотетические схемы биосинтеза артемизинина по:**  
 1 – Bouwmeester и др. [34]; 2 – Berteа и др. [35]; 3 – Wallaart и др. [36];  
 4 – Woerdenbag и др. [37]; 5 – варианты  
**Figure 3 – Hypothetic schemes of biosynthesis according to:**  
 1 – Bouwmeester and others [34]; 2 – Berteа and others [35];  
 3 – Wallaart and others [36]; 4 – Woerdenbag and others [37]; 5 – variants

лены способностью к восстановлению артемизиновой кислоты до дигидроартемизиновой в генотипах с высокими уровнями артемизиновой кислоты. Недавние результаты С. Bertea с соавторами [35], однако, исключают артемизиновую кислоту как прямого предшественника артемизинина во вьетнамском генотипе.

Полынь однолетняя содержит артемизиновой кислоты в 8-10 раз больше артемизинина. Поэтому считалось, что эта кислота – его возможный биогенетический предшественник. Исследования А. Akhila не характеризуют артемизиновую кислоту как предшественника артемизинина, но другие авторы [39] полагают, что артемизиновая кислота возможный биогенетический предшественник и для артеаннуина В и для артемизинина, последовательно или независимо. Y. Wang и др. использовали <sup>3</sup>H-маркированную по С-15 (экзоциклический метилен) артемизиновую кислоту и показали, что она способна преобразовываться и в артеаннуин В и в артемизинин. R. Sangwan и др. сообщили об *in vitro* и *in vivo* преобразовании артемизиновой кислоты в артеаннуин В и артемизинин [39]. Группа исследователей под руководством E. Staba биосинтезировала изопентенилпирофосфат и в артеаннуин В и в артемизинин [40]. Поэтому артеаннуин В также считали биосинтетическим предшественником артемизинина [41]. Бесклеточный листовый гомогенат листьев полыни однолетней был использован для преобразования артеаннуина В в артемизинин [41].

Недавно дигидроартемизининовая альдегидредуктаза (RED1) была клонирована из полыни однолетней [42]. Этот фермент может потенциально преобразовать дигидроартемизининовый альдегид в дигидроартемизининовый спирт, вещество, которое, представляет «мертвый конечный продукт», таким образом,

temisinin in genotypes with high levels of artemisinin acid. Recent results of C. Bertea with co-authors [35] however, exclude the artemisininic acid as a direct predecessor of artemisinin in Vietnamese genotype.

*Artemisia annua* contains 8-10 times more artemisinic acid than artemisinin. Therefore this acid was considered to be its possible biological predecessor. Studies of A. Akhila do not characterize artemisinic acid, as artemisinin predecessor but other authors [39] assume that artemisinic acid is a possible biogenetic predecessor for arteannuin B and artemisinin, consequently and independently. Y. Wang and others used <sup>3</sup>H-marked in C-15 (exocyclic methylene) artemisinin acid and showed that it was able to transform into arteannuin B and artemisinin. R. Sangwan and others reported about *in vitro* and *in vivo* transformation of artemisinin acid into arteannuin B and artemisinin [39]. Researchers group under direction of E. Sraba biosynthesized isopentenyl pyrophosphate in arteannuin B and in artemisinin [40]. Therefore arteannuin B was also considered as a biosynthetic predecessor of artemisinin [41]. Cell-free homogenate of *Artemisia annua* leaves was used to transform arteannuin B into artemisinin [41].

Recently, dihydroartemisinin aldehyde reductase (RED1) has been cloned from *Artemisia annua* [42]. This ferment may transform dihydroartemisinin aldehyde in dihydroartemisinin alcohol, substance, which is a “dead final product”, thus influencing the artemisinin efficiency in negative way.

At least two chemotypes of *Artemisia annua* with different composition of essential oil during vegetative period were described [36]. On chemotype shows a high content of

воздействуя на выход артемизинина отрицательным способом.

По крайней мере, два хемотипа полыни однолетней с разными составами эфирного масла во время вегетативного периода были описаны [36]. Один хемотип показывает высокое содержание дигидроартемизиновой кислоты и артемизинина, а второй – высокое содержание артемизиновой кислоты и артеаннуина В, но низкие количества артемизинина. Согласно предыдущим исследованиям не обнаружено преобразование артемизиновой кислоты in planta до дигидроартемизиновой кислоты или наоборот [43]. Было предложено, чтобы артеаннуин В мог быть преобразован в артемизинин in planta [44].

Для оценки конкуренции за предшественников и экспрессии генов терпенового метаболизма в разных растительных тканях полыни однолетней, что может влиять на выход артемизинина, был использован qPCR-метод [45]. Четыре гена метаболического биосинтетического пути артемизинина (аморфа-4,11-диен синтаза, цитохром P450-зависимая гидролаза,  $\Delta$ 11(13)-артемизининового альдегида редуктаза и альдегиддегидрогеназа 1) показали значительно более высокую экспрессию (в 40-500 раз) в цветочных почках и молодых листьях по сравнению с другими тканями (старые листья, стебли, корни и культура волосатых корней). Эти высокие уровни экспрессии обуславливают большую вероятность синтеза предшественников артемизинина в цветочных почках и молодых листьях, что частично подтверждается более высокой плотностью трихом на этих органах растения. Экспрессия других сесквитерпеновых синтаз была намного ниже. Следовательно, их влияние на выход артемизинина относительно ограничено.

Артемизитен – эндопероксид, близко связанный с артемизинином, был выделен и охарактеризован впервые в 1985

артемизинной кислоты и артеаннуина В, но в малом количестве артемизинина. Согласно предыдущим исследованиям, артемизинная кислота преобразовывается в planta в дигидроартемизинную кислоту, но не наоборот [43]. Было предложено преобразовать артеаннуин В в артемизинин in planta [44].

QOСR-метод был использован для оценки конкурентоспособности предшественников и экспрессии генов терпенового метаболизма в разных растительных тканях полыни однолетней, что может влиять на выход артемизинина, что было предложено преобразовать артеаннуин В в артемизинин in planta [44]. QOСR-метод был использован для оценки конкурентоспособности предшественников и экспрессии генов терпенового метаболизма в разных растительных тканях полыни однолетней, что может влиять на выход артемизинина, что было предложено преобразовать артеаннуин В в артемизинин in planta [44]. QOСR-метод был использован для оценки конкурентоспособности предшественников и экспрессии генов терпенового метаболизма в разных растительных тканях полыни однолетней, что может влиять на выход артемизинина, что было предложено преобразовать артеаннуин В в артемизинин in planta [44]. QOСR-метод был использован для оценки конкурентоспособности предшественников и экспрессии генов терпенового метаболизма в разных растительных тканях полыни однолетней, что может влиять на выход артемизинина, что было предложено преобразовать артеаннуин В в артемизинин in planta [44].

Артемизитен – эндопероксид, близко связанный с артемизинином, был выделен и охарактеризован впервые в 1985

Artemisinin is accumulated mainly in leaves (89%). It is also found in young green stalks (trace quantities), flowers, and seeds

году [46]. Соотношение концентрации артемизитена к артемизинину увеличивается от 1:10 в ранний период развития растения до 1:1 в фазу начала цветения.

Артемизинин, как считается, в основном накапливается в листьях (89%). Обнаруживается также в молодых зелёных стеблях (следовые количества), цветках и семенах [47]. Артемизинин и артемизитен не были обнаружены в корнях [48]. Низкие уровни артеаннуиновой кислоты и артеаннуина В присутствовали в боковых корнях.

Листья полыни однолетней покрыты железистыми трихомами [49]. Двурядные железистые трихомы состоят из 10 клеток, дифференцированных в зависимости от яруса по структуре и функциям [49]. Именно в трихомах, покрывающих листья и соцветия полыни однолетней, были обнаружены самые высокие концентрации артемизинина [50]. Поэтому они считаются участками его биосинтеза и накопления [28]. Один из биотипов полыни однолетней, лишённый железок, не содержал ни артемизинин ни артемизитен. M. Duke и др. заключают, что артемизинин содержится в железистых трихомах полыни однолетней, которые в большом количестве обнаруживаются на её листьях и цветках [28]. J. Ferreira с соавторами поддерживает это заключение [48]. Содержание артемизинина в соцветиях в стадию бутонизации не превышало его содержание в листьях. Однако в фазу полного цветения в соцветиях оно было в 4-11 раз выше, чем в листьях [48].

В процессе онтогенеза полыни количественное содержание артемизинина сначала увеличивается, а затем уменьшается [48]. Самые высокие концентрации этого лактона в растении обнаруживались во время вегетативных стадий [50], до цветения [51] или во время цветения [48].

Третьим по значимости сесквитерпеном данного вида полыни является артеаннуин В [54].

[47]. Artemisinin and artemisiten were not found in roots [48]. Low levels of arteannuic acid and arteannuin B were found in side roots.

*Artemisia annua* leaves were covered with glandular trichomes [49]. Two row glandular trichomes consist of 10 cells, differentiated dependent from the level by structure and functions [49]. The highest concentrations of artemisinin were found in trichomes, which cover the leaves and inflorescences of *Artemisia annua* [50]. Therefore they are considered the areas of its biosynthesis and accumulation [28]. One of the biotypes of *Artemisia annua* devoid of glandules, did not have artemisinin or artemisiten. M. Duke and others concluded that glandular trichomes of *Artemisia annua* had artemisinin, which is found in a big number in its leaves and flowers [28]. J Ferreira with co-authors supported this conclusion [48]. Content of artemisinin in inflorescences in budding stage did not exceed its content in leaves. However it was 4-11 times higher than in leaves in a full blossom phase [48].

In a process of ontogenesis of *Artemisia* quantitative content of artemisinin increased in the beginning, and the decreased [48]. The highest concentrations of this lactone in the plant were found during vegetative stages [50], before the blossom [51], or during the blossom [48].

Arteannuin B is the third significant sesquiterpenes of this type of *Artemisia* [54].

J. Laughlin [52] reported that the biggest efficiency of the artemisinic acid from the raw materials was observed while blossom, preceding the increase of artemisinin content. H. Woerdenbag and others [30] con-

J. Laughlin [52] сообщил, что наибольший выход артемизиновой кислоты из сырья наблюдается во время цветения, предшествуя увеличению содержания артемизинина. H. Woerdenbag и др. [30] заключили, что концентрации артемизиновой кислоты и артеануина В уменьшаются в процессе увеличения содержания артемизинина, а максимальные концентрации артемизитена следуют за максимумом артемизинина в растении.

Изменение содержания артемизинина и биосинтетически связанных сесквитерпенов: артемизиновой кислоты, артеаннуина В и артемизитена в течение вегетационного периода было изучено во Вьетнаме [30]. Самое высокое содержание артемизинина (0,86% на абс. сухой вес) наблюдалось в листьях 5-месячных растений, когда масса листьев по отношению к массе всего растения достигала максимума. Впоследствии, содержание артемизинина постепенно понижалось. В этот же период обнаруживались самые высокие концентрации артемизиновой кислоты (0,16% от абс. сухого веса) и артеаннуина В (0,08% от абс. сухого веса). Содержание артемизитена колебалось в разные стадии развития в пределах от 0,002 до 0,09% от абс. сухого веса.

Однако все эти данные характеризуют особенности биосинтеза артемизинина и связанных веществ по фазам развития целого растения, не учитывая характер их распределения по фазам развития отдельных органов. А, тем не менее, на растении одновременно находятся верхние молодые и нижние, часто отмирающие в процессе развития, листья. В отдельно взятом растении концентрации артемизинина часто выше в верхних листьях по сравнению с нижними листьями в вегетативные фазы развития целого растения [50], но эта закономерность может измениться после цветения [52].

В экспериментах, проведённых

cluded that the concentration of artemisinic acid and arteannuin B decreased while process of increasing of artemisinin quantity, and maximum concentrations of artemisiten followed the maximum of artemisinin in the plant.

The change of artemisinin content and biosynthetically linked sesquiterpenes: artemisinin acid, arteannuin B and artemisiten during vegetation period was studied in Vietnam [30]. The highest content of artemisinin (0.86% of absolutely dry weight) was found in the leaves of 5 month plants, when leaves weight in relation to the total weight of the plant reached maximum. Consequently, the content of artemisinin gradually decreased. At the same period there were the highest concentrations of artemisinin acid (0.16% of absolutely dry weight) and arteannuin B (0.08% of absolutely dry weight). The content of artemisiten oscillated in different stages of development from 0.002% to 0.09% from absolutely dry weight.

However all these data characterize the peculiarities of biosynthesis of artemisinin and linked substances in growing phases of the plant, without considering the character of their distribution in separate organs development phases. Nevertheless, the plant simultaneously has upper young and lower, dying out leaves. Artemisinin concentration in a plant ofent may be higher in upper leaves in comparison with lower leaves in vegetative phases, development of entire plant [50], but this regularity may change after the blossom [52].

In experiments carried out by M. Lommen with co-authors [53] content of artemisinin in growth period and develop-

М. Lommen с соавторами [53], содержание артемизинина в процессе роста и развития листьев полыни однолетней сопоставлялось с их площадью и сухим весом. Авторы доказали, что стареющие (отмирающие) коричневые листья содержат больше артемизинина в пересчёте на одинаковую площадь и сухой вес.

Установлено влияние климатических факторов на содержание артемизинина в растении [54]. Факторы окружающей среды, такие как освещённость, температура, содержание влаги в почве и в воздухе, засоленность почвы, значительно влияли на выход целевых веществ из сырья [55].

Биологическая активность сесквитерпеновых соединений полыни однолетней  
Спектр биологической активности извлечений и веществ, выделенных из полыни однолетней, широк.

Артемизинин – мощное противомалярийное соединение даже в сравнении с хлорохином в отношении устойчивого к хинину *Plasmodium falciparum* и других вызывающих малярию паразитов. Для объяснения механизма противомалярийного действия, учеными Шанхайского института лекарственных средств была создана модель взаимодействия этого соединения с гемом (рис. 4).

ment of *Artemisia annua* leaves correlated with their square and dry weight. Authors proved that ageing (obsolete) brown leaves with more artemisinin in terms of an equal square and dry weight.

The influence of climatic factors on the content of artemisinin in a plant was established [54]. Factors of the environment such as illumination, temperature, moisture in soil and air, salinity of soil significantly influences the coming out target substances from the raw materials [55].

Biological activity of sesquiterpenic compound of *Artemisia annua*

Spectrum of biological activity of extracts and substances, isolated from *Artemisia annua* is wide.

Artemisinin is a powerful antimalarial compound even in comparison with chloroquine in relation to *Plasmodium falciparum*, resistant to quinine and other parasites which provoke malaria. To explain the mechanism of anti-malaria action, scientists of Shanghai Institute of Drugs created a model of interconnection of this compound with hemin (fig. 4).

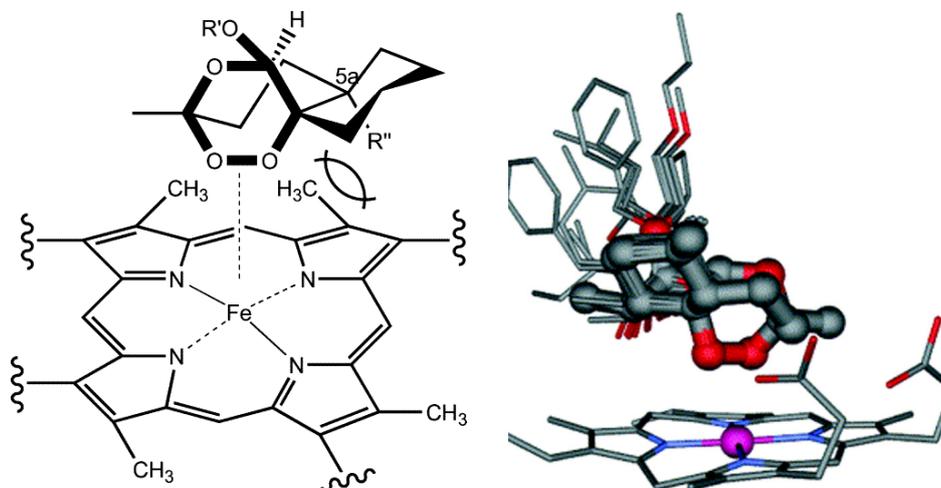


Рисунок 4 – Взаимодействие пероксидного мостика молекулы артемизинина с железом в молекуле гема

Figure 4 – Interreacting of peroxide bridge of artemisinin molecule with Ferrum in hemin molecule

При вступлении артемизинина в контакт с атомом железа гема происходит химическая реакция с образованием огромного количества свободных радикалов. Их синтез внутри клетки приводит к разрушению клеточных структур и гибели клетки. Токсичность артемизинина для малярийного плазмодия обусловлена неспособностью паразита выводить железо, содержащееся в эритроцитах, которыми он питается [56].

Артемизинин и его синтетические производные (артемизинин и натрия артемизинат) исследовались китайскими учеными в условиях клиники в начале 1970-ых. Лечение с использованием артемизинина и производных протекало без каких-либо очевидных побочных эффектов. Более 3000 больных малярией, зараженных *P. vivax* и *P. falciparum*, были клинически вылечены артемизинином и его производными. Эти вещества также оказались эффективными при церебральной малярии. В процессе лечения температура тела пациентов становилась нормальной через 72 часа, а полное излечение наступало через 120 часов.

Клинические исследования одного из препаратов на основе артемизинина – артеэтера были проведены в 8 различных центрах в Индии на 267 пациентах с неосложнённой и на 211 пациентах с осложнённой формой малярии (*P. falciparum*). Эти испытания подтвердили эффективность трёхдневного курса лечения с артеэтером.

На основе артемизинина M.Z. Abdin с соавторами был синтезирован дигидроартемизинин, который проявил более высокую противомалярийную активность, чем исходное соединение, но его структура менее стабильна. Так же были синтезированы и другие производные артемизинина, среди них были найдены вещества, которые показали более высокую эффективность, чем артемизинин [57].

After artemisinin reaction with heme iron atom, there is a chemical reaction with formation of a big number of free radicals. Their synthesis inside a cell leads to destruction of cell structures and its death. Toxicity of artemisinin for malaria plasmodium is conditioned by the incapability of a parasite to egest iron in erythrocytes, which it feeds on.

Artemisinin and its synthetic derivatives (artemether and sodium artesunate) were studied by Chinese scientists in clinic conditions in the beginning of 1970s. Treatment with artemisinin and its derivatives proceeded without any evident side effects. More than 3,000 malaria patients, infected with *P. vivax* and *P. falciparum* were clinically treated with artemisinin and its derivatives. These substances also were efficient in cerebral malaria treatment. While treatment, body temperature of patients became normal in 72 hours, and the full recovery was in 120 hours.

Clinical study of one of the drugs based on artemisinin – arteether were carried out in 8 different centers of India on 267 patients with intact and 211 patients with complicated form of malaria (*P. falciparum*). These studies proved the efficiency of 3 day treatment course with arteether.

M.Z. Abdin with co-authors synthesized dihydroartemisinin based on the artemisinin. It exhibited higher antimalarial activity than the original compound, but its structure is less stable. Other artemisinin derivatives were also synthesized. In the result, more efficient substances than artemisinin were found [57].

Кроме противомаларийной активности, сесквитерпеновые лактоны полыни однолетней обладают цитотоксическим эффектом. Это действие реализуется посредством блокирования разрушения цитостатических Т-лимфоцитов, подавляющих рост раковых клеток. Хотя точные механизмы биологического действия сесквитерпеновых лактонов не ясны, но известно, что это происходит из-за инактивации ядерного фактора, связанного с фосфорилированием тирозина через альфа-метилен-бутиролактонную группу, которая является химически активной [58].

Большинство опухолевых клеток нуждаются в большом количестве железа для поддержания активного деления. Поверхность таких клеток усеяна рецепторами, обеспечивающими поступление железа внутрь клеток. Это и позволяет артемизинину обнаруживать и убивать такие клетки. Профилактический эффект артемизинина может объясняться его способностью либо распознавать предраковые клетки, тоже характеризующиеся повышенным потреблением железа, либо лишать опухоль способности формировать сосудистую сеть, необходимую для ее роста [59].

В 2010 г. установлено, что артемизинин ингибирует содержащий гем белок (гемопротейн) NO-синтазы, ковалентно соединяясь с протетическим гемом клеток опухоли [60] и бактерий. Впоследствии показали, что артемизинин в состоянии улучшить и даже прервать суставной синовит, раннюю фазу ревматоидного артрита, в мышцах, ингибируя производство NO [61].

У пациентов с карциномой простаты и уровнем специфического антигена (PSA) > 800 мкг/л после краткосрочного лечения с бакалитумидом (50 мг/день в течение 14 дней) и долгосрочного приема капсул с сырьем полыни однолетней и производными артемизинина (непре-

Apart from antimalarial activity, sesquiterpene lactones of *Artemisia annua* have cytotoxic effect. This action is implemented by means of blocking of cytostatic T-lymphocytes which suppress the growth of cancer cells. Although exact mechanisms of biological action of sesquiterpene lactones are not clear, it is known that it is possible because of the inactivation of a nuclear factor, connected with phosphorylation of tyrosine through  $\alpha$ -methylene- butyrolactonic group which is chemically active [58].

The majority of tumorous cells need in a big amount of iron for active segmentation. Surface of such cells is covered with receptors, which provide iron income into the cells. This allows artemisinin to detect and eliminate such cells. Preventive effect of artemisinin can be explained by its ability to reveal precancerous cells which are characterized by increased iron consumption, or to deprive cancer from formation of the vascular tree necessary for its growth [59].

It was established in 2010 that artemisinin inhibits NO-syntheses with hem protein, covalently connecting with prosthetic hem of tumor cells [60] and bacteria. Consequently, it was established that artemisinin was able to improve and break arthrous synovitis, early stage of rheumatoid arthritis, in muscles, inhibiting the production of NO [61].

Patients with prostate carcinoma and level of specific antigen (PSA) > 800  $\mu\text{g/l}$  after short-term treatment with bacalatumid (50 mg/day within 14 days) and long term application of capsules with *Artemisia annua* raw materials and artemisinin deriva-

ривно 5×50 мг/день) уровень PSA существенно понизился (0,98 мкг/л). По мнению авторов исследования последующие контролируемые клинические испытания должны уточнить возможность использования соединений полыни однолетней при раке простаты [62].

Многочисленные исследования показали, что артемизинин и его производные эффективны в отношении разнообразных изогенных опухолей животных [62] и человека [63, 64]. Артезунат также ингибирует воспаление и окислительный стресс *in vivo*, вызванные канцерогенными веществами [65]. Эффективность артемизинина, его производных и полыни однолетней была оценена в нескольких клинических фазах испытаний (I и II) при терапии рака животных и человека [66, 67]. Недавнее управляемое плацебо, рандомизированное и двойное слепое испытание фазы II в пациентах с colorectal карциномой продемонстрировало, что у пациентов, берущих таблетки артезуната в дополнение к стандартной хирургической терапии, было преимущество выживания [67].

Производные артемизинина – дигидроэпидоксартемизинин и дезокси-артемизинин, выделенные из сесквитерпеновой фракции спиртового экстракта полыни однолетней, были изучены на наличие антиульцерогенного действия на модели язв, вызванных спиртом этиловым и индометацином. Установлено, что соединения проявляют противовоспалительную активность. Предполагается, что антиульцерогенный эффект обусловлен увеличением синтеза простагландина [68].

У сесквитерпеновых лактонов полыни однолетней были обнаружены инсектицидные и гербицидные свойства [69].

tives (5×50 mg/day) PSA level decreased significantly (0.98 µg/l). In opinion of the author of the study, further controlling clinical researches should make sure the possibility of *Artemisia annua* compounds in prostate cancer [62].

A lot of researches showed that artemisinin and its derivatives efficient towards different isogenic tumors of animals [62] and humans [63, 64]. Artesunate also inhibits inflammation and oxidational stress *in vivo*, provoked by cancer-causing substances [65]. Efficiency of artemisinin, its derivatives and *Artemisia annua* was estimated in several clinical phases of trials (I and II) in cancer therapy of animals and humans [66, 67]. Recent managed placebo, randomized in a double blind experiment of phase II in patients with colorectal carcinoma demonstrated that patients which take artesunate pills in addition to the standard surgical therapy had advantage of survival [67].

Artemisinin derivatives – dihydroepidoxartemisinin and desoxyartemisinin – isolated from sesquiterpene fraction of the alcohol extract of *Artemisia annua*, were studied for the presence of antiulcerogenic action at the ulcer models, provoked by the ethanol and indomethacin. It was established that the compounds exhibit anti-ulcerous activity. It is supposed that anti-ulcerogenic effect was conditioned by the increase of synthesis of prostaglandin [68].

Sesquiterpene lactones of *Artemisia annua* had insecticide and herbicide properties [69].

### **Полынь однолетняя как источник лекарственного растительного сырья**

По оценке Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) потребность в артемизинине в 2006 году составляла 96 000 кг для обеспечения как минимум 120 миллионов курсов лечения. Хотя ежегодно во всём мире регистрируется до 500 миллионов случаев заболевания малярией.

Содержание артемизинина в листьях дикорастущей полыни однолетней значительно изменяется в зависимости от генотипа, эколого-географических факторов и фазы заготовки сырья. В сырье с промышленных плантаций среднее содержание его приблизительно 1% в пересчёте на сухой вес. Количество собираемого сырья зависит не только от культивара растения, но также от климата, плотности роста и использования удобрений и ирригации. Исследование, проведённое в полевых условиях во Вьетнаме, показало выход сырья 7000 кг/га в пересчёте на абсолютно сухую массу и приблизительно 30 кг/га артемизинина при плотности посадки – 20 растений на м<sup>2</sup>. Более позднее сообщение описывает многократный сбор сырья в полевых испытаниях в Индии. Наибольшее содержание артемизинина наблюдалось в молодых листьях. Эта техника позволяет увеличивать выход артемизинина, собирая молодые листья от тех же самых растений до четырех раз за сезон, с максимальным выходом артемизинина 77,5 кг/га. Лучшая сельскохозяйственная практика и ирригация позволяют получать 4000-5000 кг/га сырья в пересчёте на абсолютно сухой вес, тогда как небольшие производители в областях без ирригации собирают только 1000 кг/га. Исходя из этих данных, общая потребность в сырье полыни однолетней для получения артемизинина составляет от 3000 до 14 000 гектаров, чтобы получить

### **Artemisia annua as the source of medicinal plant raw materials**

According to the World Healthcare Organization (WHO) artemisinin demand in 2006 amounted to 96,000 kg to supply at least 120 million treatment courses. Although there are up to 500 cases of malaria registered every year.

Content of artemisinin in the leaves of wild-growing *Artemisia annua* varies significantly depending on genotype, ecological and geographic factors, and raw materials harvesting phase. In raw materials of industrial plantations its average content amounts to 1% in terms of dry weight. Quantity of the raw materials gathered depends not only on a variety of the plant, but also on the climate, growth density, and the use of fertility and irrigation. The study, carried out in field conditions in Vietnam, showed the production of raw materials amounted to 7,000 kg/ha in terms of absolutely dry weight and about 30 kg/ha of artemisinin, at the density of 20 plants per m<sup>2</sup>. Later report describes a repeated collection of raw materials in field research in India. The biggest content of artemisinin was found in young leaves. This technique allows increasing artemisinin output, gathering young leaves of the same plants up to 4 times a season, with maximum output of artemisinin of 77.5 kg/ha. The best agricultural practice and irrigation allows receiving 4,000-5,000 kg/ha or raw materials in terms of absolutely dry weight, while small producers in areas without irrigation only gathered 1,000 kg/ha. According to these data, general demand in *Artemisia annua* raw materials to obtain artemisinin amounts to from 3,000 to 14,000

120 миллионов курсов лечения. Площадь необходимых плантаций полыни однолетней во многом определяется также эффективностью технологии выделения артемизинина.

Полынь однолетняя – широко распространённое растение на Кавказе и в Предкавказье в частности.

#### **Методы анализа сесквитерпеновых лактонов в сырье полыни однолетней**

Анализ артемизинина в сырье в силу ряда факторов является затруднительным:

- ✓ вещество является нестабильным;
- ✓ концентрация его в растении относительно низка;
- ✓ отсутствуют селективные реагенты, образующие хромогенные комплексы с артемизинином;
- ✓ сопутствующие вещества, содержащиеся в исходных извлечениях из сырья, затрудняют его обнаружение.

Исследование термической стабильности показало, что артемизинин устойчив до 150°C, но начинает разрушаться при 180-200 °C [70]. Кроме того, он чувствителен к кислотной и щелочной обработке [71].

Хроматография в тонком слое (ТСХ) использовалась, чтобы оценить содержание артемизинина [10, 70] в сырье, но из-за отсутствия селективных хромогенных реагентов и присутствия близких по структуре сопутствующих веществ, этот метод оказался не достаточно точным. ВЭЖХ с УФ обнаружением при 210 нм также использовалась для аналитических целей, но присутствие веществ, поглощающих в данной области спектра, существенно снижало точность определения артемизинина [51, 72].

Так как артемизинин и дигидроартемизинин термически неустойчивы и в их структуре практически отсутствуют

ha, to obtain 120 million treatment courses. The square of necessary plantations of *Artemisia annua* is also determined by the efficiency of artemisinin isolation technology.

*Artemisia annua* is a widespread plant in the Caucasus, particularly in the Ciscaucasia.

#### **Methods of sesquiterpene lactones analysis in the raw materials of *Artemisia annua***

Analysis of artemisinin in the raw materials is challenging due to the range of factors:

- ✓ the substance is unstable;
- ✓ its concentration in a plant is relatively low;
- ✓ there are no selective reagents which form chromogenic complexes with artemisinin;
- ✓ accessory agents in the initial extracts form the raw materials complicate its detection.

Study of thermic stability showed that artemisinin is resistant to 150°C but starts destroying at 180-200°C [70]. Apart of that it is sensible to acid and alkaline processing [71].

Thin-layer chromatography (TLC) was used to estimate the content of artemisinin [10, 70] in the raw materials, but because of the absence of the selective chromogenic reagents and presence of structurally related accessory agents, this method was not precise enough. HPLC with UV detection at 210 nm was also used for analytic purposes but the presence of substances which absorbed in this field of spectrum significantly decreased the accuracy of artemisinin determination [51, 72].

Since artemisinin and dihydroartemisinin are thermally unstable and their structure practically does not have ultraviolet of

ультрафиолетовые или флуоресцентные хромофоры [73], также как и функциональные группы пригодные для дериватизации, развитие чувствительных аналитических методов для определения этих веществ – серьёзная проблема. Два различных подхода использовались для определения этих веществ:

- ✓ предварительное кислотное или основное разложение для получения УФ-поглощающих веществ и последующий их ВЭЖХ-анализ [72];
- ✓ ВЭЖХ с электрохимическим восстановлением [74].

М.М. ElDomiaty и др. сообщили об определении примеси артемизитена к артемизинину с помощью обращённо-фазной ВЭЖХ [75]. Метод ВЭЖХ с полярографическим обнаружением артемизинина и его производных был также развит [76]. Недавно был описан метод ГЖХ для определения артемизинина (предел чувствительности составил 100 нг) [77]. Этот метод основан на линейных соотношениях, полученных между концентрацией артемизинина и соответствующими площадями пиков для любого из двух продуктов его термического разложения. Быстрый скрининговый метод, основанный на тандемной масс-спектрометрии, описан для веществ, выделяемых вместе с артемизинином из первичных гексановых извлечений полыни однолетней [78]. Кроме того, были описаны хромато-масс-спектрометрический [79] метод и радиоиммуноанализ. В 1993 г. М. Jaziri и соавторы сообщили о разработке косвенного энзим-связывающего метода, основанного на способности пероксидной функциональной группы артемизинина взаимодействовать со специфическими антителами.

Несколько работ было посвящено анализу биосинтетически связанных с артемизинином соединений: артеаннуиновой кислоты, артеаннуина В и артемизитена.

fluorescent chromophores [73], as well as functional groups able for derivatization, development of sensitive analytical methods of these substances determination has been a serious problem. Two different approaches were used to determine these substances:

- ✓ preliminary acid and base decomposition to obtain UV-absorbing substances and further HPLC analysis [72];
- ✓ HPLC with electronic and chemical reduction [74].

M.M. ElDomiaty and others reported about the determination of admixture of artemisiten to artemisinin with reverse phase HPLC [75]. HPLC Method with polarographic detection of artemisinin and its derivatives was also worked out [76]. Recently, the method of gas-liquid chromatography has been described for the artemisinin determination (sensitivity limit amounted to 10 ng) [77]. This method was based on the linear correlations, obtained between the concentration of artemisinin and corresponding areas of peaks of any of the products of its thermic decomposition. Fast screening method, based on the tandem mass-spectrometry was described for the substances, being isolated together with artemisinin from the initial hexane extracts of *Artemisia annua* [78]. Apart of that, chromate-mass-spectrometric method [79] and method of radio-immune-analysis were described. In 1993 M. Jaziri and co-authors reported about the working out of an indirect enzyme-binding method, based on the ability of peroxide functional group of artemisinin to interreact with peculiar antibodies.

Several works were devoted to the analysis of compounds, biosynthetically

ТСХ использовалась для одновременного обнаружения этих веществ.

Термическая неустойчивость эндопероксидной функции артемизитена и артемизинина позволяла определять продукты их пиролиза. Простой метод одновременного обнаружения и количественного определения неповрежденного артемизинина и его биопредшественников был предложен D.R. Vandenberghe с соавторами [29]. Предел чувствительности данного метода оказался значительно ниже тех концентраций веществ, которые обнаруживаются в растении.

**Заключение.** Таким образом, полынь однолетняя является важным источником биологически активных сесквитерпеновых лактонов, некоторые из которых, как, например, артемизинин, артемизининовая кислота и др. уже используются для получения лекарственных средств.

Кроме того, сесквитерпеновые лактоны полыни однолетней обладают цитотоксическим, противовоспалительным, антиульцерогенным и другими видами фармакологической активности.

Проведенный нами анализ, имеющихся в открытом информационном доступе, материалов по изучению сесквитерпеновых лактонов полыни однолетней, в том числе фитохимических и фармакологических, позволяют характеризовать траву полыни однолетней как перспективный источник для разработки новых лекарственных средств.

#### Библиографический список

1. Klayman D.L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China // *Science*. 1985. Vol. 228. P. 1049–1055.
2. Li Y., Wu Y.L. How Chinese scientists discovered qinghaosu (artemisinin) and developed its derivatives. What are the future perspectives? // *Med. Trop.* 1998. Vol. 58. P. 9S-12S.
3. Liu J.-M., Ni M.-Y., Fan Y.-F., Tu Y.-

related to artemisinin: arteannuin acid, arteannuin B, and artemisiten. TLC was used for simultaneous detection of these substances.

Thermic instability of endoperoxide function of artemisinin and artemisiten allowed determination of products of their pyrolysis. A simple method of the simultaneous detection of quantitative determination of an intact artemisinin and its bio-predecessors was offered by D.R. Vandenberghe with co-authors [29]. The sensibility limit of this method was significantly lower the concentration of substances, found in the plant.

**Conclusion.** Thus, *Artemisia annua* is the most important source of biologically active sesquiterpene lactones, some of which as for example artemisinin, artemisinic acid and others have already been used to obtain medicinal drugs.

Apart of that, sesquiterpene lactones of *Artemisia annua* have cytotoxic, anti-inflammatory, anti-ulcerogenic and other types of pharmacological activity.

Our analysis of the open data about sesquiterpene lactones of *Artemisia annua*, including phytochemical and pharmacological, allows characterizing the herb of *Artemisia annua* as a perspective source for new drugs working out.

#### References

1. Klayman D.L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science*. 1985. Vol. 228. P. 1049-1055.
2. Li Y., Wu Y.L. How Chinese scientists discovered qinghaosu (artemisinin) and developed its derivatives. What are the future perspectives? *Med. Trop.* 1998. Vol. 58. P. 9S-12S.
3. Liu J.-M., Ni M.-Y., Fan Y.-F., Tu Y.-

- Y., Wu Z.-H., Wu Y.-L., Chou W.-S. Structure and reactions of arteannuin // *Huaxue Xuebao*. 1979. Vol. 37. Is.2. P. 129–141.
4. Xu X.-X., Zhu J., Huang D.-Z., Zhou W.-S. Total synthesis of (+)-yingzhao-su A // *Tetrahedron Lett.* 1991. Vol. 32. P. 5785–5788.
  5. Jeremic D., Jokic A., Behbud A., Stefanovic M. A new type of sesquiterpene lactone isolated from *artemisia annua* L. arteannuin B // *Tetrahedron Lett.* 1973. Vol. 32. P. 3039–3042.
  6. Uskokovic M. R., Williams T. H., Blount J. F. The structure and absolute configuration of arteannuin B // *Helv. Chim. Acta.* 1974. Vol. 57, no.3. P. 600–602.
  7. Qinghaosu Antimalarial Coordinating Research Group et al. Institute of Biophysics, CAS. The crystal structure and absolute configuration of qinghaosu // *Scientia Sinica.* 1979. Vol. 11. P. 1114–1128.
  8. Yeung S., Pongtavornpinyo W., Hastings I.M., Mills A.J., White N.J. Anti-malarial drug resistance, artemisinin-based combination therapy, and the contribution of modeling to elucidating policy choices // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004. Vol. 71. P. 179–186.
  9. Tu Y.-Y., Ni M.-Y., Zhong Y.-R., Li L.-N., Cui S.-L., Zhang M.-Q., Wang X.-Z., Liang X.-T. Studies on the chemical constituents of *Artemisia annua* L. // *Acta Pharmaceutica Sinica.* 1981. Vol. 16, no.5. P. 366–370.
  10. Tu Y.-Y., Ni M.-Y., Zhong Y.-R., Li L.-N., Cui S.-L., Zhang M.-Q., Wang X.-Z., Liang X.-T. Studies on the constituents of *Artemisia annua*. Part II. // *Planta Medica.* 1982. Vol. 44. P. 143–145.
  11. Zhu D.-Y, Deng D.-A., Zhang S.-G, Xu R.-S. Structure of artemisilactone // *Acta Chim. Sinica.* 1984. Vol. 42, no.9. P. 937–939.
  12. Wu Z.-H., Wang Y.-Y. Structure and
- Y., Wu Z.-H., Wu Y.-L., Chou W.-S. Structure and reactions of arteannuin. *Huaxue Xuebao*. 1979. Vol. 37, Is.2. P. 129–141.
  4. Xu X.-X., Zhu J., Huang D.-Z., Zhou W.-S. Total synthesis of (+)-yingzhao-su A *Tetrahedron Lett.* 1991. Vol. 32. P. 5785–5788.
  5. Jeremic D., Jokic A., Behbud A., Stefanovic M. A new type of sesquiterpene lactone isolated from *artemisia annua* L. arteannuin B. *Tetrahedron Lett.* 1973. Vol. 32. P. 3039–3042.
  6. Uskokovic M. R., Williams T.H., Blount J. F. The structure and absolute configuration of arteannuin B. *Helv. Chim. Acta.* 1974. Vol. 57, No.3. P. 600–602.
  7. Qinghaosu Antimalarial Coordinating Research Group et al. Institute of Biophysics, CAS. The crystal structure and absolute configuration of qinghaosu. *Scientia Sinica.* 1979. Vol. 11. P. 1114–1128.
  8. Yeung S., Pongtavornpinyo W., Hastings I.M., Mills A.J., White N.J. Anti-malarial drug resistance, artemisinin-based combination therapy, and the contribution of modeling to elucidating policy choice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004. Vol. 71. P. 179–186.
  9. Tu Y.-Y., Ni M.-Y., Zhong Y.-R., Li L.-N., Cui S.-L., Zhang M.-Q., Wang X.-Z., Liang X.-T. Studies on the chemical constituents of *Artemisia annua* L. *Acta Pharmaceutica Sinica.* 1981. Vol. 16, No.5. P. 366–370.
  10. Tu Y.-Y., Ni M.-Y., Zhong Y.-R., Li L.-N., Cui S.-L., Zhang M.-Q., Wang X.-Z., Liang X.-T. Studies on the constituents of *Artemisia annua*. Part II. *Planta Medica.* 1982. Vol. 44. P. 143–145.
  11. Zhu D.-Y, Deng D.-A., Zhang S.-G, Xu R.-S. Structure of artemisilactone. *Acta Chim. Sinica.* 1984. Vol. 42, No.9. P. 937–939.
  12. Wu Z.-H., Wang Y.-Y. Structure and

- synthesis of arteannuin and related compounds. XI. Identification of epoxyarteannuic acid // *Acta Chim. Sinica*. 1984. Vol. 42. P. 596.
13. Tu Y.-Y., Ni M.-Y., Chung Y.-Y., Li L.-N. Chemical constituents in *Artemisia annua* L. and the derivatives of artemisinin // *Zhong Yao T'ong Bao (Bull. Chin. Nat. Med.)*. 1981. Vol. 6, no.2. P. 31.
14. Zhu D.-Y., Zhang S.-G., Liu B.-N., Fan G.-J., Liu J., Xu R.-S. Study on antibacterial constituents of Qing Hao (*Artemisia annua* L.) // *Zhongcaoyao (Chin. Trad. Herb. Drug)*. 1982. Vol. 13, no.2. P. 54.
15. Huang J.-J., Xia Z.-Q., Wu L.-F. Constituents of *Artemisia annua* L. I. Isolation and identification of 11R(-)-dihydroarteannuic acid // *Acta Chim. Sin.* 1987. Vol. 45. P. 609–612.
16. Tian Y., Wei Z.-Y., Wu Z.-H. Studies on the chemical constituents of Qing Hao (*Artemisia annua*), a traditional Chinese herb // *Zhongcaoyao*. 1982. Vol. 13. P. 249–251.
17. Roth R. J., Acton N. Isolation of arteannuic acid from *Artemisia annua* // *Planta Med.* 1987. Vol. 53. P. 501–502.
18. Zaman S.-S., Sharma R.-P. Some aspects of the chemistry and biological activity of artemisinin and related antimalarials // *Heterocycles*. 1991. Vol. 32, Is.8. P. 1593–1637.
19. Misra L.N. Arteannuin C, a sesquiterpene lactone from *Artemisia annua* // *Phytochemistry*. 1986. Vol. 25, Is.12. P. 2892–2893.
20. Acton N., Klayman D.L. Artemisitene, a new sesquiterpene lactone endoperoxide from *Artemisia annua* // *Planta Med.* 1985. Vol. 5. P. 441–442.
21. El-Ferally F.-S., Al-Meshal I. A., Khalifa S. I. epi-Deoxyarteannuin B and 6,7-dehydroartemisinic acid from *Artemisia annua* // *J. Nat. Prod.* 1989. Vol. 52. P. 196–198.
- synthesis of arteannuin and related compounds. XI. Identification of epoxyarteannuic acid. *Acta Chim. Sinica*. 1984. Vol. 42. P. 596.
13. Tu Y.-Y., Ni M.-Y., Chung Y.-Y., Li L.-N. Chemical constituents in *Artemisia annua*, L. and the derivatives of artemisinin. *Zhong Yao T'ong Bao (Bull. Chin. Nat. Med)*. 1981. Vol. 6, No.2. P. 31.
14. Zhu D.-Y., Zhang S.-G., Liu B.-N., Fan G.-J., Liu J., Xu R.-S. Study on antibacterial constituents of Qing Hao (*Artemisia annua* L.). *Zhongcaoyao (Chin. Trad. Herb. Drug)*. 1982. Vol. 13, No.2. P. 54.
15. Huang J.-J., Xia Z.-Q., Wu L.-F. Constituents of *Artemisia annua* L. I. Isolation and identification of 11R(-)-dihydroarteannuic acid. *Acta Chim. Sin.* 1987. Vol. 45. P. 609–612.
16. Tian Y., Wei Z.-Y., Wu Z.-H. Studies on the chemical constituents of Qing Hao (*Artemisia annua*), a traditional Chinese herb. *Zhongcaoyao*. 1982. Vol. 13. P. 249–251.
17. Roth R. J., Acton N. Isolation of arteannuic acid from *Artemisia annua*. *Planta Med.* 1987. Vol. 53. P. 501–502.
18. Zaman S.-S., Sharma R.-P. Some aspects of the chemistry and biological activity of artemisinin and related antimalarials. *Heterocycles*. 1991. Vol. 32, Is.8. P. 1593–1637.
19. Misra L.N. Arteannuin C, a sesquiterpene lactone from *Artemisia annua*. *Phytochemistry*. 1986. Vol. 25, Is.12. P. 2892–2893.
20. Acton N., Klayman D.L. Artemisitene, a new sesquiterpene lactone endoperoxide from *Artemisia annua*. *Planta Med.* 1985. Vol. 5. P. 441–442.
21. El-Ferally F.-S., Al-Meshal I. A., Khalifa S. I. epi-Deoxyarteannuin B and 6,7-dehydroartemisinic acid from *Artemisia annua*. *J. Nat. Prod.* 1989. Vol. 52. P. 196–198.

22. Wei Z.X., Pan J.P., Li Y. Artemisinin-G – a sesquiterpene from *Artemisia annua* // *Planta Med.* 1992. Vol. 58. Is. 3. P. 300.
23. Brown G. D. Annulide, a sesquiterpene lactone from *Artemisia-Annua* // *Phytochemistry.* 1993. Vol. 32. Is. 2. P. 391–393.
24. Sy L.K., Brown G.D. Deoxyarteannuin-B, dihydro-deoxyarteannuin-B and tans-5-hydroxy-2-isopropenyl-5-methylhex-3-en-1-ol from *Artemisia annua* // *Phytochemistry.* 2001. Vol. 58. Is. 8. P. 1159–1166.
25. Sy L. K., Brown G. D., Haynes R. A novel endoperoxide and related sesquiterpenes from *Artemisia annua* which are possibly derived from allylic hydroperoxides // *Tetrahedron.* 1998. Vol. 54. Is.17. P. 4345–4356.
26. Brown G. D. Two new compounds from *Artemisia annua* // *J. Nat. Prod.* 1992. Vol. 55. Is.12. P. 1756–1760.
27. Brown G. D. Cadinanes from *Artemisia annua* that may be intermediates in the biosynthesis of artemisinin // *Phytochemistry.* 1994. Vol. 36. Is.3. P. 637–641.
28. Duke M.V., Paul R.N., Elsohly H.N., Sturtz G., Duke S.O. Localization of artemisinin and artemisitene in foliar tissues of glanded and glandless biotypes of *Artemisia annua* I. // *Int. J. Plant Sci.* 1994. Vol. 155. P. 365–372.
29. Vandenberghe D. R., Vergauwe A. N., Van Montagu M., Van Den Eeckout E. G. Simultaneous Determination of Artemisinin and Its Bioprecursors in *Artemisia annua* // *J. Nat. Prod.* 1995. Vol. 58. P. 798–803.
30. Woerdenbag H.J., Pras N., Nguyen G.C., Bui T.B., Bos R., Van Uden W., Pham V.Y., Nguyen V.B., Batterman S., Lugt C.B. Artemisinin related sesquiterpenes and essential oils in *Artemisia annua* during a vegetation period in Vietnam // *Planta Med.* 1994. Vol. 60. P. 272–275.
22. Wei Z.X., Pan J.P., Li Y. Artemisinin-G – a sesquiterpene from *Artemisia annua*. *Planta Med.* 1992. Vol. 58, Is. 3. P. 300.
23. Brown G. D. Annulide, a sesquiterpene lactone from *Artemisia-Annua*. *Phytochemistry.* 1993. Vol. 32, Is. 2. P. 391–393.
24. Sy L.K., Brown G.D. Deoxyarteannuin-B, dihydro-deoxyarteannuin-B and tans-5-hydroxy-2-isopropenyl-5-methylhex-3-en-1-ol from *Artemisia annua*. *Phytochemistry.* 2001. Vol. 58, Is. 8. P. 1159–1166.
25. Sy L. K., Brown G. D., Haynes R. A novel endoperoxide and related sesquiterpenes from *Artemisia annua* which are possibly derived from allylic hydroperoxides. *Tetrahedron.* 1998. Vol. 54, Is.17. P. 4345–4356.
26. Brown G. D. Two new compounds from *Artemisia annua*. *J. Nat. Prod.* 1992. Vol. 55, Is.12. P. 1756–1760.
27. Brown G. D. Cadinanes from *Artemisia annua* that may be intermediates in the biosynthesis of artemisinin. *Phytochemistry.* 1994. Vol. 36, Is.3. P. 637–641.
28. Duke M.V., Paul R.N., Elsohly H.N., Sturtz G., Duke S.O. Localization of artemisinin and artemisitene in foliar tissues of glanded and glandless biotypes of *Artemisia annua* I. *Int. J. Plant Sci.* 1994. Vol. 155. P. 365-372.
29. Vandenberghe D. R., Vergauwe A. N., Van Montagu M., Van Den Eeckout E. G. Simultaneous Determination of Artemisinin and Its Bioprecursors in *Artemisia annua*. *J. Nat. Prod.* 1995. Vol. 58. P. 798-803.
30. Woerdenbag H.J., Pras N., Nguyen G.C., Bui T.B., Bos R., Van Uden W., Pham V.Y., Nguyen V.B., Batterman S., Lugt C.B. Artemisinin related sesquiterpenes and essential oils in *Artemisia annua* during a vegetation period in Vietnam. *Planta Med.* 1994. Vol. 60. P. 272-275.

31. Pathak A. K., Jain D. C., Bhakuni R. S., Chaudhuri P. K., Sharma R. P. Deo-oxidation of arteannuin-B with chlorotrimethylsilane and sodium-iodide // *J. Nat. Prod.* 1994. Vol. 57. Is. 12. P. 1708–1710.
32. Sy L. K., Cheung K. K., Zhu N. Y., Brown G. D. Structure elucidation of Arteannuin-O, a novel cadinane diol from *Artemisia annua* and the synthesis of Arteannuin-K, Arteannuin-L, Arteannuin-M and Arteannuin-O // *Tetrahedron.* 2001. Vol. 57. Is. 40. P. 8481–8493.
33. Akhila A., Kumkum R., Thakur R.S. Biosynthesis of artemisinic acid in *Artemisia annua* // *Phytochemistry.* 1990. Vol. 29. P. 2129–2132.
34. Bouwmeester H.J., Wallaart T.E., Jansen M.H.A. et al. Amorpha-4,11-diene synthase catalyses the first probable step in artemisinin biosynthesis // *Phytochemistry.* 1999. Vol. 52. P. 843–854.
35. Berteau C.M., Freije J.R., van der Woude H. et al. Identification of intermediates and enzymes involved in the early steps of artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua* L. // *Planta Med.* 2005. Vol. 71. P. 40–47.
36. Wallaart T.E., Pras N., Beekman A.C., Quax W.J. Seasonal variation of artemisinin and its biosynthetic precursors in plants of *Artemisia annua* of different geographical origin; proof for the existence of chemotypes // *Planta Med.* 2000. Vol. 66. P. 57–62.
37. Woerdenbag H. J., Lugt C. B., Pras N. *Artemisia annua* L.: a source of novel antimalarial drugs // *Pharmaceutisch Weekblad.* – 1990. – Vol. 12, no. 5. – P. 169–181.
38. Brown G.D., Sy L.K. In vivo transformations of dihydroartemisinic acid in *Artemisia annua* plants // *Tetrahedron.* 2004. Vol. 60. P. 1139–1159.
39. Sangwan R.S., Agarwal K., Luthra R., Thakur R.S., Singh-Sangwan N. Bio-
31. Pathak A. K., Jain D. C., Bhakuni R. S., Chaudhuri P. K., Sharma R. P. Deo-oxidation of arteannuin-B with chlorotrimethylsilane and sodium-iodide. *J. Nat. Prod.* 1994. Vol. 57, Is. 12. P. 1708–1710.
32. Sy L. K., Cheung K. K., Zhu N. Y., Brown G. D. Structure elucidation of Arteannuin-O, a novel cadinane diol from *Artemisia annua* and the synthesis of Arteannuin-K, Arteannuin-L, Arteannuin-M and Arteannuin-O. *Tetrahedron.* 2001. Vol. 57, Is. 40. P. 8481–8493.
33. Akhila A., Kumkum R., Thakur R.S. Biosynthesis of artemisinic acid in *Artemisia annua*. *Phytochemistry.* 1990. Vol. 29. P. 2129–2132.
34. Bouwmeester H.J., Wallaart T.E., Jansen M.H.A. et al. Amorpha-4,11-diene synthase catalyses the first probable step in artemisinin biosynthesis. *Phytochemistry.* 1999. Vol. 52. P. 843–854.
35. Berteau C.M., Freije J.R., van der Woude H. et al. Identification of intermediates and enzymes involved in the early steps of artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua* L. *Planta Med.* 2005. Vol. 71. P. 40–47.
36. Wallaart T.E., Pras N., Beekman A.C., Quax W.J. Seasonal variation of artemisinin and its biosynthetic precursors in plants of *Artemisia annua* of different geographical origin; proof for the existence of chemotypes. *Planta Med.* 2000. Vol. 66. P. 57–62.
37. Woerdenbag H. J., Lugt C. B., Pras N. *Artemisia annua* L.: a source of novel antimalarial drugs. *Pharmaceutisch Weekblad.* 1990. Vol. 12, No. 5. P. 169–181.
38. Brown G.D., Sy L.K. In vivo transformations of dihydroartemisinic acid in *Artemisia annua* plants. *Tetrahedron.* 2004. Vol. 60. P. 1139–1159.
39. Sangwan R.S., Agarwal K., Luthra R., Thakur R.S., Singh-Sangwan N. Bio-

- transformation of arteannuic acid into arteannuin-B and artemisinin in *Artemisia annua* // *Phytochemistry*. 1993. Vol. 34. P. 1301–1302.
40. Martinez B.C., Staba E.J: The production of artemisinin in *Artemisia annua* L. tissue cultures // *Adv. Cell. Cult.* 1988. Vol. 6. P. 69–87.
41. Nair M.S.R., Basile D.V. Bioconversion of arteannuin B to artemisinin // *J. Nat. Prod.* 1993. Vol. 56. P. 1559–1566.
42. Rydén A.-M., Ruyter-Spira C., Quax W.J., Osada H., Muranaka T., Kayser O., Bouwmeester H. The Molecular cloning of dihydroartemisinic aldehyde reductase and its implication in artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua* // *Planta med.* 2010. Vol. 76. Is.15. P. 1778–1783.
43. Brown G.D., Sy L.K. In vivo transformations of artemisinic acid in *Artemisia annua* plants // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 63. P. 9548–9566.
44. Dhingra V., Narasu M.L. Purification and characterization of an enzyme involved in biochemical transformation of arteannuin B to artemisinin from *Artemisia annua* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 281. P. 558–561.
45. Olofsson, L., Engström, A., Lundgren, A., Brodelius, P. Relative expression of genes of terpene metabolism in different tissues of *Artemisia annua* L. // *BMC Plant Biology*. 2011. Vol. 11. P. 45–56.
46. Acton N., Klayman D.L., Rollmann I.J. Reductive electrochemical HPLC assay for artemisinin (qinghaosu) // *Planta Med.* 1985. Vol. 5. P. 445–446.
47. Charles D.J., Simon J.E., Wood K.V., Heinstejn P. Germplasm variation in artemisinin content of *Artemisia annua* using an alternative method of artemisinin analysis from crude plant extracts // *Journal of Natural Products*. 1990. Vol. 53. P. 157–160.
48. Ferreira J.F.S., Simon J.E., Janick J. Developmental studies of *Artemisia annua*: transformation of arteannuic acid into arteannuin-B and artemisinin in *Artemisia annua*. *Phytochemistry*. 1993. Vol. 34. P 1301–1302.
40. Martinez B.C., Staba E.J: The production of artemisinin in *Artemisia annua* L. tissue cultures. *Adv. Cell. Cult.* 1988. Vol. 6. P 69–87.
41. Nair M.S.R., Basile D.V. Bioconversion of arteannuin B to artemisinin. *J. Nat. Prod.* 1993. Vol. 56. P. 1559–1566.
42. Rydén A.-M., Ruyter-Spira C., Quax W.J., Osada H., Muranaka T., Kayser O., Bouwmeester H. The Molecular cloning of dihydroartemisinic aldehyde reductase and its implication in artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua*. *Planta med.* 2010. Vol.76, Is.15. P.1778-1783.
43. Brown G.D., Sy L.K. In vivo transformations of artemisinic acid in *Artemisia annua* plants. *Tetrahedron*. 2006. Vol. 63. P. 9548-9566.
44. Dhingra V., Narasu M.L. Purification and characterization of an enzyme involved in biochemical transformation of arteannuin B to artemisinin from *Artemisia annua*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 281. P. 558-561.
45. Olofsson L., Engström A., Lundgren A., Brodelius P. Relative expression of genes of terpene metabolism in different tissues of *Artemisia annua* L. *BMC Plant Biology*. 2011. Vol. 11. P.45-56.
46. Acton N., Klayman D.L., Rollmann I.J. Reductive electrochemical HPLC assay for artemisinin (qinghaosu). *Planta Med.* 1985. Vol. 5. P. 445–446.
47. Charles D.J., Simon J.E., Wood K.V., Heinstejn P. Germplasm variation in artemisinin content of *Artemisia annua* using an alternative method of artemisinin analysis from crude plant extracts. *Journal of Natural Products*. 1990. Vol. 53. P. 157-160.
48. Ferreira J.F.S., Simon J.E., Janick J. Developmental studies of *Artemisia annua*:

- flowering and artemisinin production under greenhouse and field conditions // *Planta medica*. 1995. Vol. 61, no. 2. P. 167–170.
49. Duke S.O., Paul R.N. Development and fine structure of the glandular trichomes of *Artemisia annua* L. // *Int. J. Plant Sci.* 1993. Vol. 154. P. 107–118.
50. Gupta S.K., Singh P., Bajpai P. et al. Morphogenetic variation for artemisinin and volatile oil in *Artemisia annua* // *Ind. Crop. Prod.* 2002. Vol. 16. P. 217–224.
51. Liersch R., Soicke H., Stehr C., Tullner H.U. Formation of artemisinin in *Artemisia annua* during one vegetation period // *Planta Med.* 1986. Vol. 52. P. 387–390.
52. Laughlin J.C. The influence of distribution of antimalarial constituents in *Artemisia annua* L. on time and method of harvest // *Acta Hort.* 1995. Vol. 390. P. 67–73.
53. Lommen W.J.M., Schenk E., Bouwmeester H.J., Verstappen F.W.A. Trichome dynamics and artemisinin accumulation during development and senescence of *Artemisia annua* leaves // *Planta med.* 2006. Vol. 72. P. 336–345.
54. Ferreira J.F.S., Simon J.E., Janick J. Relationship of artemisinin content of tissue cultured, greenhouse grown, and field grown plants of *Artemisia annua* // *Planta Med.* 1995. Vol. 61. P. 351–355.
55. Weathers P.J., Cheetham R.D., Follansbee E., Theoharides K. Artemisinin production by transformed roots of *Artemisia annua* // *Biotechnol Lett.* 1994. Vol. 16. P. 1281–1286.
56. Meshnick S.R. Artemisinin mechanisms of action, resistance and toxicity // *Int. J. Parasitology.* 2002. Vol. 32. P. 1655–1660.
57. Abdin M. Z., Israr M., Rehman R. U., Jain S. K. Artemisinin, a novel antimalarial drug: biochemical and molecular approaches for enhanced production
- flowering and artemisinin production under greenhouse and field conditions. *Planta medica*. 1995. Vol. 61, No.2. P. 167-170.
49. Duke S.O., Paul R.N. Development and fine structure of the glandular trichomes of *Artemisia annua* L. *Int. J. Plant Sci.* 1993. Vol. 154. P. 107–118.
50. Gupta S.K., Singh P., Bajpai P. et al. Morphogenetic variation for artemisinin and volatile oil in *Artemisia annua*. *Ind. Crop. Prod.* 2002. Vol. 16. P. 217-224.
51. Liersch R., Soicke H., Stehr C., Tullner H.U. Formation of artemisinin in *Artemisia annua* during one vegetation period. *Planta Med.* 1986. Vol. 52. P. 387-390.
52. Laughlin J.C. The influence of distribution of antimalarial constituents in *Artemisia annua* L. on time and method of harvest. *Acta Hort.* 1995. Vol. 390. P. 67-73.
53. Lommen W.J.M., Schenk E., Bouwmeester H.J., Verstappen F.W.A. Trichome dynamics and artemisinin accumulation during development and senescence of *Artemisia annua* leaves. *Planta med.* 2006. Vol. 72. P. 336-345.
54. Ferreira J.F.S., Simon J.E., Janick J. Relationship of artemisinin content of tissue cultured, greenhouse grown, and field grown plants of *Artemisia annua*. *Planta Med.* 1995. Vol. 61. P. 351–355.
55. Weathers P.J., Cheetham R.D., Follansbee E., Theoharides K. Artemisinin production by transformed roots of *Artemisia annua*. *Biotechnol Lett.* 1994. Vol. 16. P. 1281–1286.
56. Meshnick S.R. Artemisinin mechanisms of action, resistance and toxicity. *Int. J. Parasitology.* 2002. Vol. 32. P. 1655-1660.
57. Abdin M. Z., Israr M., Rehman R. U., Jain S. K. Artemisinin, a novel antimalarial drug: biochemical and molecular approaches for enhanced production.

- // *Planta medica*. 2003. Vol. 69. Is. 04. P. 289–299.
58. Takatsuki S., Narui T., Ekimoto H. et al. Studies on cytotoxic activity of animal and plant crude drugs // *Nat. Med.* 1996. Vol. 50, no. 2. P. 145–157.
59. Kroes B.H., Quarries H.C., Van Ufford Q., Tinbergen-De Boer R.L., Van Den Berg A.J.J., Beukelman C.J., Labadie R.P., Van Dijk H. Modulatory effects of *Artemisia annua* extracts on human complement, neutrophil oxidative burst and proliferation of T lymphocytes // *Phytotherapy Research*. 1995. Vol. 9. Is. 8. P. 551–554.
60. Zeng Q. P., Zhang P. Z. Artesunate mitigates proliferation of tumor cells by alkylating heme-harboring nitric oxide synthase // *Nitric Oxide*. 2011. Vol. 24, no. 2. P. 110–112.
61. Bao F., Wu P., Xiao N., Qiu F., Zeng Q.P. Nitric oxide-driven hypoxia initiates synovial angiogenesis, hyperplasia and inflammatory lesions in mice // *PloS one*. 2012. Vol. 7, no. 3. P. e34494.
62. Michaelsena Fr.W., Saeed M.E.M., Schwarzkopf J., Efferth Th. Activity of *Artemisia annua* and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma // *Phyto-medicine*. 2015. Vol. 22. P. 1223–1231.
63. Du J.H., Zhang H.D., Ma Z.J., Ji K.M. Artesunate induces oncosis-like cell death in vitro and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts in vivo // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010. Vol. 65. P. 895–902.
64. Ma H., Yao Q., Zhang A.M., Lin S., Wang X.X., Wu L., Sun J.G., Chen Z.T. The effects of artesunate on the expression of EGFR and ABCG2 in A549 human lung cancer cells and axenograft model // *Molecules*. 2011. Vol. 16. P. 10556–10569.
65. Ng D.S., Liao W., Tan W.S., Chan T.K., Loh X.Y., Wong, W.S. Anti-malarial drug artesunate protects against cig-
- Planta medica*. 2003. Vol. 69, Is. 04. P. 289-299.
58. Takatsuki S., Narui T., Ekimoto H. et al. Studies on cytotoxic activity of animal and plant crude drugs. *Nat. Med.* 1996. Vol. 50, No. 2. P. 145-157.
59. Kroes B.H., Quarries H.C., Van Ufford Q., Tinbergen-De Boer R.L., Van Den Berg A.J.J., Beukelman C.J., Labadie R.P., Van Dijk H. Modulatory effects of *Artemisia annua* extracts on human complement, neutrophil oxidative burst and proliferation of T lymphocytes. *Phytotherapy Research*. 1995. Vol. 9, Is. 8. P. 551-554.
60. Zeng Q. P., Zhang P. Z. Artesunate mitigates proliferation of tumor cells by alkylating heme-harboring nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*. 2011. Vol. 24, No. 2. P. 110-112.
61. Bao F., Wu P., Xiao N., Qiu F., Zeng Q.P. Nitric oxide-driven hypoxia initiates synovial angiogenesis, hyperplasia and inflammatory lesions in mice. *PloS one*. 2012. Vol. 7, No. 3. P. e34494.
62. Michaelsena Fr.W., Saeed M.E.M., Schwarzkopf J., Efferth Th. Activity of *Artemisia annua* and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma. *Phytomedicine*. 2015. Vol. 22. P. 1223–1231.
63. Du J.H., Zhang H.D., Ma Z.J., Ji K.M. Artesunate induces oncosis-like cell death in vitro and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts in vivo. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010. Vol. 65. P. 895–902.
64. Ma H., Yao Q., Zhang A.M., Lin S., Wang X.X., Wu L., Sun J.G., Chen Z.T. The effects of artesunate on the expression of EGFR and ABCG2 in A549 human lung cancer cells and axenograft model. *Molecules*. 2011. Vol. 16. P. 10556–10569.
65. Ng D.S., Liao W., Tan W.S., Chan T.K., Loh X.Y., Wong, W.S. Anti-malarial drug artesunate protects against cig-

- arette smoke-induced lung injury in mice // *Phytotherapy*. 2014. Vol. 21. P. 1638–1644.
66. Breuer E., Efferth T. Treatment of Iron-Loaded Veterinary Sarcoma by *Artemisia annua* // *Nat. Prod. Bioprospect.* 2014. Vol. 4. P.113–118.
67. Krishna S., Ganapathi S., Ster I.C., Saeed M.E., Cowan M., Finlayson C., Kovacsevics H., Jansen H., Kremsner P.G., Efferth T., Kumar D. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer // *EBioMed.* 2015. Vol. 2. P. 82–90.
68. Foglio M. A., Dias P. C., Antônio M. A., Possenti A., Rodrigues R. A. F., da Silva É. F. et al. Antiulcerogenic activity of some sesquiterpene lactones isolated from *Artemisia annua* // *Planta medica.* 2002. Vol. 68, no.6. P. 515–518.
69. Tripathi A. K., Prajapati V., Aggarwal K. K., Kumar S. Toxicity, feeding deterrence, and effect of activity of 1, 8-cineole from *Artemisia annua* on progeny production of *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae) // *Journal of Economic Entomology.* 2001. Vol. 94, no. 4. P. 979–983.
70. Luo X.D., Shen C.C. The chemistry, pharmacology, and clinical applications of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives // *Med. Res. Rev.* 1987. Vol. 7. P. 29–52.
71. Zheng M., Li L., Chen S. Chemical transformations of qinghaosu, a peroxidic antimalarial // *Tetrahedron.* 1983. Vol. 36. P. 2941–2946.
72. Zhao S.S., Zeng M. Spectrometric high pressure liquid chromatography (HPLC) studies on the analysis of Qinghaosu // *J. Med. Plant. Res.* 1985. Vol. 3. P. 233–237.
73. Theoharides A.D., Smyth M.H., Ashmore R.W., Halverson J.M., Zhou Z.M., Ridder W.E., Lin A.J. Determination of arette smoke-induced lung injury in mice. *Phytotherapy*. 2014. Vol. 21. P. 1638–1644.
66. Breuer E., Efferth T. Treatment of Iron-Loaded Veterinary Sarcoma by *Artemisia annua*. *Nat. Prod. Bioprospect.* 2014. Vol. 4. P.113–118.
67. Krishna S., Ganapathi S., Ster I.C., Saeed M.E., Cowan M., Finlayson C., Kovacsevics H., Jansen H., Kremsner P.G., Efferth T., Kumar D. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer. *EBioMed.* 2015. Vol. 2. P. 82–90.
68. Foglio M. A., Dias P. C., Antônio M. A., Possenti A., Rodrigues R. A. F., da Silva É. F. et al. Antiulcerogenic activity of some sesquiterpene lactones isolated from *Artemisia annua*. *Planta medica.* 2002. Vol. 68, No.6. P. 515-518.
69. Tripathi A. K., Prajapati V., Aggarwal K. K., Kumar S. Toxicity, feeding deterrence, and effect of activity of 1, 8-cineole from *Artemisia annua* on progeny production of *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae). *Journal of Economic Entomology.* 2001. Vol. 94, No. 4. P. 979-983.
70. Luo X.D., Shen C.C. The chemistry, pharmacology, and clinical applications of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives. *Med. Res. Rev.* 1987. Vol. 7. P. 29–52.
71. Zheng M., Li L., Chen S. Chemical transformations of qinghaosu, a peroxidic antimalarial. *Tetrahedron.* 1983. Vol. 36. P. 2941–2946.
72. Zhao S.S., Zeng M. Spectrometric high pressure liquid chromatography (HPLC) studies on the analysis of Qinghaosu. *Plant Med. J. Med. Plant Res.* 1985. Vol.3. P. 233–237.
73. Theoharides A.D., Smyth M.H., Ashmore R.W., Halverson J.M., Zhou Z.M., Ridder W.E., Lin A.J. Determination of

- dihydroqinghaosu [dihydroartemisinin] in blood by pyrolysis gas chromatography-mass spectrometry // Anal. Chem. 1988. Vol. 60. P. 115–120.
74. Zhou Z.M., Anders J.C., Chung H., Theoharides A.D. Analysis of artesunic acid and dihydroQHS in blood by HPLC with reductive EC detection // J. Chromatogr. 1987. Vol. 414. P. 77–90.
75. El Domiaty M.M., Al Meshal I.A., El Feraly F.S. Reversed-phase HPLC determination of artemisitene in artemisinin // J. Liq. Chromatogr. 1991. Vol. 14. P. 2317–2330.
76. Zhou Z., Huang Y., Xie G., Sun X., Wang Y., Fu L., Jian H., Guo X., Li G. HPLC with polarographic detection of artemisinin and its derivatives and application of the method to the pharmacokinetic study of artemether // J. Liq. Chromatogr. 1988. Vol. 11. P. 1117–1137.
77. Sipahimalani A.T., Fulzele D.P., Heble M.R. Rapid method for the detection and determination of artemisinin by gas chromatography // J. Chromatogr. 1991. Vol. 538. P. 452–455.
78. Ranasinghe A., Sweatlock J.D., Cooks R.G. A rapid screening method for artemisinin and its congeners using Ms/Ms: Search for new analogues in *Artemisia annua* // Journal of natural products. 1993. Vol. 56, no. 4. P. 552–563.
79. Woerdenbag H.J., Luers J.F.J., Van Uden W., Pras N., Malingre Th., Alfermann A.W. Production of the new antimalarial drug in shoot cultures of *Artemisia annua* L. // Plant Cell Tiss. Org. Cult. 1993. Vol. 32. P. 247–257.
- dihydroqinghaosu [dihydroartemisinin] in blood by pyrolysis gas chromatography-mass spectrometry. Anal. Chem. 1988. Vol. 60. P. 115–120.
74. Zhou Z.M., Anders J.C., Chung H., Theoharides A.D. Analysis of artesunic acid and dihydroQHS in blood by HPLC with reductive EC detection. J. Chromatogr. 1987. Vol. 414. P. 77–90.
75. El Domiaty M.M., Al Meshal I.A., El Feraly F.S. Reversed-phase HPLC determination of artemisitene in artemisinin. J. Liq. Chromatogr. 1991. Vol. 14. P. 2317–2330.
76. Zhou Z., Huang Y., Xie G., Sun X., Wang Y., Fu L., Jian H., Guo X., Li G. HPLC with polarographic detection of artemisinin and its derivatives and application of the method to the pharmacokinetic study of artemether. J. Liq. Chromatogr. 1988. Vol. 11. P. 1117–1137.
77. Sipahimalani A.T., Fulzele D.P., Heble M.R. Rapid method for the detection and determination of artemisinin by gas chromatography. J. Chromatogr. 1991. Vol. 538. P. 452–455.
78. Ranasinghe A., Sweatlock J.D., Cooks R.G. A rapid screening method for artemisinin and its congeners using Ms/Ms: Search for new analogues in *Artemisia annua*. Journal of natural products. 1993. Vol. 56, No. 4. P. 552–563.
79. Woerdenbag H.J., Luers J.F.J., Van Uden W., Pras N., Malingre Th., Alfermann A.W. Production of the new antimalarial drug in shoot cultures of *Artemisia annua* L. Plant Cell Tiss. Org. Cult. 1993. Vol. 32. P. 247–257.

\* \* \*

**Коновалов Дмитрий Алексеевич** – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по науке, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов:

\* \* \*

**Konovalev Dmitry Alexeevich** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Deputy Director of Research, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise:

фитохимия, фармакогнозия, сесквитерпеновые лактоны, полиацетиленовые соединения, d.a.konovalov@pmedpharm.ru

**Шевчук Оксана Михайловна** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией ароматических и лекарственных растений ФГБУН «НБС-ННЦ», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений, oksana\_shevchuk1970@mail.ru.

**Логвиненко Лидия Алексеевна** – научный сотрудник лаборатории ароматических и лекарственных растений ФГБУН «НБС-ННЦ», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений, куратор коллекции лекарственных растений.

**Хамилонов Артур Александрович** – аспирант кафедры фармакогнозии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия, spartan400@yandex.ru.

phytochemistry, pharmacognosy, sesquiterpenic lactones, polyacetylene compounds. E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru.

**Shevchuk Oksana Mikhailovna** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Aromatic and Medicinal Plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Area of expertise: introduction and selection of medicinal plants. E-mail: oksana\_shevchuk1970@mail.ru.

**Logvinenko Lidiya Alekseevna** – scientific worker of the laboratory of aromatic medicinal plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Area of expertise: introduction and selection of medicinal plants, supervisor of the medicinal plants collection.

**Khamilo Artur Aleksandrovich** – postgraduate student at the Chair of Pharmacognosy, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise: phytochemistry, pharmacognosy. E-mail: spartan400@yandex.ru.

Поступила в редакцию 29.09.2016  
Принята к печати 21.10.2016

Received 29.09.2016  
Accepted for publication 21.10.2016

УДК 615.451.16.012/.014:616.5-033.4

## РОДИОЛА РОЗОВАЯ: СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ КОСМЕЦЕВТИЧЕСКИХ И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

<sup>1</sup>Э.Ф. Степанова, <sup>1</sup>Баракат Ширзад, <sup>2</sup>С.Б. Евсева

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия  
<sup>2</sup>ООО «Бивитекс», г. Нальчик, Россия

## RHODIOLA ROSEA: STATUS OF RESEARCH AND POSSIBILITIES FOR COSMECEUTICAL AND DERMATOLOGICAL DRUGS PRODUCTION

<sup>1</sup>E.F. Stepanova, <sup>1</sup>Shirzad Barakat, <sup>2</sup>S.B. Evseeva

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical  
University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk  
<sup>2</sup>Biviteks Ltd, Nalchik, Russia  
E-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Родиола розовая является одним из востребованных адаптогенных средств. Помимо адаптогенных, она обладает рядом других фармакологических свойств: антиоксидантными, ноотропными, антидепрессантными, иммуномодулирующими. Российской промышленностью выпускается родиолы розовой экстракт жидкий, а также БАД к пище на основе родиолы розовой, но наружные лекарственные формы отсутствуют. **Целью** данной работы явился анализ научной информации, касающейся общей характеристики, фармакологической активности и возможности использования родиолы розовой в наружных лекарственных и косметических средствах. **Методы.** Для общей характеристики родиолы розовой, фармакологических свойств, особенностей использования родиолы розовой в медицинской и косметической практике, а также перспективах наружного применения были использованы следующие ресурсы: eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, ResearchGate, материалы сайтов производителей и поставщиков продукции. **Результаты.** Препараты родиолы рассма-

*Rhodiola rosea is one of the most popular adaptogene agents. Apart from adaptogene, it has the whole range of other pharmaceutical properties: antioxidant, nootropic, antidepressant, immunomodulatory, and other. Russian industry manufactures liquid extract of Rhodiola rosea, as well as food BAS based on the Rhodiola rosea, but there are no dosage forms for external use. The **purpose** of this work is to analyze scientific information about general characteristics of the pharmacological activity and possible use of Rhodiola rosea in external drugs and cosmetics. **Methods.** The following resources were used for general characteristic of Rhodiola rosea, its pharmacological properties, particularly the usage of Rhodiola rosea in medical and cosmetic practices, as well prospects of its external use: eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, ResearchGate, information from manufacturers and dealers web-pages. **Results.** Rhodiola drugs*

триваются как перспективные средства в терапии депрессий, болезни Паркинсона, при расстройствах памяти, внимания, для профилактики аритмий, повышения выносливости, а также снижения уровня стресса в спортивной и космической медицине, для улучшения переносимости и повышения эффективности при химио- и радиотерапии опухолей, в качестве иммуностимулирующего средства. В настоящее время в Российской Федерации применяется экстракт родиолы жидкий как тонизирующее средство и показан при переутомлениях у практически здоровых людей и больным, ослабленным в результате длительного заболевания. В литературе имеется достаточное количество сведений о наличии возможного эффекта биологически активных веществ родиолы розовой при наружном применении: антиоксидантного и антимикробного, отбеливающего, УФ-протекторного, стимулирующего обмен веществ. **Заключение.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности ее применения в космецевтике и подтверждают опыт традиционного использования для ухода за увядающей кожей, жирной кожей и при акне.

**Ключевые слова:** родиола розовая, адаптогены, антиоксидант, экстракты, наружное применение, космецевтика

Родиола розовая является одним из мощнейших и диапазонных адаптогенных средств. Растение произрастает в России в таких регионах как север европейской части, Западная и Восточная Сибирь, Алтай, Дальний Восток, а также в горах Западной Европы и Скандинавии, Китая, Монголии.

Родиола розовая примерно с 70-х годов входит в линейку адаптогенных растений, сочетается и конкурирует с женьшенем и элеутерококком. Адаптогены представляют собой особую фармакологическую группу препаратов природно-

are considered prospective agents for depressions therapy, Parkinson disease treatment, memory, attention defects, for arrhythmia prevention, stamina increase, and stress level decrease in sport and space medicine, for acceptability and efficiency improvement of chemo- and radiotherapy, as immunostimulatory agent. Nowadays in the Russian Federation *Rhodiola rosea* liquid extract is used as a tonic agent and is prescribed for over-fatigue in healthy persons, and for the sick, weakened as the result of a long-term treatment. Literature has sufficient amount of data about possible effect of biologically active substances of *Rhodiola rosea* at external use: antioxidant and antimicrobial, bleaching, UV-protective, metabolism stimulating. **Conclusion.** Thus, the data obtained give evidence about the prospect of *Rhodiola* use in cosmeceutics and prove the experience of its traditional use for withering and fat skin treatment, as well as acne.

**Keywords:** *Rhodiola rosea*, adaptogenes, antioxidant, extracts, external use, cosmeceutics

*Rhodiola rosea* is one of the most powerful and widely used adaptogenic agents. The plant grows in North European Russia, Eastern and Western Siberia, Altai, Far East, as well as in the mountains of Western Europe, Scandinavia, China, and Mongolia.

*Rhodiola rosea* has been among adaptogenic plants since about 1970s and compete with ginseng and *Eleuterococcus*. Adaptogenes are a special pharmacological group

го или синтетического происхождения, способных повышать неспецифическую сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам внутренней и внешней среды [1].

Что касается родиолы розовой, то она, помимо адаптогенных, обладает рядом других фармакологических свойств: антиоксидантными, ноотропными, антидепрессантными, иммуномодулирующими. Поэтому родиола розовая сейчас вызывает высокий интерес исследователей и врачей-клиницистов. Имеются данные о перспективности использования родиолы розовой в косметологии.

В настоящее время российской промышленностью выпускается только родиола розовая экстракт жидкий, а также БАД к пище на основе родиолы розовой, т.е. официальных лекарственных препаратов пока очень мало, а наружных лекарственных форм просто нет.

**Целью** настоящего исследования является анализ современного состояния имеющихся литературных сведений по родиоле розовой для рассмотрения в дальнейшем возможности ее использования в дерматологии и космецевтике.

**Методы.** Для выявления данных о современном состоянии исследования родиолы розовой и перспектив использования ее сырья в фармацевтической практике был проведен анализ научной литературы, а также технической информации. В работе использованы базы данных: eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, ResearchGate, а также сайты производителей и дистрибьюторов продукции.

**Результаты исследования и обсуждение.** *Ботаническая характеристика родиолы розовой.* Родиола розовая – многолетнее травянистое растение с толстым корневищем и несколькими неветвистыми стеблями, высотой до 50–60 см. Листья мясистые, густорасположенные,

of natural or synthetic origin, able to increase non-specific resistance of an organism to unfavorable factors of inside and outside environment [1].

As for *Rhodiola rosea*, apart from adaptogenic it has other pharmacological properties: antioxidant, nootropic, antidepressant, immunomodulatory etc. Therefore *Rhodiola rosea* evokes high interest of researchers and clinic doctors. There are data about prospects of the use of *Rhodiola rosea* in cosmeceutics.

At present, Russian industry only manufactures liquid extract of *Rhodiola rosea*, and food BAS based on *Rhodiola rosea*, i.e. there are few official drugs, and no external dosage forms.

The **purpose** of this work is to analyze a state of literature information about raw materials of *Rhodiola rosea* to consider its further use in dermatology and cosmeceutics.

**Methods.** The following resources were used for general characteristic of *Rhodiola rosea*, its pharmacological properties, particularly the usage of *Rhodiola rosea* in medical and cosmetic practices, as well prospects of its external use: eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, ResearchGate, information from manufacturers and dealers web-pages.

**Results of the research and discussion.** *Pharmacological characteristics of Rhodiola rosea.* *Rhodiola rosea* is perennial grassy plant with thick rhizomes and several unbranched stalks, 50–60 cm high. Leaves are succulent, crowded, sedentary,

сидячие, очередные, продолговато-яйцевидные, часто мелкопильчатые, заостренные, длиной до 3–5 см, шириной 0,5–1,5 см. Цветки растения с 5-членным околоцветником, желтые (мужские экземпляры) или желтовато-зеленые до красновато-бурых (женские особи), собраны в густые щитковидные соцветия. Плоды – прямостоячие зеленоватые или буроватые многолистовки, длиной 6–8 мм. Корневище растения мощное, клубневидное с немногочисленными тонкими корнями, иногда достигающее массы около 3,5 кг, а в среднем составляет 300–400 г. Вкус его горько-вяжущий, запах характерный, напоминающий аромат розы [1].

Родиола розовая распространена в полярно-арктической зоне, в тундре севера европейской части России (вдоль побережья Северного Ледовитого океана), Западной и Восточной Сибири (в горах Алтая, Тянь-Шаня, Саян), на Дальнем Востоке, а также в горах Западной Европы, Скандинавии, Малой Азии, Монголии, Китая [1, 2].

Вопросы сырьевой базы для данного растения в настоящее время являются весьма актуальными. Например, отмечается несоответствие возрастающих потребностей промышленности в сырье и возможностей его заготовки. Основным поставщиком считается Россия, однако во многих регионах РФ родиола розовая занесена в Красную книгу. Возможности промышленных заготовок его довольно ограничены в связи с тем, что возобновление зарослей происходит в течение 10-15 лет и для некоторых районов установлены нормы заготовки сырья родиолы розовой с учетом времени восстановления зарослей [3–5].

Последнее время отмечается рост количества работ, посвященных вопросам введения родиолы розовой в культуру в странах, в которых родиола произрастает как дикорастущий вид, в частности в России, Норвегии, Польше, Болгарии,

alternate, oviform, serratulate, spired, 3–5 cm long, 0.5–1.5 cm wide. Plant flowers have 5-part perianth, yellow (male) or yellowish green to reddish brown (female), gathered in crowded corymbiform inflorescences. Fruits are upright, greenish or brownish collective fruit 6-8 mm long. Rhizomes are strong, tuberiform with a few thin roots, which sometimes reach 3.5 kg, and weight 300–400 g in average. They have bitter-puckery taste, smell is reminiscent of rose odor [1].

*Rhodiola rosea* is spread in polar-arctic zone, tundra of North European Russia (along the Arctic Ocean), Western and Eastern Siberia (Altai, Tyan-Shan, Sayan mountains), Far East, mountains of Western Europe, Scandinavia, Asia Minor, Mongolia, China [1, 2].

Issues of raw material base for this plant nowadays is rather timely. For example there is an unbalance of the growing demand of industry in raw materials and possibilities of its stockpiling. Russia is the main supplier of *Rhodiola*, however it is listed in Red Book in some regions. Possibilities of its industrial stockpiling are rather limited because the underbrush recovers within 10–15 years and there are the norms of harvesting of *Rhodiola rosea* rhizomes with roots taking into account the time of underbrush recovery [3–5].

Lately there have been a growing number of works, devoted to the issues of *Rhodiola rosea* introduction in countries, where *Rhodiola* grows as a wild plant, particularly in Russia, Norway, Poland, Bulgaria, Switzerland, Germany, Finland etc. Range of Russian authors showed reasonability of *Rhodiola rosea* cultivation in the Russian

Швейцарии, Германии, Финляндии и т.д. Некоторыми российскими авторами показана целесообразность культивирования родиолы розовой на территории Российской Федерации в условиях Самарской, Московской, Мурманской Пензенской областях, Республики Коми, что способствует расширению сырьевой базы данного растения [1, 4, 6, 7].

Для расширения сырьевой базы проводятся исследования возможности выращивания культуры тканей родиолы розовой с целью получения биологически активных веществ [8, 9]. Однако по некоторым данным химический состав биомассы культуры клеток родиолы отличается от такового интактного растения [10].

Приоритет первых систематических исследований химического состава некоторых представителей рода Родиола, в т.ч. родиолы розовой, принадлежит томским ученым (Саратиков А.С., Краснов Е.А. и др.). В корневищах родиолы розовой обнаружены органические кислоты (щавелевая, лимонная, яблочная, янтарная, галловая), углеводы, представленные глюкозой, фруктозой, сахарозой, седогептулозой, эфирное масло, дубильные вещества пирогаллового ряда (16,0%) и  $\beta$ -ситостерин. Исследование эфирного масла показало наличие фенилэтилового спирта, коричневого альдегида и цитраля. Авторами при выявлении соединений, ответственных за фармакологическую активность, были выделены два соединения, идентифицированные как *n*-оксифенил- $\beta$ -этанол (*n*-тирозол) и его глюкозид – *n*-оксифенил- $\beta$ -( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-этанол (салидрозид) [11].

При детальном химическом изучении корневищ родиолы розовой, проведенном в Самарском государственном медицинском университете и НПО «ВИЛАР», были выделены 23 вещества различной природы: фенольные соединения, фе-

Federation in conditions of Samara, Moscow, Murmansk, Penza Oblast, Komi Republic, which would promote the raw material base broadening of this plant [1, 4, 6, 7].

There are researches on the possibilities of *Rhodiola rosea* tissues cultivation to broaden the raw material base and obtain biologically active substances [8, 9]. However, according to some data, chemical composition of *Rhodiola* cells biomass differs from the composition of an intact plant [10].

Priority of the first systematic researches for chemical composition of some representatives of *Rhodiola* genus, including *Rhodiola rosea*, belongs to Tomsk scientists (A.S. Saratikov, E.A. Krasnov and others). Organic acids (oxalic, lemon, apple, amber, gallic), carbohydrates represented by glucose, fructose, sucrose, sedoheptulose, essential oil, tannins of pyrogallyc type (16.0%) and  $\beta$ -sitosterol. The study for essential oil showed the presence of phenylethyl alcohol, cinnamic aldehyde, and citral. While isolating compounds responsible for pharmacological activity, authors isolated two compounds, identified as *n*-hydroxyphenyl- $\beta$ -ethanol (*n*-thyrozol) and its glycoside - *n*-hydroxyphenyl- $\beta$ -( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-ethanol (salidroside) [11].

In detailed chemical study of *Rhodiola rosea* rhizomes, carried out in Samara State Medical University and VILAR, 23 substances of different nature: phenolic compounds, phenyl propanoids, flavonoids, flavolignans, monoterpenes and sterols. 8 new compounds were described (rosin, rosavine,

нилпропаноиды, флавоноиды, флаволигнаны, монотерпены и стерины. Описаны 8 новых соединений (розин, розавин, розарин, родиолин, родионин, родиозин, розиридол, розиридин) [1, 12, 13].

В составе родиолы розовой выделяют следующие соединения: фенилпропаноиды (розин, розавин, розарин, коричный спирт, кофейная кислота), фенольные соединения (тирозол, салидрозид, галловая кислота, галлицин (метилгаллат)), флавоноиды – родиолин (флаволигнан гербацетина), родионин, родиозин, 8-метилгербацетин, ацетилпродалгин, трицин, трицин-5-О-глюкозид, терпеноиды (розидол, розиридин,  $\beta$ -ситостерин, даукостерин) [1, 13].

Эфирное масло родиолы розовой представляет интерес при использовании в косметике. Содержание эфирного масла в корневищах с корнями родиолы розовой по разным данным от 0,03% до 0,2%. Что касается компонентного состава, то, например, в составе эфирного масла сырья родиолы розовой, произрастающей в Норвегии, были обнаружены следующие основные классы: монотерпеновые кислоты, монотерпеновые спирты, алифатические спирты. Основным компонентом, обуславливающим запах родиолы, придающим ему схожесть с запахом розы, считается гераниол (содержится до 65%). В эфирном масле родиолы содержатся также геранил ацетат, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, геранил формиат. Усиливают цветочный запах корневищ родиолы розовой линалоол и его оксиды, нонаналь, деканаль, нерол и коричный спирт [4, 14].

Стандартизация сырья родиолы розовой проводилась согласно фармакопейной статье ГФ XI издания (ст. 75, т. 2) по салидрозиду. В настоящее время стандартизация сырья проводится в соответствии с требованиями ГФ 13, т. 3, ФС 2.5.0036.15. по сумме гликозидов ко-

rosarian, rhodiolin, rhodionin, rhodiosine, rosiridol, rosiridine) [1, 12, 13].

Rhodiola rosea consists of the following compounds: phenyl propanoids (rosin, rosavine, rosarine, cinnamic alcohol, caffeic acid), phenolic compounds (thyrosol, salidroside, gallic acid, gallicyne (methylgallat)), flavonoids – rhodiolin (herbacetine flavolignan), rhodionin, rhodiosine, 8-methylherbacetine, acetyl rhodalgin, tricine, tricine-5-O-glucoside, terpenoids (rosidole, rosiridine,  $\beta$ -sitosterol, dwoosterol) [1, 13].

Essential oil of Rhodiola rosea is interesting for the use in cosmeceutics. The content of essential oil in rhizomes and roots of Rhodiola rosea reaches 0.03% – 0.2%. As for the component composition, for example composition of the essential oil of Rhodiola rosea raw materials which grows in Norway has the following base classes: monoterpenic acids, monoterpenic alcohols, aliphatic alcohols. The main component, which determines the smell of Rhodiola and which makes it similar to the smell of rose is geraniol (up to 65%). Rhodiola essential oil consist of geranyl acetate, benzyl alcohol, phenylethyl alcohol, geranyl formate. The smell of the Rhodiola rosea rhizomes is strengthened by linalool and its oxides, nonanal, decanal, nerol, and cinnamic alcohol [4, 14].

Standardization of the Rhodiola rosea raw materials was carried out in accordance with a State Pharmacopoeia article (art. 75, vol.2) on salidroside. At present, raw materials standardization is carried out according to the requirements of SP 13, vol. 3, FS

ричного спирта в пересчете на розавин (норма не менее 1%) и салидрозид (не менее 0,8%).

*Применение родиолы розовой в народной и научной медицине.* Родиола розовая – одно из самых популярных растений народной медицины Алтая и в целом Сибири. На протяжении более 400 лет корневища данного растения используются в народной медицине в качестве общеукрепляющего средства. Золотой корень издавна применяется в народной медицине Алтая в виде настоя и настойки как средство, снимающее усталость, повышающее работоспособность, а также при малокровии, импотенции, золотухе, заболеваниях желудка и нервной системы [1, 11].

Начало научным исследованиям родиолы розовой было положено в 60-х годах XX века. В 1961 году экспедиции, возглавляемой Г.В. Крыловым, удалось отыскать в кедровой тайге горного Алтая золотой корень и идентифицировать его с родиолой розовой [11].

В результате исследований томских ученых, родиола розовая была введена в научную медицину и используется в виде жидкого экстракта (1:1) на 40% этиловом спирте как стимулирующее и адаптогенное средство [1, 15].

Проведено значительное количество исследований, посвященных исследованию влияния родиолы розовой на центральную нервную систему и когнитивные функции. Существует мнение, что препараты родиолы изменяют биоэлектрическую активность головного мозга в результате прямого влияния при участии ретикулярной формации стволовой части головного мозга. Отмечено, что в малых дозах салидрозид обладает Н-холиннопозитивным действием, а в больших – центральным М-холинонегативным действием [16–18].

Родиола может оказывать влияние на

2.5.0036.15. by the sum of glucosides of cinnamic alcohol, in terms of rosavine (at least 1%) and salidroside (at least 0.8%).

*Application of Rhodiola rosea in folk and scientific medicine.* Rhodiola rosea is one of the most popular plants of a folk medicine of Altai and Siberia on the whole. For 400 years rhizomes of this plant have been being used in a folk medicine as a general strengthening agent. Golden root has been being used in folk medicine of Altai for a long time as an infusion, which mitigates fatigue, increases working capacity, and for anemia, impotence, scrufolia, stomach and nervous system diseases treatment [1, 11].

The scientific researches of Rhodiola rosea started in 1906s. In 1961, an expedition headed by G.V. Krylov managed to find a golden root in a cedar taiga of the Altai mountains and identify it with Rhodiola rosea [11].

As the results of the Tomsk scientists studies, Rhodiola rosea was introduced into scientific medicine and now is used as a liquid extract (1:1) based on 40% ethanol, as a stimulating and adaptogenic agent [1, 15].

There was a significant number of studies, devoted to the influence of Rhodiola rosea on the central nervous system and cognitive functions. There is an opinion, that Rhodiola drugs change bioelectric activity of a brain as the result of a direct influence with reticular formation of a brain stem. It was noted that salidroside at small doses has H-choline-protective action, and at big doses – central M-choline-negative action [16–18].

когнитивные функции, в т.ч. обучение и память благодаря повышению устойчивости нервной системы к стрессовым факторам. Рассматривается также возможность антиоксидантного действия препаратов родиолы розовой на центральную нервную систему, что позволяет предотвращать негативное воздействие свободных радикалов [19–21].

Экстракт золотого корня повышает силу и подвижность процессов возбуждения и торможения преимущественным влиянием на возбудительный процесс. Отмечено, что после курса лечения экстрактом родиолы у больных наступает значительное улучшение состояния центральной нервной системы. При этом у страдающих неврозами наблюдается улучшение сна, памяти, внимания, аппетита, исчезает повышенная раздражительность и неприятные ощущения в области сердца. Жидкий экстракт родиолы эффективен для профилактики неврастения у здоровых людей, работа которых требует повышенного умственного напряжения [1, 11].

Сообщается о применении экстракта родиолы розовой при коррекции побочных явлений психотропной терапии шизофрении. При этом наиболее отчетливое терапевтическое влияние экстракт родиолы оказывает на явления паркинсонизма, астении и др. [19, 22].

Большой интерес представляет собой способность золотого корня повышать сопротивляемость организма к неблагоприятным воздействиям: химическим, биологическим, физическим стрессам в качестве адаптогена. В целом адаптогены повышают сопротивляемость ко многим заболеваниям, усиливают обмен веществ в организме, стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, способствуют процессам синтеза, улучшают транспорт кислорода к мышцам, к нервной системе, увеличивают об-

Rhodiola may influence the cognitive functions including education and memory, owing to the increase of a nervous system resistance to stress factors. There is a possibility of antioxidant action of Rhodiola rosea drugs on the central nervous system which allows preventing a negative influence of free radicals [19–21].

Golden root extract increases strength and movability of exciting and slowdown by its main influence on the excitatory process. It was noted, that after the Rhodiola extract course, the sick had a significant improvement of the central nervous system state. Neuroses patients had better sleep, memory, attention, appetite, increased irritation and discomfort in heart. Liquid extract of Rhodiola is efficient for the neurasthenia prevention in healthy persons, the work of whom requires an increased mental effort [1, 11].

It is informed about the application of Rhodiola rosea extract for the correction of side effects from psychotropic therapy of schizophrenia. At that the most signified therapeutic influence of Rhodiola extract is shown for the parkinsonism, asthenia etc [19, 22].

The ability of a golden root to increase organism resistance to unfavorable influences like chemical, biological, physical stresses, as adaptogene evokes great interest. On the whole, adaptogenes increase resistance to many diseases, intensify metabolism in organism, stimulate hypothalamus-hypophysis-adrenals system, promote synthesis processes, intensify oxygen transportation

разование эритроцитов и препятствуют действию гипоксических стрессов [1, 19].

В ряде исследований доказано, что родиола розовая может повышать физическую работоспособность. На модели крыс изучено влияние родозина на некоторые основные показатели обмена веществ в скелетных мышцах, мозге, печени и крови с целью выяснения механизма стимулирующих и адаптогенных свойств ее препаратов. В ходе исследования у животных отмечено уменьшение интенсивности гликолиза, снижение уровня молочной кислоты в мышцах до исходного уровня, сохранение более высокого уровня фосфолипидов в печени и мышцах, сахара в крови после 2-х часов плавания. При этом нормализующее воздействие, оказываемое родозином на процессы углеводно-фосфорного обмена, более выражено при длительных нагрузках, причем количество макроэргических фосфатов в головном мозге остается в норме [23].

Исследование влияния родозина на тканевое дыхание скелетных мышц крыс показало, что активность его у животных после пятичасового плавания остается в норме, тогда как в контроле поглощение кислорода существенно уменьшается. Высказывается мнение, что стимулирующий эффект родозина связан с нормализацией окислительных процессов в головном мозге [1, 24].

В условиях эксперимента исследована возможность коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран в плазме крови и ткани печени животных путем введения адаптогенов экстрактов элеутерококка, родиолы розовой и корня солодки [25]. Показана их эффективность для повышения устойчивости организма в условиях стресса – воздействия прооксидантных факторов (холодовой нагрузки и ультрафиолетового облучения). Введение экстрактов элеутерококка и родиолы розовой оказывает более выраженный

to muscles, nervous system, increase erythrocytes formation, and prevent the action of hypoxic stresses [1, 19].

A range of researches proved *Rhodiola rosea* to increase physical working capacity. The influence of rhodosine on some base indicators of metabolism in skeleton muscles, brain, liver, and blood was studied on rats to figure out the mechanism of stimulating and adaptogenic properties of its drugs. During the study, animals showed a decrease of glycolysis intensity, lactic acid level decrease in muscles, as well as blood sugar after 2 hours swimming. At this, normalizing action of the rhodosine on carbohydrate-phosphorus metabolism process is more signified during long-term loads, and the number of macroergic phosphates in brain remains normal [23].

The study for rhodosine influence on tissue respiration of skeleton muscles of rats showed, that its activity after 5 hours of swimming remained normal, while the control group showed significant reduction of oxygen intake. There is an opinion that stimulating effect of rhodosine is linked with normalization of oxidational processes in brain [1, 24].

The experiments studied a possibility of free-radical oxidation of membranes lipids in blood plasma and animal liver tissue by means of application of adaptogenes of *Eleuterococcus*, *Rhodiola rosea*, and licorice root [25]. The experiment showed their efficiency at the increase of organism resistance in conditions of stress of pro-oxidant factors (cold stress and ultraviolet radiation). Appli-

антиоксидантный эффект и стресс-протективную активность в условиях индукции перекисного окисления липидов воздействием холода, о чем свидетельствует снижение содержания продуктов пероксидации в крови и печени животных [26].

Рассматривается возможность использования препаратов родиолы розовой в качестве гепатопротекторов. В исследованиях на животных получены результаты, свидетельствующие об эффективности лечебно-профилактического применения препаратов родиолы розовой в отношении индуцированных фосфорорганическими соединениями поражений печени. При этом по гепатопротекторной активности препарат из культуры тканей не уступал жидкому экстракту родиолы. По некоторым данным, повышение активности супероксиддисмутазы при введении родиолы розовой настойки крысам, отравленным четыреххлористым углеродом, в сочетании с понижением уровня малонового диальдегида, свидетельствует о наличии у нее выраженных гепатопротекторных свойств [27, 28].

Таким образом, препараты родиолы рассматриваются как перспективные средства в терапии депрессий, болезни Паркинсона, при расстройствах памяти, внимания, для профилактики аритмий, повышения выносливости, а также снижения уровня стресса в спортивной и космической медицине, для улучшения переносимости и повышения эффективности при химио- и радиотерапии опухолей, в качестве иммуностимулирующего средства [19, 29, 30].

В настоящее время в Российской Федерации применяется экстракт родиолы жидкий как тонизирующее средство и показан при переутомлениях у практически здоровых людей и больным, ослабленным в результате длительного заболевания. Экстракт родиолы применяется также при функциональных заболеваниях

of *Eleuterococcus* and *Rhodiola rosea* extracts exhibits more signified antioxidant effect and stress-protective activity in conditions of lipid peroxidation induction by cold, based on the reduction of peroxidation products in blood and liver of animals [26].

There is a possibility to use *Rhodiola rosea* drugs as hepatoprotectors. The animal trials gave results which prove efficiency of treatment and preventive application of *Rhodiola rosea* drugs in relation to induced organophosphorus compounds of liver damage. The drug from tissues was as good as liquid extract of *Rhodiola* by hepatoprotective activity. Some data shows that superoxide dismutase activity increase after *Rhodiola rosea* infusion application to rats, poisoned by tetrachloride carbon, in combination with reduced level of malondialdehyde gives evidence about the presence of signified hepatoprotective properties [27, 28].

Thus, *Rhodiola rosea* drugs are considered prospective agents for depression, Parkinson disease, memory and attention disorders treatment, arrhythmia prevention, stamina increase, and stress level reduction in sport and space medicine, as well as to improve resistance and efficiency of chemical and radio therapy of tumors, as immunomodulatory agents [19, 29, 30].

Nowadays liquid extract of *Rhodiola rosea* is used in the Russian Federation as a tonic agent and is prescribed for overfatigue of almost healthy people, and the sick persons weakened by a long-term disease. Extract of *Rhodiola rosea* is also used for

ях нервной системы – астенических состояниях, различных формах неврозов, вегетивно-сосудистой дистонии, гипотонии [15].

В скандинавских странах зарегистрированные препараты родиолы розовой используются для повышения умственной работоспособности во время стресса, как психостимулирующее средство и как общеукрепляющее средство [31, 32].

Безопасность родиолы розовой дает возможность использовать ее не только в виде лекарственных препаратов, но и в пищевой промышленности, в частности, в рецептуре безалкогольных тонизирующих напитков [33].

На территории Российской Федерации зарегистрированы следующие биологически активные добавки к пище на основе родиолы розовой:

- биологически активная добавка к пище «Терра-плант Родиола» («Terra-plant Rhodiola») таблетки массой 1100 мг производства компанией «Натур Продукт Европа» («Natur Produkt Europe B.V.»), (Нидерланды);
- биологически активная добавка к пище «Фиточай «Родиола розовая» (Золотой корень)» (фильтр-пакеты по 2,0 г, пакеты по 40 г) (ТУ 9197-020-71546263-10) производства ООО «Чике-Таман», (Российская Федерация) [34].

В Самарском медицинском университете предложена настойка родиолы розовой на 40% этиловом спирте (1:5), получение которой осуществляют методом модифицированной мацерации, в качестве субстанции для получения сиропа [1].

Разработана также ресурсосберегающая технология получения водно-спиртового извлечения из шрота корневищ родиолы розовой после CO<sub>2</sub>-экстракции, позволяющая сохранить исходный набор биологически активных веществ в гото-

the treatment of functional diseases of nervous system – asthenic conditions, different forms of neuroses, vegetative-vascular dystonia, hypotonia [15].

In Scandinavian countries, Rhodiola rosea drugs are used to increase mental capacity during stress, as psychostimulatory agent and general tonic agent [31, 32].

Safety of Rhodiola rosea gives possibility to use it not only as drugs but in food industry as well, particularly in non-alcoholic tonic beverages recipes [33].

There are following biologically active food supplements on the basis of Rhodiola rosea in the Russian Federation:

- Terra-Plant Rhodiola biologically active supplement, 1,100 mg pill produced by Natur Produkt Europe B.V. (Netherlands);
- Phytotea Rhodiola Rosea (Golden Root) biologically active supplement (2.0 g packet filter by 40 g) (TU 9197-020-71546263-10) produced by Chike-Taman ltd (Russian Federation) [34].

Samara Medical University offered infusion of Rhodiola rosea on 40% ethanol (1:5), obtainment of which is provided by the method of modified maceration as an excipient to obtain syrup [1].

Resource-saving technology of water-alcohol extract obtainment from a solvent cake of Rhodiola rosea rhizomes after CO<sub>2</sub>-extraction was worked out. It allows saving an initial set of biologically active substances in the final product (dry extract) and to increase the product yield, as well as to obtain CO<sub>2</sub>-extract, which is of some interest for

вом продукте (сухой экстракт) и повысить выход целевого продукта, а также получать CO<sub>2</sub>-экстракт, представляющий интерес для парфюмерной, пищевой и ликероводочной промышленности. Полученный по этой технологии экстракт родиолы розовой сухой характеризуется высоким содержанием розавина (3,15%), других фенилпропаноидных гликозидов, а также салидрозида и монотерпенового гликозида розиридина, обладающего туберкулоостатической активностью. CO<sub>2</sub>-экстракт родиолы розовой содержит в качестве доминирующего компонента коричный спирт, а также другие липофильные вещества – тирозол, розиридол, β-ситостерин и др. [35].

На базе Пятигорской ГФА разработан скорректированный сироп на основе экстракта родиолы розовой с извлечениями из шиповника и гибискуса, обладающий адаптогенным и стимулирующим эффектом. Изменены некоторые технологические параметры получения экстракта родиолы розовой: выбрана реперколяция на 4-х диффузорах, установлена оптимальная степень измельченности сырья [36, 37].

Следует отметить, что наружных лекарственных форм родиолы розовой промышленностью не выпускается. Отсутствуют и данные об исследованиях в области разработки таких форм.

*Основные направления использования родиолы розовой в наружных лекарственных и косметических средствах.* В тоже время в литературе имеются отдельные сведения об использовании родиолы розовой для наружного применения. Например, экстракт родиолы розовой применяется в зубоветеринарной практике для смазывания десен при пиоррее (гноетечении), что основано на его противовоспалительных свойствах [1].

В косметологии родиола розовая используется в качестве тонизирующего

parperfumery, food, and alcoholic beverage industry. Rhodiola rosea dry extract obtained following this technology is characterized by the content of rosavine (3.15%), other phenylpropanoid glucosides, as well as salidroside and monoterpenic glucoside of rosaridine, which has anti-tuberculous activity. CO<sub>2</sub>-extract of Rhodiola rosea has cinnamic alcohol as a dominating component, as well as other lipophilic substances – thyrozol, rosiridol, β-sitosterol etc [35].

Corrected syrup on the basis of Rhodiola rosea with Rosa canina and Hibiscus extract, which has an adaptogenic and stimulating effect was worked out in Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy. Some technical parameters of the Rhodiola rosea extract obtainment were changed: repercolation on 4 defusers was chosen, the optimum degree of grinding of raw materials [36, 37].

It should be noted that there is no industrial external dosage forms of Rhodiola rosea. There are no data about the studies in the working-outs of such forms.

*Principal areas of Rhodiola rosea usage in external medical and cosmetic products.*

At the same time, there is some data about the use of Rhodiola rosea for external use in some literature. For example, Rhodiola rosea extract is applied in a dental practice for gums anoint while pyorrhea (suppuration) which is based on its anti-inflammatory properties [1].

Rhodiola rosea is used in cosmetology as a skin tonic together with the plants like: Manchurian aralia, spiny eleuterococcus,

кожу средства наряду со следующими растениями: аралией маньчжурской, элеутерококком колючим, женьшенем, лимонником китайским, заманихой высокой, левзеей. Применение родиолы розовой в косметологии и дерматологии связывают с тонизирующим, антисептическим, вяжущим действием. В виде настоя и отвара корневища родиолы розовой применяют при себорейном дерматите, при угревой сыпи, широкопористой коже и как средство от потливости. Тонизирующее действие родиолы розовой используется для разглаживания морщин на лице и шее в виде примочек [38].

Экстракт родиолы предлагается для использования в косметологии. Так, сухой экстракт родиолы розовой, стандартизированный по тирозину и салидрозиду, предлагается китайскими производителями для использования в косметике в качестве средства для замедления старения, придания гладкости и эластичности коже [39].

Экстракты родиолы розовой предлагаются для использования в т.н. «домашней косметике» или «косметике ручной работы» (табл. 1) [40, 41].

**Таблица 1 – Экстракты родиолы розовой, предназначенные для использования в «косметике ручной работы» /**

**Table 1 – Extracts of *Rhodiola rosea* for the application in “handmade cosmetics”**

Наименование / Name	Рекомендации к применению / Application recommendations
Родиолы розовой сухой экстракт / Dry extract of <i>Rhodiola rosea</i>	Для ухода за вялой, увядающей тусклой кожей / For withering, fading, dull skin Кремы для ухода за кожей вокруг глаз / Eye creams Тонизирующие кремы для тела / Tonic body creams Средства для кожи, склонной к угревой сыпи / For skin prone to acneiform rash Средства от потливости / Antiperspirant Восстанавливающие маски для волос / Regenerative hair masks
ПЭГ экстракт родиолы розовой / PEG extract of <i>Rhodiola rosea</i>	Как противовоспалительное, дезинфицирующее, смягчающее, тонизирующее средство в косметике вокруг глаз, для губ, средствах гигиены полости рта и т.д. / As anti-inflammatory, disinfect, smoothing, tonic agent in eye cosmetics, for lips, oral cavity hygiene product etc.

ginseng, *Schizandra chinensis*, *Echinopanax elatum*, may chang. Application of *Rhodiola rosea* in cosmetology and dermatology is connected with tonic, antiseptic, bonding action. *Rhodiola rosea* rhizomes infusions and decoctions are applied for seborrheic dermatitis, acneiform rash, wide-pore skin treatment, and as an antiperspirant. Tonic action of *Rhodiola rosea* is used for tightening on face and neck as lotions [38].

Extract of *Rhodiola* is recommended to use in cosmetology. Dry extract of *Rhodiola rosea* extract standardized by the tyrosine and salidroside is offered by Chinese producers to use in cosmetics as a product for aging retardation and smooth and elastic skin [39].

Extracts of *Rhodiola rosea* are offered to use in so-called “home cosmetics” or “handmade cosmetics” (table 1) [40, 41].

Cosmetic industry of Russia manufactures following cosmetic products with *Rhodiola rosea* extract:

Косметической промышленностью России выпускаются следующие косметические средства с экстрактом родиолы розовой:

- дневной крем для лица с родиолой розовой для чувствительной кожи, ночной крем для лица с экстрактом родиолы розовой, сыворотка для лица с экстрактом родиолы розовой (бренд «Натура Сиберика», ООО «Первое решение»);
- крем для лица «Родиола розовая» для сухой и чувствительной кожи (бренд «Чистая линия», ООО «Калина»);
- дневной крем для лица с родиолой розовой (бренд «Рецепты бабушки Агафьи», ООО «Первое решение»);
- крем от морщин витамин F и золотой корень, серия «Алеут», Green Mama (компания «Green Mama») [42–44].

Можно отметить, что родиола розовая рекомендуется преимущественно для использования при возрастной коже, увядающей коже, для профилактики старения. Естественное старение кожи – это физиологический процесс, возникающий под действием внутренних факторов. Вещества растительного происхождения, входящие в состав косметических средств для ухода за стареющей кожей, согласно их действию на различные звенья процесса, делятся на увлажняющие средства; средства, восстанавливающие липидный барьер; антиоксиданты; средства, влияющие на обмен веществ; противовоспалительные средства; средства, улучшающие микроциркуляцию; средства с эстрогеноподобной активностью [45, 46].

Старение зачастую называют хроническим воспалительным процессом, т.к. избыточная активность коллагеназ и эластаз, а также повышенная окислительная активность являются провоцирующим факто-

- day facial cream with *Rhodiola rosea* for sensitive skin, night facial cream with *Rhodiola rosea* extract, facial serum with *Rhodiola rosea* extract (Natura Siberica, Pervoye Reshenie);
- *Rhodiola rosea* facial cream for dry and sensitive skin (Chistaya liniya, Kalina);
- Day facial cream with *Rhodiola rosea* (Retsepty babushki Agafyi, Pervoye Reshenie);
- anti-wrinkle cream vitamin F and golden root, Aleut, Green Mama line (Green Mama) [42–44].

We would note that *Rhodiola rosea* is recommended mostly to use for aging skin, fading skin, and ageing prevention. Natural skin ageing is a physiological process, provoked by organismic factors. Organic substances in composition of cosmetic product for ageing skin, by their action on different links of the process can be divided into moistening agents; lipid barrier restoring agents; antioxidants; metabolism agents; anti-inflammatory agents; microcirculation improvement agents; estrogen-like activity agents [45, 46].

Ageing is often called chronic inflammatory process because excessive activity of collagenase and elastases, as well as enhanced oxidation activity is a provoking factor for the inflammation mediators synthesis. Therefore content of anti-ageing products are recommended to use anti-inflammatory components. Tannins have anti-inflammatory properties. They are found in raw materials of *Rhodiola rosea*. Anti-inflammatory activity, ability to inhibit

ром для синтеза медиаторов воспаления. Поэтому в составе противовозрастных средств рекомендуется использование противовоспалительных компонентов. Противовоспалительные свойства выражены у дубильных веществ, которые содержатся в сырье родиолы розовой. Противовоспалительная активность (способность ингибировать 5-липоксигеназу) выявлена у п-тирозола, входящего и в состав родиолы розовой [45, 47].

Одним из изменений кожи, возникающим в процессе старения, считается возникновение гликации – неферментативной реакции между моносахаридами и аминогруппой белков. Точкой приложения процессов гликации в коже в основном являются дермальные структуры: коллаген, эластин, глюкозаминогликаны. Т.н. «сшитый коллаген», устойчив к действию гидролаз, что замедляет обновление коллагена и приводит к образованию морщин. Этот процесс усугубляет наличие свободных радикалов и избытка сахаров. Вещества, обладающие антиоксидантным действием, способны снижать образование «сшитого коллагена» [48, 49].

На модели клеток кератиноцитов доказано, что экстракт родиолы розовой обладает способностью повышать антиоксидантную защитную способность клеток. В ряде исследований доказано наличие антиоксидантной активности у салидрозиды и тирозола, что может объяснить эффективность использования извлечений из родиолы розовой для ухода за стареющей кожей, в т.ч. препятствовать образованию гликаций [50].

Лигнаны, как и флавоноиды, стероидные сапонины, фитоэкдизоны оказывают эстрогеноподобное действие и при наружном применении. Однозначных объяснений механизма действия этих соединений в составе наружных средств нет, но имеются данные, объясняющие их эффективность в средствах для коррекции морщин,

5-lipoxygenase) was revealed in p-thyrozol from the composition of *Rhodiola rosea* [45, 47].

Appearance of glycation – non-fermentative reaction between monosaccharides and amine group of proteins is considered one of the skin ageing changes. Dermal structures are the application point: collagen, elastin, glycosaminoglycans. So-called “sewed collagen” is resistant to the action of hydrolases, which slows down collagen renewal and leads to formation of wrinkles. This process enhances number of free radicals and excessive sugars. Substances with antioxidant action are able to reduce the formation of “sewed collagen” [48, 49].

It was proved on the keratinocytes cells that *Rhodiola rosea* extract has an ability to increase antioxidant protective capability of cells. The range of studies proved the presence of antioxidant activity of salidroside and thyrozol, which can explain the efficiency of *Rhodiola* extracts for ageing skin, including glycation formation prevention [50].

Lignans, as well as flavonoids, steroidal saponins, phytoecdisones exhibit estrogen like action in external application. There are no decisive explanations to the mechanism of these compounds action mechanism in composition of dermatic agents, but there are data which explain their efficiency in anti-wrinkles agents, including a capability to stimulate proliferation of basal keratinocytes and fibroblasts. Synthesis of collagen and glucosaminoglycans is strengthened by flavolignans

в т.ч. способность стимулировать пролиферацию базальных кератиноцитов и фибробластов. Синтез коллагена и глюкозаминогликанов усиливают флаволигнаны растропши пятнистой, экстракты элеутерококка, содержащего тритерпеновые сапонины и линганы, лимонника китайского, также содержащего лигнаны в качестве основной группы биологически активных веществ [49, 51, 52]. Кроме того для эстрогеноподобных веществ флавоноидной природы характерно антиоксидантное действие. Имеются данные о том, что флаволигнаны растропши пятнистой в исследованиях на модели клеток кератиноцитов и фибробластов мышей проявляют антиоксидантную активность в отношении повреждений, вызванных пероксидом водорода [53]. Флаволигнаны родиолы розовой также могут представлять интерес как биологически активные вещества, обуславливающие активность ее извлечений при наружном применении.

Имеются данные о стимулирующем влиянии комплекса, содержащего левзею, элеутерококк, родиолу и лимонник китайский на модели клеток фибробластов. Доказано, что композиция активизирует метаболизм белков, нуклеиновых кислот, липидов, регулирует транспорт веществ [54]. Возможно, с активизацией метаболизма связана эффективность применения родиолы розовой для ухода за стареющей, увядающей кожей лица.

Помимо естественного старения, выделяют так называемое фотостарение, представляющее собой процесс изменения кожи под действием УФ-излучения, в основе которого лежит интенсификация свободнорадикальных реакций, приводящая к повреждению мембран клеток, нуклеиновых кислот, белков, включая волокна и рецепторный аппарат клеток, а также нарушению функции эндотелия. Для данного вида старения характерны сухость кожи, телеангиэктазии, наруше-

of *Silybum marianum*, extracts of *Eleuterococcus* with triterpene saponins and lignans of *Schizandra chinensis*, as well as lignans as a principal group of biologically active substances [49, 51, 52]. Apart from this estrogen like substances of flavonoid nature is characterized by an antioxidant action. There are data about the fact that flavolignans of *Silybum marianum* exhibit antioxidant activity towards the damages, provoked by the hydrogen peroxide, while studying models of cells of keratinocytes fibroblasts of mice [53]. Flavolignans of *Rhodiola rosea* may also be of interest as biologically active substances which condition the activity of its extracts for external application.

There are data about stimulating influence of complex with may chang, *Eleuterococcus*, *Rhodiola*, and *Schizandra chinensis* on a model of fibroblasts cells. It was proven that the composition activates metabolism of proteins, nucleic acids, lipids, regulates substances transportation [54]. Possibly, the activation of metabolism is connected with the efficiency of *Rhodiola rosea* application for the ageing, and weathering face skin treatment.

Apart from natural ageing, there is so-called photo-ageing, which is a process of skin deflection under the influence of UV radiation, which is based on the intensification of free radical responses which lead to the damage of cells membranes, nucleic acids, proteins, including fibres, and cells receptor mechanism, as well as endothelium dysfunction. This ageing type is characterized by the skin dryness, telangiectasis,

ния пигментации по типу лентиго, гипер- и гипомеланоза, повышенный риск новообразований [45, 48].

Для борьбы с фотостарением актуальны не только антиоксиданты, увлажняющие средства, но и отбеливающие средства для устранения явлений гиперпигментации. Явление гиперпигментации также характерно для такого заболевания как акне. Кроме дискомфорта, вызванного высыпаниями в период обострения заболевания, беспокойство у пациентов вызывает постакне, представляющее комплекс стойких изменений кожи из-за длительно существующей угревой сыпи и себореи, проявляющихся в том числе в виде гиперпигментации кожи (коричневые пятна) [55].

Так, полифенолы способны влиять на меланогенез, посредством ингибирования фермента тирозиназы, принимающего участие в синтезе пигмента меланина. Такой эффект проявляют галловая и эллаговая кислоты, арбутин, глабридин, коричная кислота, алоэзин, эпикатехин-3-галлат. Механизм отбеливающего действия галловой кислоты – вещества, входящие в состав родиолы розовой, заключается в ингибировании активности тирозиназы. Считается, что дополнительным усиливающим фактором в подавлении меланогенеза галловой кислотой является наличие у нее антиоксидантной активности [56, 57].

В зарубежной литературе имеются данные, подтверждающие ингибирующее действие спиртового экстракта родиолы на тирозиназу. Имеются сведения о том, что тирозол обладает способностью ингибировать процесс пигментации кожи, уменьшая выработку тирозиназы и TRP-1 (стабилизатор меланосом). Также установлено, что тирозол превосходит по активности салидрозид, обладающий несколько иным механизмом действия [58-60].

pigmented lesions on lentigos type, hyper- and hypomelanose, high risk of neoplasia [45, 48].

Not only antioxidant, moistening agents are used to treat photo-ageing, but also bleaching agents to eliminate hyperpigmentation. Hyperpigmentation is also characteristic for acne. Apart from discomfort, provoked by the rashes in disease aggravation period, post-acne is what bothers patients, which is a complex of persistent change of skin, because of a long-term acneiform rash and seborrhea, which can also appear as a skin hyperpigmentation (brown spots) [55].

So, polyphenols are able to influence melanogenesis by inhibiting tyrosinase ferment, which participated in melanin pigment synthesis. Such effect is exhibited by gallic, ellagic acid, arbutin, glabridin, cinnamic acid, aloesin, epicatechin-3-gallate. Mechanism of bleaching action of gallic acid – substance which is a part of *Rhodiola rosea* is in inhibiting the tyrosinase activity. The antioxidant activity of gallic acid is considered to be an additional strengthening factor to suppress melanogenesis using it [56, 57].

Foreign literature has data, which confirm the inhibiting action of alcohol extract of *Rhodiola rosea* on tyrosinase. There are data about the fact that thyrozol is capable of inhibiting the process of skin pigmentation, reducing production of tyrosinase and TRP-1 (stabilizer of melanosomes). It was also established that thyrozol was more active than salidroside with another action mechanism [58–60].

There are also data about the presence

Также имеются данные о наличии УФ-протекторной активности салидроза, подтвержденные на модели культуры клеток кератиноцитов [61].

Использование экстрактов родиолы при жирной коже и акне можно объяснить высоким содержанием дубильных веществ. Использование в качестве компонентов себорегулирующих косметических средств растительных комплексов, содержащих дубильные вещества, связано с их вяжущей, подсушивающей активностью, противовоспалительным действием, а также способностью сужать поры. Активность сальных желез регулируется множеством эндокринных и неэндокринных факторов, в т.ч. дигидротестостероном, образующимся в коже из тестостерона под действием фермента 5- $\alpha$ -редуктазы. Подавляющей активностью в отношении 5- $\alpha$ -редуктазы, предотвращая чрезмерное салоотделение, обладают вещества растительного происхождения, в частности, фитостерины, содержащиеся и в сырье родиолы розовой. Фитостерины оказывают также противовоспалительное действие, угнетая факторы воспаления – простагландин E2, фактор некроза опухоли- $\alpha$  [55, 62].

Кроме того, содержащиеся в родиоле розовой дубильные вещества обладают антимикробным действием. Также в литературе имеются предположения, что угнетающее действие в отношении бактерий возбудителей акне *Propionibacterium acnes* экстракта водного из родиолы – *Rhodiola crenulata*, связано с наличием салидроза, содержащегося и в родиоле розовой [62–64].

**Заключение.** Таким образом, родиола розовая – растение, обладающее целым спектром фармакологических свойств, среди которых интерес представляет действие на центральную нервную систему, наличие адаптогенных и антиоксидантных свойств. Антиоксидантное действие обуславливает гепатопротекторную активность препаратов родиолы розовой,

of UV protector activity of salidroside, approved on the model of keratinocytes cells model [61].

The application of *Rhodiola* extract for fat skin and acne can be explained by high content of tannins. The use of plant complexes with tannins as seborrhea regulating cosmetic agents is linked with their binding, drying activity, anti-inflammatory action, as well as the ability to narrow down pores. Activity of oil glands is regulated by a lot of endocrine and non-endocrine factors, including dihydrotestosterone which is formed in skin from testosterone under the influence of 5- $\alpha$ -reductase ferment. Plant origin substances, particularly phytosterols from *Rhodiola rosea* raw materials exhibit suppressing activity towards 5- $\alpha$ -reductase, preventing excessive oil secretion. Phytosterols has also an anti-inflammatory activity, suppressing inflammation factors – prostaglandin E2, factor of tumor necrosis factor  $\alpha$  [55, 62].

Apart from this, tannins in *Rhodiola rosea* has antimicrobial action. Some literature as well has hypotheses that suppressing action of water extract of *Rhodiola* – *Rhodiola crenulata* against *Propionibacterium acnes* – acne activating bacteria, is connected with the presence of salidroside, which is found in *Rhodiola rosea* [62–64].

**Conclusion.** Thus, *Rhodiola rosea* is a plant with a whole spectrum of pharmacological properties, including action on the central nervous system, presence of adaptogenic, antioxidant properties. Antioxidant action conditions hepatoprotective activity of *Rhodiola rosea* drugs, neuroprotective,

нейропротекторное, УФ-протекторное, радио- и химиопротекторное действие. С антиоксидантной активностью связана и перспективность использования родиолы розовой для наружного применения.

В литературе имеется достаточное количество сведений о наличии возможного эффекта биологически активных веществ родиолы розовой при наружном применении: антиоксидантного и антимикробного, отбеливающего, УФ-протекторного, стимулирующего обмен веществ, что свидетельствует о перспективности ее применения в косметологии и подтверждает опыт традиционного использования для ухода за увядающей кожей, жирной кожей и при акне.

#### Библиографический список

1. Куркин В.А. Родиола розовая (золотой корень): стандартизация и создание лекарственных препаратов: монография. – Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2015. – 240 с.
2. Galambosi B. *Rhodiola rosea* L. from wild collection to field production // *Medicinal Plant Conservation*. – 2005. – Vol. 11, no. 1. – P. 31–35.
3. Galambosi B., Galambosi Zs., Slacanin I. Comparison of natural and cultivated roseroot (*Rhodiola rosea* L.) roots in Finland // *Z. Arznei-Gewurzpfla*. 2007. Vol. 12, no. 3. P. 141–147.
4. Galambosi B. et al. Importance and quality of roseroot growing in the European North // *Z. Arznei-Gewurzpfla*. 2010. Vol. 15, no. 4. P. 160–169.
5. Крылов Г.В., Казаринова Н.В. Продуктивность золотого корня и его рациональное использование // В кн.: Охрана горных ландшафтов Сибири. Новосибирск, 1973. С. 162–164.
6. Астафьев М. В. Экологические особенности интродукции родиолы розовой в условиях Самарской области // *Известия Самарского научного*

UV-protective, radio- and chemo-protective action. Prospects of *Rhodiola rosea* use for external application are linked with antioxidant activity.

Literature has sufficient data about possible effect of biologically active substances of *Rhodiola rosea* for external use: antioxidant, and antimicrobial, bleaching, UV protective, metabolism stimulating, which proves the prospectivity of its use in cosmetics and proves the experience of its traditional use for the withering, fat skin, and acne treatment.

#### References

1. Kurkin V.A. *Rhodiola rosea* (Golden root): drugs production and standardization: Monography. Samara: Ofort Ltd, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 2015. 240 p.
2. Galambosi B. *Rhodiola rosea* L. from wild collection to field production. *Medicinal Plant Conservation*. 2005. Vol. 11, no. 1. P. 31–35.
3. Galambosi B., Galambosi Zs., Slacanin I. Comparison of natural and cultivated roseroot (*Rhodiola rosea* L.) roots in Finland. *Z. Arznei-Gewurzpfla*. 2007. Vol. 12, no. 3. P. 141–147.
4. Galambosi B. et al. Importance and quality of roseroot growing in the European North. *Z. Arznei-Gewurzpfla*. 2010. Vol. 15, no. 4. P. 160–169.
5. Krylov G.V., Kazarinova N.V. Productiveness of the golden root and its efficient use. Protection of mountain landscapes of Siberia. Novosibirsk, 1973. P. 162–164.
6. Astafiev M.V. Ecological peculiarities of *Rhodiola rosea* introduction in Samara Oblast. *Samara Scientific Center of Russian Academy of Science Bulletin*. 2007.

- центра Российской академии наук. – 2007. – Т. 9, №4. – С. 1079–1084.
7. Buchwald W., Mscisz A., Krajewska-Patan A., Furmanowa M., Mielcarek S., Mrozikiewicz P.M. Contents of biologically active compounds in *Rhodiola rosea* roots during the vegetation period // *Herba Polonica*. 2006. Vol. 52, no. 4. P. 39–43.
  8. Tasheva K., Kosturkova G. The role of biotechnology for conservation and biologically active substances production of *Rhodiola rosea*: endangered medicinal species // *The Scientific World Journal*. 2012. Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/274942/> (дата обращения: 20.03.2016).
  9. Furmanowa M., Skopinska-Rozewska E., Rogala E., Malgorzata H. *Rhodiola rosea* in vitro culture: phytochemical analysis and antioxidant action // *Acta Societis Botanicorum Poloniae*. 1998. Vol. 76, no. 1. P. 69–73.
  10. Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.): Традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (обзор) // *Химико-фармацевтический журнал*. 1999. Т. 33, №1. С. 28–37.
  11. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень). 4-е изд., перераб. и доп. Томск: Изд-во Томского ун-та, 2004. 292 с.
  12. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Гликозиды коричного спирта из корневищ *Rhodiola rosea* // *Химия природных соединений*. 1982. № 6. С. 723–727.
  13. Dascalu A. et al. Chemical composition of golden root (*Rhodiola rosea* L.) rhizomes of Carpathian origin // *Herba polonica*. 2008. Vol. 54, no. 4. P. 17–27.
  14. Rohloff J. Volatiles from rhizomes of *Rhodiola rosea* L. // *Phytochemistry*. Vol. 9, no. 4. P. 1079–1084.
  7. Buchwald W., Mscisz A., Krajewska-Patan A., Furmanowa M., Mielcarek S., Mrozikiewicz P.M. Contents of biologically active compounds in *Rhodiola rosea* roots during the vegetation period. *Herba Polonica*. 2006. Vol. 52, no. 4. P. 39–43.
  8. Tasheva K., Kosturkova G. The role of biotechnology for conservation and biologically active substances production of *Rhodiola rosea*: endangered medicinal species. *The Scientific World Journal*. 2012; <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/274942/> (access date: 20.03.2016).
  9. Furmanowa M., Skopinska-Rozewska E., Rogala E., Malgorzata H. *Rhodiola rosea* in vitro culture: phytochemical analysis and antioxidant action. *Acta Societis Botanicorum Poloniae*. 1998. Vol. 76, no.1. P. 69–73.
  10. Bykov V.A., Zapesochnaya G.G., Kurkin V.A. *Rhodiola rosea* L.: Traditional and Biotechnological Aspects of Drugs Production (review). *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 1999. Vol. 33, no.1. P. 28–37.
  11. Saratikov A.S., Krasnov E.A. *Rhodiola rosea* (golden root), 4th updated and revised edition. Tomsk: Publishing house of Tomsk University, 2004. 292 p.
  12. Zapesochnaya G.G., Kurkin V.A. Glycosides of cinnamic alcohol from *Rhodiola rosea* roots. *Chemistry of natural compounds*. 1982. No. 6. P. 723-727.
  13. Dascalu A. et al. Chemical composition of golden root (*Rhodiola rosea* L.) rhizomes of Carpathian origin. *Herba polonica*. 2008. Vol. 54, no. 4. P. 17–27.
  14. Rohloff J. Volatiles from rhizomes of *Rhodiola rosea* L. *Phytochemistry*. 2002.

2002. Vol. 59, no. 6. P. 655–661.
15. Регистр лекарственных средств (РЛС); URL: <http://www.rlsnet.ru>. (дата обращения: 19.05.2016).
16. Марина Т.Ф. Влияние препаратов родиолы розовой на условно-рефлекторную деятельность крыс // В кн.: Успехи в изучении природных и синтетических средств. – Томск, 1982. – С. 140–142.
17. Марина Т.Ф., Алексеева Л.П. Влияние родозина и родиолозида на электроэнцефалограмму кроликов // В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. Томск, 1968. Вып. 2. С. 22–26.
18. Краснов Е.А., Вейц Л.А. Исследование эфирного масла родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) // В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. Томск, 1968. Вып. 2. С. 18–21.
19. Richard P. Brown, Patricia L. Gerbarg, Zakir Ramazanov. *Rhodiola rosea*: A phytomedicinal overview/; URL: <https://www.researchgate.net/publication/237469905> (дата обращения: 20.04.2016).
20. Darbinyan V. et al. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue: a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty // *Phytomedicine*. 2000. Vol. 7, no. 5. P. 365–371.
21. Petkov V.D., Yonkov D., Mosharoff A., Kambourova T., Alova L., Petkov V.V. et al. Effects of alcohol aqueous extract from *Rhodiola rosea* L. roots on learning and memory // *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 1986. Vol. 12, no. 1. P. 3–16.
22. Mattson M.P., Pedersen W.A., Duan W., Culmsee C., Camandola S. Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's Vol. 59, no. 6. P. 655–661.
15. Register of drugs; URL: <http://www.rlsnet.ru>. (access date: 19.05.2016).
16. Marina T.F. Influence of *Rhodiola rosea* drugs on conditioned activity of rats. Successes in natural and synthetic agents studies. Tomsk, 1982. P. 140–142.
17. Marina T.F., Alekseeva L.P. Influence of rhodosine and rhodioloside on electroencephalogram of rabbits. Stimulators of central nervous system. Tomsk, 1968. Vol. 2. P. 22–26.
18. Krasnov E.A., Veits L.A. Studies for essential oil of *Rhodiola rosea* L. Stimulators of the central nervous system. Tomsk, 1968. Vol. 2. P. 18–21.
19. Richard P. Brown, Patricia L. Gerbarg, Zakir Ramazanov. *Rhodiola rosea*: A phytomedicinal overview/; URL: <https://www.researchgate.net/publication/237469905> (access date: 20.04.2016).
20. Darbinyan V. et al. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue: a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine*. 2000. Vol. 7, no. 5. P. 365–371.
21. Petkov V.D., Yonkov D., Mosharoff A., Kambourova T., Alova L., Petkov V.V. et al. Effects of alcohol aqueous extract from *Rhodiola rosea* L. roots on learning and memory. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 1986. Vol. 12, no. 1. P. 3–16.
22. Mattson M.P., Pedersen W.A., Duan W., Culmsee C., Camandola S. Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's and Parkin-

- and Parkinson's diseases // Ann. N Y Acad Sc. 1999. No. 893. P. 154–175.
23. Сальник А.С., Чердынцев С.Г., Еулушева В.А., Капустина В.А. К механизму стимулирующего действия экстракта элеутерококка, родозина и пиридролла при мышечных нагрузках // В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. Томск, 1968. Вып. 2. С. 89–91.
24. Саратиков А.С., Марина Т.Ф., Калико И.М. Стимулирующее влияние золотого корня на высшие отделы головного мозга // Изв. Сибирск. отд. АН СССР. 1965. № 8, вып. 2. Сер.: биолого-мед. науки. С. 120–125.
25. Симонова Н. В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2009. – № 2. – С. 119–125.
26. Симонова Н. В., Доровских В. А., Штарберг М. А. Адаптогены в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных воздействием холода и ультрафиолетовых лучей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. №40. С. 66–71.
27. Кулагин О.Л., Куркин В.А., Царева А.А., Додонова Н.А. Применение фитопрепаратов родиолы розовой в качестве возможных гепатопротекторов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12, № 1–8. С. 2065–2068.
28. Козин С.В., Крендаль Ф.П., Грецкий С.В., Левина Л.В. Гепатопротекторный компонент в защитном действии препаратов родиолы розовой при хронической интоксикации фосфорорганическими соединениями // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. № 2.
- son's diseases. Ann N Y Acad Sc. 1999. Vol. 893. P. 154–175.
23. Salnik A.S., Cherdyntsev S.G., Eulusheva V.A., Kapustina V.A. To the mechanism of stimulating action of the extract of Eleuterococcus, rhodosine and piridrolum for muscular loads. Tomsk, 1968. Vol. 2. P. 89–91.
24. Saratikov A.S., Marina T.F., Kaliko I.M. Stimulating action of golden root on upper brain. Siberian division of Academy of Science of USSR. Bulletin Biologic and Medical Sciences. 1965. Vol. 2, no. 8. P. 120–125.
25. Simonova N.V. Phytodrugs in correction of lipids peroxidation processes of biomembranes, induced by UV radiation. Reporter of Krasnoyarsk State Agrarian University, 2009. No. 2. P. 119–125.
26. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Adaptogenes in correction of lipids peroxidation processes of biomembranes, induced by cold and ultraviolet rays. Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2011. No. 40. P. 66–71.
27. Kulagin O.L., Kurkin V.A., Tsaryova A.A., Dodonova N.A. Application of phytodrugs of Rhodiola rosea as possible hepatoprotectors. News of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Science. 2010. Vol. 12, no. 1–8. P. 2065–2068.
28. Kozin S.V., Krendal F.P., Gretskiy S.V., Levina L.V. Hepatoprotectory component in protective action of Rhodiola rosea drugs in chronic intoxication of organophosphorous compounds treatment. Kursk Scientific and Practice Reporter “Human and his health”, 2014. No. 2.

- С. 12–19.
29. Udintsev S.N., Schakhov V.P. Decrease of cyclophosphamide haematotoxicity by *Rhodiola rosea* root extract in mice with Ehrlich and Lewis transplantable tumors // *Eur. J. Cancer* . 1991. Vol. 27, no. 9. P. 1182.
30. Стасюк О. Н., Альфонсова Е. В. Экспериментальное исследование влияния родиолы розовой на познавательную деятельность // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 5-1. С. 193-196.
31. Sandberg F. *Herbal Remedies and Herb Magic*. – Stockholm, Sweden: Det Basta; 1998. – 223 p.
32. Sandberg F., Bohlin L. *Remedies based on herbs*. Stockholm, Sweden: Halsokostradets farlag AB; 1993. 131 p.
33. Исследование экстракта родиолы розовой как рецептурного компонента безалкогольных тонизирующих напитков // *Товаровед продовольственных товаров*. – 2015. – №3. – С. 20–17.
34. Реестр продукции Роспотребнадзора и сан.-эпид. службы России, прошедшей государственную регистрацию; URL: <http://fp.crc.ru/> (дата обращения: 04.04.2016).
35. Куркин В.А. и др. Родиола розовая: комплексная переработка сырья // *Фармация*. 2006. №1. С. 40–42.
36. Степанова Э.Ф., Темирбулатова А.М., Пантюхин А.В. Разработка и фармакотехнологические исследования сиропа композитного состава с экстрактом родиолы розовой // *Материалы науч. программы XII спец. выставки «Аптека-2005»*. М., 2005. С. 99–100.
37. Темирбулатова А.М., Жук В.В., Степанова Э.Ф. Разработка состава и технологические исследования комплексного адаптогенного сиропа с экстрактом родиолы розовой // *Изв. вузов Сев.-Кавк. регион. Естественные науки*. 2006. № 1. С. 67–69.
- P. 12–19.
29. Udintsev S.N., Schakhov V.P. Decrease of cyclophosphamide haematotoxicity by *Rhodiola rosea* root extract in mice with Ehrlich and Lewis transplantable tumors. *Eur. J. Cancer* . 1991. Vol. 27, no. 9. P. 1182.
30. Stasyuk O.N., Alfonsova E.V. Experimental studies of the *Rhodiola rosea* influence on cognitive activity. *Fundamental studies*. 2012. No. 5-1. P. 193–196.
31. Sandberg F. *Herbal Remedies and Herb Magic*. Stockholm, Sweden: Det Basta; 1998. 223 p.
32. Sandberg F., Bohlin L. *Remedies based on herbs*. Stockholm, Sweden: Halsokostradets farlag AB; 1993. P. 131.
33. Study for the extract of *Rhodiola rosea* as a prescription component of non-alcoholic tonic beverages. *Merchandise of food products*. 2015. No. 3. P. 20-17.
34. Register of Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service and Sanitary supervision of Russia products, which was registered officially; URL: <http://fp.crc.ru/> (access date: 04.04.2016).
35. Kurkin V.A. et al. *Rhodiola rosea*: complex raw materials processing. *Pharmacy*. 2006. No. 1. P. 40–42.
36. Stepanova E.F., Temirbulatova A.M., Pantyukhin A.V. Working out and pharmacotechnological studies of syrup with *Rhodiola rosea* complex extract. *Materials of the Scientific program XII of special Exhibition “Pharmacy – 2005”*. Moscow, 2005. P. 99–100.
37. Stepanova E.F. Development of the composition and technological studies of a complex adaptogenic syrup with *Rhodiola rosea* extract. *News of the North Caucasus Institutions. Natural Sciences*. 2006. No. 1. P. 67–69.

38. Молодожникова Л.М., Рождественская О.С., Сотник В.Ф. Лесная косметика: справочное пособие. М.: Экология, 1991. 334 с.
39. Tootoo. Where Global Trade and China Connect; URL: [http://www.tootoo.com/category\\_list01280000-Plant-Extract.html](http://www.tootoo.com/category_list01280000-Plant-Extract.html) (дата обращения: 13.04.2016).
40. Интернет-магазин «Терра Ароматика»; URL: <http://www.terra-aromatica.ru/rodioly-rozovoi-ekstrakt-p-173.html> (дата обращения: 24.05.2016).
41. Интернет-магазин «Волшебное касание»; URL: <http://www.magicaltouch.ru/> (дата обращения: 24.05.2016).
42. Интернет-магазин Green Mama; URL: [http://shop.greenmama.ru/katalog/kosmetika?tid\\_1=All&tid\\_3=All&tid=94](http://shop.greenmama.ru/katalog/kosmetika?tid_1=All&tid_3=All&tid=94) (дата обращения: 24.05.2016).
43. Natura Siberica; URL: <http://www.naturasiberica.ru/> (дата обращения: 24.05.2016).
44. Концерн «Калина»; URL: <http://www.kalina.org/> (дата обращения: 24.05.2016).
45. Евсеева С.Б., Сысуюев Б.Б. Фито- и минеральные компоненты для коррекции возрастных изменений кожи // Междунар. журн. прикл. и фундаментал. исслед. 2015. № 12 (9). С. 1658–1662.
46. Ахтямов С.Н., Гетлинг З.М., Бутов Ю.С. Старение кожи // Медицинская сестра. 2006. № 5. С. 11–13.
47. Miles E.A., Zoubouli P., Calder P.C. Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures // Nutrition. 2005 Vol. 21, no. 3. P. 389–394.
48. Dupont E. et al. From hydration to cell turnover: an integral approach to antiaging // Cosmetics&Toiletries. 2010. Vol. 125, no. 3.
49. Pulok K. Mukherjee et al. Bioactive compounds from natural resources
38. Molodozhnikova L.M., Rozhdestvenskaya O.S., Sotnik V.F. Forest Cosmetics. Resource book. Moscow: Ecology, 1991. 334 p.
39. Tootoo. Where Global Trade and China Connect; URL: [http://www.tootoo.com/category\\_list01280000-Plant-Extract.html](http://www.tootoo.com/category_list01280000-Plant-Extract.html) (access date: 13.04.2016).
40. Terra Aromatica on-line store; URL: <http://www.terra-aromatica.ru/rodioly-rozovoi-ekstrakt-p-173.html> (access date: 24.05.2016).
41. Volshebnoe Kasanie (Magic Touch) on-line store; URL: <http://www.magicaltouch.ru/> (access date: 24.05.2016).
42. Green Mama on-line store; URL: [http://shop.greenmama.ru/katalog/kosmetika?tid\\_1=All&tid\\_3=All&tid=94](http://shop.greenmama.ru/katalog/kosmetika?tid_1=All&tid_3=All&tid=94) (access date: 24.05.2016).
43. Natura Siberica; URL: <http://www.naturasiberica.ru/> (access date: 24.05.2016).
44. Kalina group; URL: <http://www.kalina.org/> (access date: 24.05.2016).
45. Yevseeva S.B., Sisuev B.B. Phyto and mineral components for correction of aging changes. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015. No. 12 (9). P. 1658–1662.
46. Akhtyamov S.N., Gerling Z.M., Butov Y.S. Skin Ageing. Nurse. 2006. No. 5. P. 11–13.
47. Miles E.A., Zoubouli P., Calder P.C. Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures. Nutrition. 2005. Vol.21, no. 3. P. 389–394.
48. Dupont E. et al. From hydration to cell turnover: an integral approach to antiaging. Cosmetics&Toiletries. 2010. Vol. 125, no. 3.
49. Pulok K. Mukherjee et al. Bioactive compounds from natural resources

- against skin aging // *Phytomedicine*. – 2011. – No. 19. – P. 64–73.
50. Calcabrini C. et al. Rhodiola rosea ability to enrich cellular antioxidant defences of cultured human keratinocytes // *Arch. Dermatol Res*. 2010. No.3. P. 191-200. Doi: 10.1007/s00403-009-0985-z.
51. Попов А.М. Механизмы биологической активности гликозидов женьшеня: сравнение с гликозидами голотурий // *Вестник ДВО РАН*. – 2006. – № 6. – С. 9–104.
52. Пучкова Т. Космецевтика: современная косметика интенсивного действия. – М.: Школа косметических химиков, 2010. – 192 с.
53. Svobodová A., Walterová D., Psotová J. Influence of silymarin and its flavonolignans on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in human keratinocytes and mouse fibroblasts // *Burns*. 2006. No.8. P. 973–979.
54. Antoshechkin A. et al. Influence of the plant extract complex “AdMax” on global gene expression levels in cultured human fibroblasts // *J. Diet. Suppl*. 2008. Vol. 5, no. 3. P. 293–304. Doi: 10.1080/19390210802414337.
55. Альбанова В.И., Забненкова О.В. Возможности восстановительной терапии и лечебного косметического ухода у больных акне // *Экспер. и клинич. дерматокосметология*. 2011. № 4. С. 45–50.
56. Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Новая косметология. Косметические средства: ингредиенты, рецептуры, применение. М., 2015. 580 с.
57. You-Jung Kim. Antimelanogenic and antioxidant properties of gallic acid // *Biol. Pharm. Bull*. 2007. Vol. 30, no. 6. P. 1052–1055.
58. Kuo-Ching Wen et al. Tyrosol and its analogues inhibit alpha-melanocyte-stimulating hormone induced melanogenesis // *Int. J. Mol. Sci*. 2013. Vol.
- against skin aging. *Phytomedicine*. 2011. No. 19. P. 64–73.
50. Calcabrini C. et al. Rhodiola rosea ability to enrich cellular antioxidant defences of cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2010. No.3. P. 191-200. Doi: 10.1007/s00403-009-0985-z.
51. Popov A.M. Mechanisms of biological activity of glycosides of ginseng: comparison with holothurian glycosides. *Bulletin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2006. No. 6. P. 9–104.
52. Puchkova T. *Cosmeceutics: contemporary cosmetics of intensive action*. Moscow: School of cosmetic chemists, 2010. 192 p.
53. Svobodová A., Walterová D., Psotová J. Influence of silymarin and its flavonolignans on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in human keratinocytes and mouse fibroblasts. *Burns*, 2006. No.8. P. 973-979.
54. Antoshechkin A. et al. Influence of the plant extract complex “AdMax” on global gene expression levels in cultured human fibroblasts. *J Diet Suppl*. 2008. Vol. 5, no. 3. P. 293–304. Doi: 10.1080/19390210802414337.
55. Albanova V.I., Zabnenkova O.V. Possibilities for restorative treatment and cosmetic curative treatment for acne patients. *Expertise and clinical dermatocosmetology*. 2011. No. 4. P. 45–50.
56. Margolina A.A., Ernandes E.I. *New Cosmetology. Cosmetic products, ingredients, prescriptions, application*. Moscow, 2015. 580 p.
57. You-Jung Kim. Antimelanogenic and antioxidant properties of gallic acid. *Biol. Pharm. Bull*. 2007. Vol. 30, no. 6. P. 1052–1055.
58. Kuo-Ching Wen et al. Tyrosol and its analogues inhibit alpha-melanocyte-stimulating hormone induced mela-

- 14 (12). P. 23420–23440. Doi:10.3390/ijms141223420.
59. Kondo T., Hearing V.J. Update on the regulation of melanocyte function and skin pigmentation // *Expert Rev. Dermatol.* 2011. No. 6. P. 97–108.
60. Chiang H.M., Chien Y.C., Wu C.H. et al. Hydroalcoholic extract of *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) and its hydrolysate inhibit melanogenesis in B16F0 cells by regulating the CREB/MITF/tyrosinase pathway // *Food Chem. Toxicol.* 2014. Vol. 65, no. 3. P. 129–139.
61. Mao G.X., Xing W.M., Wen X.L. et al. Salidroside protects against premature senescence induced by ultraviolet B irradiation in human dermal fibroblasts // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015. Vol. 37, no. 3. P. 321–328.
62. Евсеева С.Б. Фитокомпоненты в составе косметических средств для ухода за жирной кожей и лечения акне // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – № 10-5. – С. 874–878.
63. Kapoor S., Saraf S. Topical herbal therapies an alternative and complementary choice to combat acne // *Res. J. of Med. Plant.* 2011. Vol. 5, no. 6. P. 650–669.
64. Coenye T. et al. Eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms by plant extracts and putative identification of icariin, resveratrol and salidroside as active compounds // *Phytomedicine.* 2012. Vol. 19, no. 5. P. 409–412. Doi: 10.1016/j.phymed.2011.10.005.
- nogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14(12). P. 23420–23440. Doi: 10.3390/ijms141223420.
59. Kondo T., Hearing V.J. Update on the regulation of melanocyte function and skin pigmentation. *Expert Rev. Dermatol.* 2011. No. 6. P. 97–108.
60. Chiang H.M., Chien Y.C., Wu C.H. et al. Hydroalcoholic extract of *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) and its hydrolysate inhibit melanogenesis in B16F0 cells by regulating the CREB/MITF/tyrosinase pathway. *Food Chem. Toxicol.* 2014. Vol. 65, no. 3. P. 129–139.
61. Mao G.X., Xing W.M., Wen X.L. et al. Salidroside protects against premature senescence induced by ultraviolet B irradiation in human dermal fibroblasts. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015. Vol. 37, no. 3. P. 321–328.
62. Yevseeva S.B. Phytocomponents in cosmetic products for fat skin and acne treatment. *International journal of Applied and fundamental studies.* 2015. No. 10-5. P. 874–878.
63. Kapoor S., Saraf S. Topical herbal therapies an alternative and complementary choice to combat acne. *Res. J. of Med. Plant.* 2011. Vol. 5, no. 6. P. 650–669.
64. Coenye T. et al. Eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms by plant extracts and putative identification of icariin, resveratrol and salidroside as active compounds. *Phytomedicine.* 2012. Vol. 19, no. 5. P. 409–412. Doi: 10.1016/j.phymed.2011.10.005.

\* \* \*

**Степанова Элеонора Федоровна** – доктор фармацевтических наук, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Область научных интересов: технология переработки природного сырья,

\* \* \*

**Stepanova Eleonora Fyodorovna** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of the Technology of Drugs at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Area

технологические исследования традиционных и инновационных лекарственных форм. E-mail: e.f.stepanova@mail.ru

**Баракат Ширзад** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования лекарственных форм и косметических средств.

**Евсеева Снежана Борисовна** – кандидат фармацевтических наук, ООО «Бивитекс», г. Нальчик. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования лекарственных форм и косметических средств. E-mail: sbevseeva@yandex.ru

of expertise: technology of natural raw materials processing, technological studies of traditional and innovative dosage forms.

E-mail: EFStepanova@yandex.ru

**Barakat Shirzad** – graduate student of the Department of the Technology of Drugs at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Area of expertise: technology of natural raw materials processing, technological studies of dosage forms and cosmetic agents.

**Evseeva Snezhana Borisovna** – Candidate of Pharmaceutical Sciences. Biviteks ltd, Nalchik. Area of expertise: technology of natural raw materials processing, technological studies of dosage forms and cosmetic agents. E-mail: sbevseeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.09.2016  
Принята к печати 21.10.2016

Received 29.09.2016  
Accepted for publication 21.10.2016

---

УДК 615.322:582.711.71:581.45(470.6)

*Ф.К. Серебряная, И.В. Геоня, К.М. Алиева*

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ ЛАБАЗНИКА ОБЫКНОВЕННОГО  
(*FILIPENDULA VULGARIS MOENCH.*)  
И ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО (*FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM.),  
ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ**

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ФГБОУ ВО ВолзГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия*

*F.K. Serebryanaya, I.V. Geonya, K.M. Alieva*

**COMPARATIVE MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL INVESTIGATION  
OF THE VEGETATIVE ORGANS OF *FILIPENDULA VULGARIS MOENCH.*  
AND *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM.  
FROM THE NORTHERN CAUCASUS REGION**

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State  
Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia  
E-mail: fatimasereb@yandex.ru*

**Введение.** Изучение сырьевых источников растительного происхождения для получения биологически активных веществ, обладающих выраженной фармакологической активностью, вызывает несомненный интерес для развития современной фармации. **Цель исследования.** Провести сравнительное морфолого-анатомическое исследование двух видов рода лабазник: лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris* Moench.) и лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), произрастающих на Северном Кавказе. **Методы.** Для проведения сравнительного микроморфологического исследования были взяты образцы свежесобранных растений (июнь 2014-2015 гг.) в различных районах Северного Кавказа (г. Пятигорск, юго-западный склон горы Машук, открытый участок луга, г. Лермонтов, южный склон г. Бештау, открытый луг, КБР, ущелье Безенги, правый берег реки Черек Безенгийский, пойменный луг,

**Introduction.** Study for raw sources of a phytogenesis to obtain biological active substances with expressed pharmacological activity, attracts undoubted interest for the development of modern pharmaceuticals. **Objective.** To carry out a comparative morphological and anatomical research of two types of *Filipendula* species: *Filipendula vulgaris* Moench. and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., which grows in the North Caucasus. **Methods.** Samples of fresh-gathered plants were gathered (June, 2014-2015) in various areas of the North Caucasus to carry out a comparative micromorphological research (Pyatigorsk, a southwest slope of the mountain Mashuk, the open site of a meadow, Lermontov, the southern slope of Beshtau, an open meadow, KBR, the gorge of Bezengi, the right bank of Cherek Bezengiysky River, an inundated meadow, KBR, Dzhylysu Nat-

КБР, урочище Джылысу, субальпийский луг), а также гербарные образцы фонда гербария кафедры ботаники и фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института. Изучение особенностей микроморфологического строения как вегетативных, так и генеративных органов двух видов проводили по стандартным методикам микроскопических и гистохимических исследований. Фотографирование фрагментов микроморфологического строения органов проводили при помощи микроскопа БИОМЕД-2 с фотонасадкой Digital microscope camera DMC-300. **Результаты и обсуждение.** Проведены сравнительные морфолого-анатомические исследования двух видов рода *Filipendula*: лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris* Moench.) и лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), произрастающих на Северном Кавказе. Выявлены признаки различий микроморфологических признаков, которые позволяют проводить диагностику лекарственного растительного сырья. К признакам отличия можно отнести устьичный аппарат аномоцитного типа, трихомы в виде длинных прямых и изогнутых одноклеточных волосков, форма стебля и черешка на поперечном сечении, наличие опушения черешка и стебля, количество и расположение проводящих пучков в стебле и черешке листа. Проведенные исследования являются фрагментом комплексных фармакогностических и эколого-биологических исследований перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа.

**Ключевые слова:** лабазник вязолистный, лабазник обыкновенный, *Filipendula vulgaris* Moench., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., морфолого-анатомические признаки

ural Boundary, a subalpine meadow), and also herb samples of a herbarium fund of department of botany and a pharmacognosy of the Pyatigorsk medico-pharmaceutical institute were taken. Studying of features of a micromorphological structure of both vegetative, and generative bodies of two types was carried out by reference techniques of microscopic and histochemical researches. Photography of fragments of a micromorphological structure of bodies was carried out by means of BIOMED-2 microscope with a photo of Digital microscope camera DMC-300. **Results and discussion.** Comparative morphological and anatomical researches of two types of the *Filipendula* species were conducted: *Filipendula vulgaris* Moench. and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., which in the North Caucasus. Signs of distinctions of micromorphological features which allow carrying out diagnostics of medicinal vegetable raw materials were revealed. Distinctive features are the anomocytic stomata, trichomes in the form of the lengthiest straight lines and arched monocelled hairs, a form of a stalk and a scape on a transverse section, existence of omission of a scape and stalk, quantity and an arrangement of conductive bunches in a stalk and a scape of a leaf. The conducted researches are a fragment complex the pharmacognostical and ecological and biological researches of perspective resource species of the North Caucasus flora.

**Keywords:** *Filipendula vulgaris* Moench., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., morphological and anatomical signs

**Введение.** Изучение сырьевых источников растительного происхождения для получения биологически активных веществ, обладающих выраженной фармакологической активностью, вызывает несомненный интерес для развития современной фармации. В рамках работы Ставропольского медико-фармацевтического кластера на протяжении нескольких лет проводится эколого-ботанический мониторинг ресурсных видов флоры Северного Кавказа, которые представляют интерес с фармакогностической точки зрения. Совместно с государственными природными заповедниками, научно-исследовательскими институтами и вузами Северо-Кавказского региона проводятся совместные экспедиционные исследования, позволяющие оценить запасы лекарственного растительного сырья, а также разработать объективные методики определения продуктивности перспективных ресурсных видов на основании биологических и фармакогностических методик определения урожайности лекарственного сырья и запасов на территории Северо-Кавказского региона [1, 2, 3].

Полученные данные регулярно включаются в базу данных перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа, которая разработана на кафедре ботаники Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ [4].

Интерес к исследуемым видам *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria* вызван тем, что в надземных органах и в корневищах накапливаются флавоноиды, гликозиды, дубильные вещества, а также аскорбиновая кислота. В надземной части обнаружены эфирное масло, в семенах – до 6 % жирного масла [5].

**Цель исследования.** Провести сравнительное морфолого-анатомическое исследование двух видов рода Лабазник

**Introduction.** Study for raw sources of a phyto-genesis to obtain biologically active substances with an expressed pharmacological activity, attracts undoubted interest for development of the modern pharmaceuticals. Within work of the Stavropol medico-pharmaceutical cluster for several years ecologic and botanical monitoring of resource species of flora of the North Caucasus which are of interest from the pharmacognostical point of view is carried out. Together with the national natural parks, research institutes and higher education institutions of North Caucasus region the collateral forwarding researches which allow estimation of the reserves of medicinal vegetable raw materials, and also to develop objective techniques of definition of efficiency of perspective resource types on the basis of biological and the pharmacognostical of techniques of definition of productivity of medicinal raw materials and stocks in the territory of North Caucasus region [1,2,3] are conducted. The obtained data regularly join in the database of perspective resource species of flora of the North Caucasus which is developed at department of botany of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical institute – branch of Volgograd State Medical University [4].

Interest in the studied types of *Filipendula vulgaris* and *Filipendula ulmaria* is caused by the fact that in elevated bodies and in rhizomes flavonoids, glycosides, tannin agents, and also acidum ascorbinicum. In an elevated part are found an essential oil, in seeds – to 6% of aliphatic oil [5].

**Research objective.** To conduct a comparative morphological and anatomical research of two types of species *Filipendula*:

(лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris* Moench.) и лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), произрастающих на Северном Кавказе для выявления признаков различий, которые могут послужить в дальнейшем при составлении нормативной документации на лекарственное растительное сырье.

**Методы.** Объектами для проведения сравнительного микроморфологического исследования послужили образцы свежесобранных растений (июнь 2014–2015 гг.) в различных районах Северного Кавказа (Пятигорск, юго-западный склон горы Машук, открытый участок луга, г. Лермонтов, южный склон г. Бештау, открытый луг, КБР, ущелье Безенги, правый берег реки Черек Безенгийский, пойменный луг, КБР, урочище Джылысу, субальпийский луг), а также гербарные образцы фонда гербария кафедры ботаники и фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института (акроним PGFA).

Изучение особенностей микроморфологического строения как вегетативных, так и генеративных органов двух видов проводили по стандартным методикам микроскопических и гистохимических исследований [10, 11]. Фотографирование фрагментов микроморфологического строения органов проводили при помощи микроскопа *БИОМЕД-2* с фотонасадкой *Digital microscope camera DMC-300*.

**Результаты.** Виды рода Лабазник (таволга) относятся к семейству Rosaceae. Лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris* Moench. (*Filipendula hexapetala* Gilib.) – многолетнее травянистое растение высотой до 70 см, корневище с клубнеобразно утолщенными корнями (рис.1). Прикорневые листья прерывисто-перистые, с многочисленными перисто-рассеченными листочками. Цветки в метельчатом соцветии, антела. **Цветок** актиноморфный с двойным околоцвет-

*Filipendula vulgaris* Moench. and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., which grow in the North Caucasus, the signs of distinctions growing in the North Caucasus for identification which can serve further by drawing up normative documentation on medicinal vegetable raw materials.

**Methods.** As objects for carrying out a comparative micromorphological research exemplars of fresh-gathered plants (June, 2014-2015) in various areas of the North Caucasus (Pyatigorsk, a southwest slope of the mountain Mashuk, the open site of a meadow, Lermontov, the southern slope of Beshtau, an open meadow, KBR, Bezengi gorge, the right bank of Cherek Bezengiysky River, an inundated meadow, KBR, Dzhylysu natural boundary, a subalpine meadow), and also herb exemplars of fund of a herbarium of department of botany and a pharmacognosy of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical institute were taken (PGFA acronym).

Study for features of a micromorphological structure of both vegetative, and generative bodies of two types was carried out by reference techniques of microscopic and histochemical researches [10, 11]. Photography of fragments of a micromorphological structure of bodies was carried out by means of *BIOMED-2* microscope with a photo of *Digital microscope camera DMC-300*.

**Results.** The types of species *Filipendula* fall into to the Rosaceae family. *Filipendula vulgaris* Moench. is a perennial grassy plant up to 70 cm high, a rhizome with reinforced roots (fig. 1). Radical leaves faltering and plumose, with numerous plumose and dissect leaflets. Flowers in a paniced inflorescence, antel. **A flower** is actinomorphic with a

ником. Чашечка раздельнолистная, венчик белый, раздельнолепестный. Чашелистиков и лепестков по 6. Андроцей многочисленный и несросшийся. Гинецей также многочисленный, апокарпный, завязь верхняя [6, 7, 8].

Лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) – многолетнее коротко-корневищное растение с прерывисто перисто-рассеченными листьями, снизу покрытыми густым белым опушением. Стебель прямостоячий до 150 см высотой (рис. 2). **Корневая система** мочковатая, представлена коротким ползучим корневищем без клубневидных утолщений. Стеблевые **листья** очередные, расположены по всему стеблю, вплоть до соцветия. Листья черешковые, с прерывисто перисто-рассеченными листовыми пластинками, с 2-9 парами боковых листочков, пильчатых по краю и одним более крупным конечным листочком, разделенным на 3 доли. В основании листа находятся прилистники острозубчатым краем и частично сросшиеся с черешком. **Соцветие** ботриоидное, сложное, анте-ла. Цветки актиноморфные, чашелистиков и лепестков по 5 [7].

*Filipendula vulgaris* Moench. произрастает практически по всей европейской части России, а также в умеренной зоне Азии, иногда встречается в Северной Америке. Вид предпочитает переувлажненные места [9].

Что касается экологических условий произрастания, то следует отметить, что исследуемые виды произрастают преимущественно на открытых травянистых склонах, лугах, но лабазник вязолистный предпочитает увлажненные участки луга, встречается по берегам водоемов.

double perianth. The cup with a nimbus white. 6 sepals and petals. Androecium numerous and not accrete. Gynoecium also numerous, apocarpic, ovary top [6, 7, 8].

*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. is a plant with rhizome and falteringly plumose and dissect leaves from below covered with heavy-bodied white omission. Stalk is upright (fig. 2) up to 150 cm high. **The root system** with a fibrous root system with tuberous roots, is presented by a short creeping rhizome without tuberiform thickenings. Stem **leaves** next, are located on all stalk, up to an inflorescence. Leaves are petiolar, with falteringly plumose and dissect sheet plates, with 2-9 couples of side leaflets, the dentate edge (margin), and one larger terminating leaflet divided into 3 shares. In the basis of a leaf there are stipules doubly serrate edge and partially accrete with a scape. The inflorescence is racemose. **The terminal bud** keeps growing and forming lateral flowers, the composite, antel. Flowers actinomorphic, sepals and petals on 5 [7].

*Filipendula vulgaris* Moench. grows practically in all European Russia, and also in a moderate zone of Asia, sometimes meets in North America. The look prefers the rehumidified places [9].

As for ecological conditions of growth, it should be noted that the studied types grow mainly on open grassy slopes, meadows, but the *Filipendula ulmaria* prefers the humidified sites of a meadow, meets on coast of reservoirs.



**Рисунок 1 – Морфологическое строение *Filipendula vulgaris* Moench.  
(1 – общий вид цветущего растения, 2 – фрагмент соцветия, 3 – фрагмент листа,  
4 – фрагмент корневой системы с клубневидными утолщениями)**

**Figure 1 – Morphological structure of *Filipendula vulgaris* Moench.  
(1 – a general view of the blossoming plant, 2 – an inflorescence fragment,  
3 – fragment of a leaf, 4 – fragment of root system with tuberiform thickenings)**



**Рисунок 2 – Морфологическое строение *Filipendula ulmaria*  
(1 – общий вид, 2 – фрагмент соцветия, 3 – фрагмент листа,  
4 – фрагмент корневой системы)**

**Figure 2 – Morphological structure of *Filipendula ulmaria*  
(1 – a general view, 2 – a fragment of the leaf, 3 – a fragment list,  
4 – fragment of root system)**

Лист *Filipendula vulgaris* амфистоматический. Верхняя эпидерма представлена основными клетками эпидермы, устьичными аппаратами и трихомами. Основные клетки эпидермы имеют слабоизвилистые антиклинальные стенки.

Устьичный аппарат аномоцитного типа. Трихомы располагаются по жилке и представлены достаточно длинными одноклеточными волосками. Нижняя эпидерма имеет значительное опушение, представленное простыми одноклеточными волосками как прямыми, так и изогнутыми. Основные клетки эпидермы с сильно извилистыми антиклинальными стенками. Устьичные аппараты аномоцитного типа встречаются здесь чаще, чем на верхней эпидерме. Отличительными признаками является наличие головчатых волосков, расположенных по жилке (рис. 3).

Листовая пластинка *Filipendula vulgaris* дорзовентрального типа, под верхней эпидермой располагается палисадный мезофилл в 2–3 слоя. В области главной жилки располагается от проводящих пучков 1–3 коллатерального типа. В области главной жилки под нижней эпидермой располагается колленхима уголкового типа. Диагностическим признаком листовой пластинки, как и черешка, является наличие опушения, представленного простыми одноклеточными волосками.

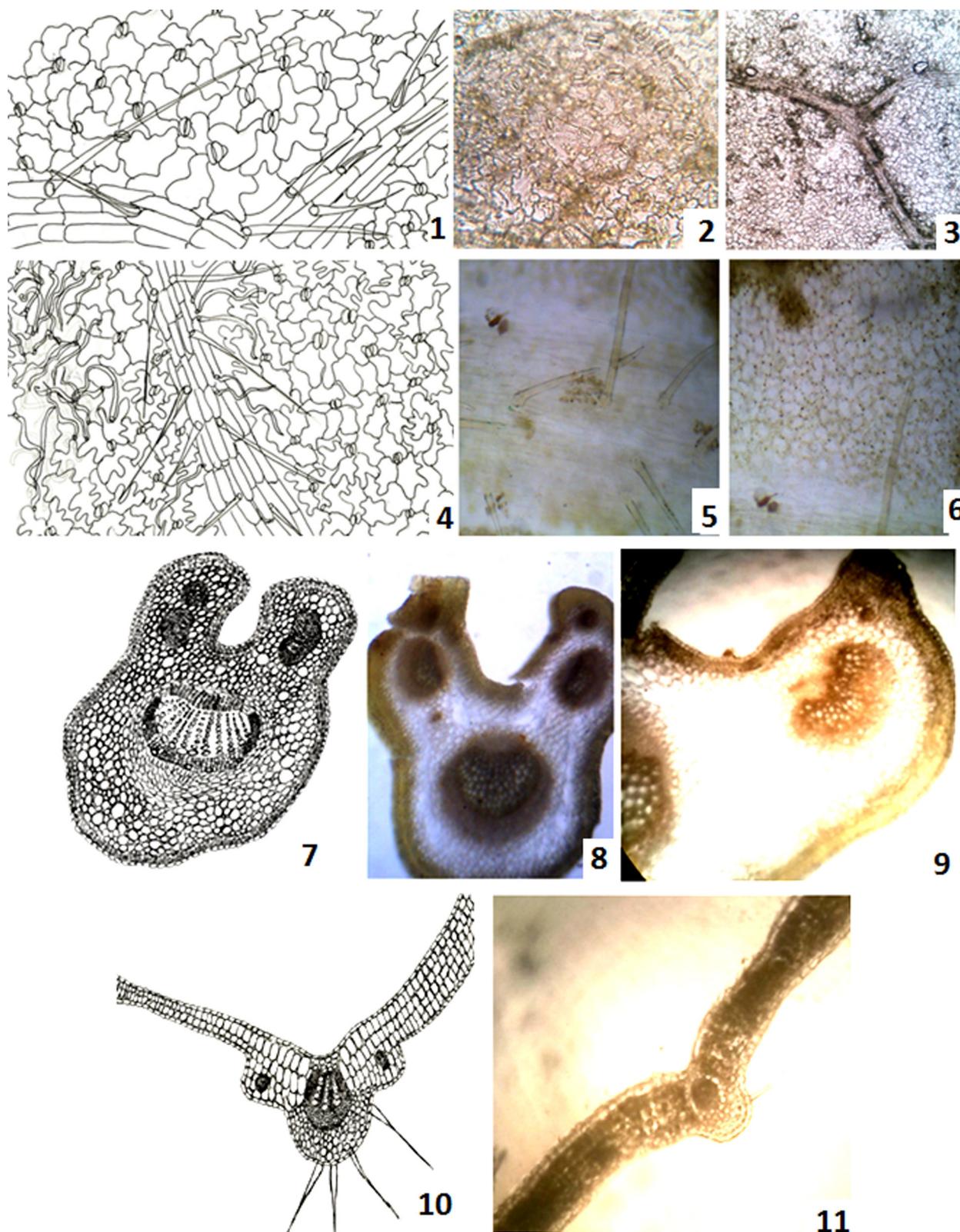
Черешок на поперечном сечении имеет седловидную форму с 2 характерными выступами. Под эпидермой расположена колленхима пластинчатого типа в 2 слоя. Проводящая система пучкового типа. Пучки закрытые коллатеральные, один крупный – дорзальный и 2–4 мелких – вентральных. Дорзальный проводящий пучок имеет полулунную форму, флоэма ориентирована к нижней эпидерме. К флоэмной части прилегают склеренхимные волокна.

The leaves of *Filipendula vulgaris* have the amphistomatal type. The top epidermis is presented by the main cages of an epidermis, stomatal apparatus and trichoms. The main cages of an epidermis have sinuous anticlinal walls.

The stomatal complex is anomocytic. Trichom settle down on a vein and are presented by rather long monocelled hairs. The lower epidermis has the considerable omission presented by prime monocelled hairs both direct, and arched. The main cages of an epidermis with are strongly sinuous anticlinal walls. The stomatal complex of anomocytic type is encountered here more often than on the top epidermis. Distinctive sign is the presence of the capitate hairs located on a vein (fig. 3).

The sheet plate of *Filipendula vulgaris* of dorsoventral type, palisade mesophyll in 2-3 layers is under the top of epidermis. In the area of the main vein 1-3 vascular bundles of collateral type are located. The collenchym of corner type is settled in the area of the main vein under the lower epidermis. A diagnostic sign of a sheet plate as well as a scape, is the existence of the omission presented by prime monocelled hairs.

The petiole on a transverse section has the saddle-like form with 2 reference ledges. The collenchym of lamellar type is located under epidermis in 2 layers. Conductive system of fascicular type. The vascular bundles are closed collateral, one large – dorzal and 2-4 shallow – ventral. The dorzal vascular bundle has the semi-lunar form, the phloem is focused to the lower epidermis. Sclerenchym fibers adjoin to a phloem part.



**Рисунок 3 – Анатомическое строение листа *Filipendula vulgaris* Moench.**  
 1–3 – эпидерма листовой пластинки верхняя (основные клетки, устьичные аппараты, трихомы), 4–6 – эпидерма листовой пластинки нижняя, 7–9 – поперечный срез черешка листа, 10–11 – поперечный срез листовой пластинки в области главной жилки

**Figure 3 – Anatomic structure of the leaf of *Filipendula vulgaris* Moench.**  
 1–3 – epiderm of a sheet plate top (the main cells, stomatal apparats, trichom),  
 4–6 – an epiderm of a sheet plate lower, 7–9 – a transversal cut of the petiole of the leaf,  
 10–11 – a transversal cut of a sheet plate in the field of the main vein

Форма стебля *Filipendula vulgaris* на поперечном сечении многогранная. Под эпидермой располагается колленхима, ассимиляционная паренхима и эндодерма. Центральный цилиндр состоит из перicyклической склеренхимы, флоэмы, камбия, ксилемы и паренхимы сердцевин. Перicyклическая склеренхима располагается отдельными участками над проводящими пучками. Проводящие пучки открытые коллатеральные, расположены по кругу в количестве 16. Тип стели – эустель. Паренхима сердцевин представлена живыми паренхимными клетками (рис. 4).

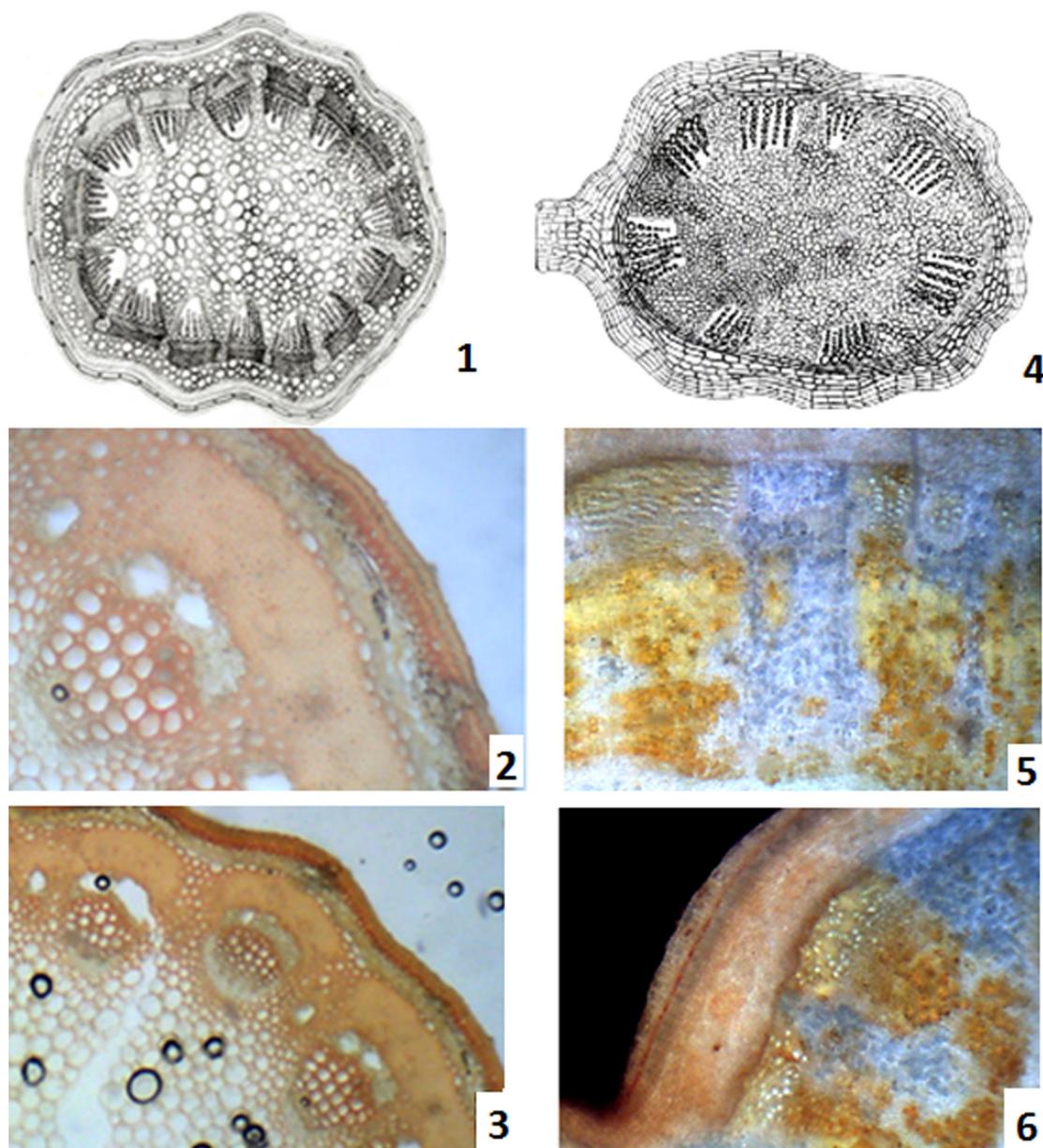
Поперечный срез корневища *Filipendula vulgaris* Moench. Покровная ткань представлена перидермой. Под перидермой расположены паренхима коры, перicyкл, флоэма, камбий, ксилема, паренхима сердцевин. Проводящая система пучкового типа. Проводящие пучки открытые коллатеральные. Паренхима сердцевин и межпучковая паренхима, которая состоит из клеток с сильно лигнифицированными стенками.

Листовая пластинка *Filipendula ulmaria* дорзовентрального типа, так как под верхней эпидермой располагается палисадный мезофилл в 1 слой. Под эпидермой в области главной жилки располагается колленхима пластинчатого типа, расположена в 2–3 слоя. В центральной части жилки расположен коллатеральный проводящий пучок, флоэма которого ориентирована к дорзальной стороне, а ксилема к вентральной. Характерна паренхимная и склеренхимная обкладка проводящего пучка. Диагностическим признаком эпидермы листовой пластинки является наличие опушения, образованного простыми одноклеточными волосками. Нижняя эпидерма листовой пластинки состоит из основных клеток, устьичного аппарата аномоцитного типа и три-

The stem of *Filipendula vulgaris* have polyhedral form on a transverse section. Under epiderm we can see the collenchyme, an assimilatory parenchym and an endoderm. The central cylinder consists of a pericyclic sclerenchym, a phloem, a cambium, a xylem and a parenchym of a core. The pericyclic sclerenchym settles down certain sites over vascular bundles. The vascular bundles open collaterals, are located around in number of 16. Lay type – an eustel. The parenchym of a core is presented by live parenchym cells (fig. 4).

Transversal cut of a rhizome of *Filipendula vulgaris* Moench. cover fabric is presented by a periderm. Under a periderm the bark parenchym, a pericycle, phloem, a cambium, xylem, core parenchym are located. Conductive system of fascicular type. The vascular bundle is open collateral. A parenchym of a core and an interfascicular parenchym which consists of cells has strongly lignified walls.

The lamina of *Filipendula ulmaria* is dorzoventral since there is palisade mesophyll in 1 layer under the upper epidermis. The collenchym of lamellar type settles down under epidermis in the field of the main vein, it is located in 2-3 layers. In the central part of a vein the collateral vascular bundles which phloem is focused to the dorzal part, and a xylem to ventral is located. The parenchym and sclerenchym facing of a vascular bundles is characteristic. A diagnostic sign of an epidermis of a leaf plate is existence of the omission formed by prime monocelled hairs. The lower epidermis of a sheet plate consists of the main cells, the stomatal apparat of anomocytic type and thichoms,



**Рисунок 4 – Поперечный срез стебля *Filipendula vulgaris* Moench.**

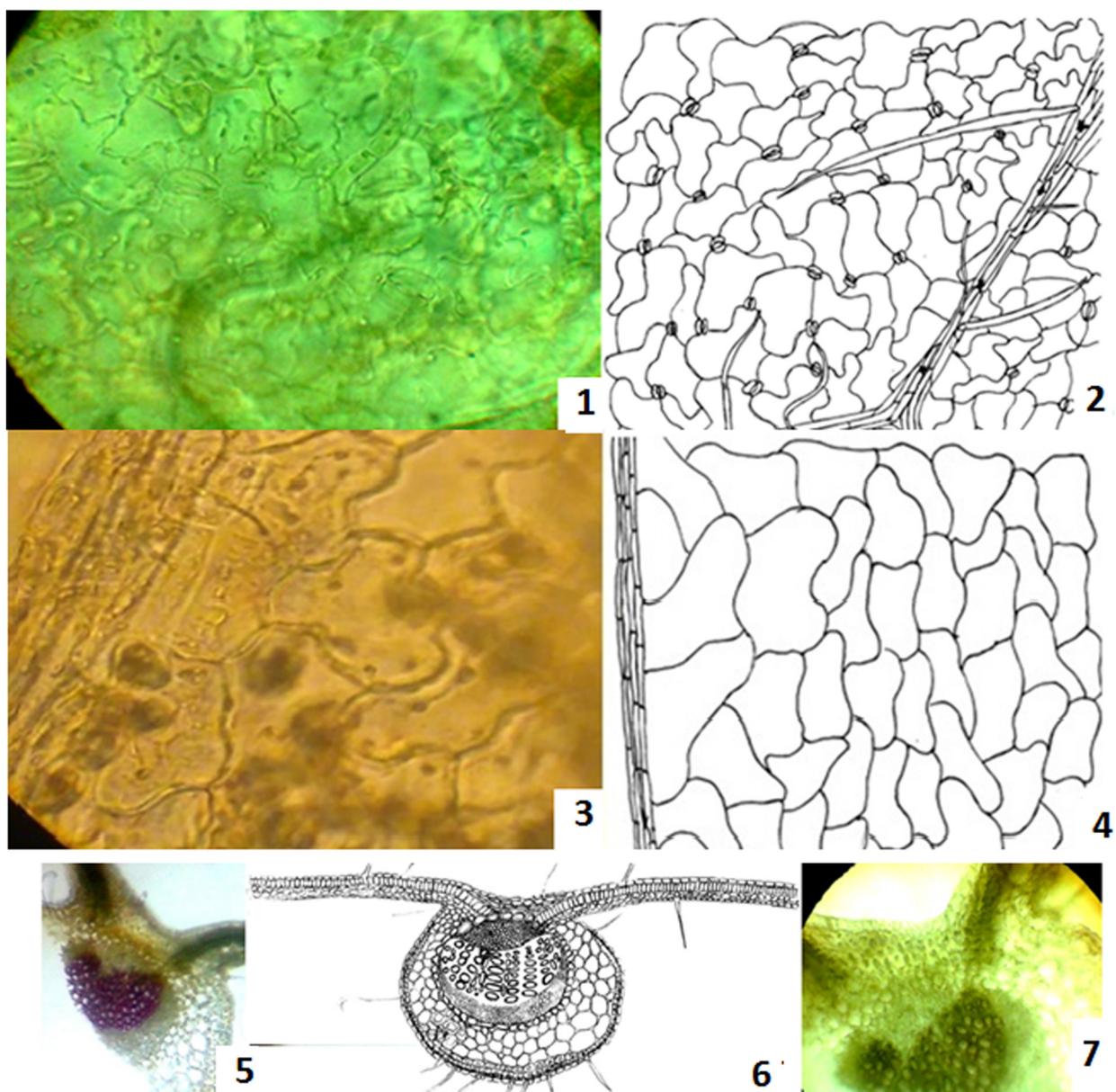
**1 – схема поперечного среза стебля, 2–3 – фрагменты поперечного среза стебля, 4 – схема поперечного среза корневища, 5–6 – фрагменты поперечного среза корневища**

**Figure 4 – Transversal cut of a stem of *Filipendula vulgaris* Moench.**

**1 – schemes of a transversal cut of a stem, 2-3 – fragments of a transversal cut of a stem, 4 – scheme of a transversal cut of a rhizome, 5-6 – fragments of a transversal cut of a rhizome**

хом, в виде простых одноклеточных волосков. Жилка состоит из вытянутых толстостенных клеток, в которых располагаются одиночные друзы оксалата кальция. Верхняя эпидерма листовая пластинки отличается от нижней отсутствием устьичного аппарата. Клетки имеют более вытянутую форму. Трихом не обнаружено (рис. 5).

in the form of prime monocelled hairs. The vein consists of the extended thick-walled cells in which individual druses of Sodium oxalatum of calcium settle down. The top epidermis of a sheet plate differs from lower in lack of the stomatal apparatus. Cells have more extended form. Trichomes are not revealed (fig. 5).



**Рисунок 5 – Анатомическое строение листовой пластинки *Filipendula ulmaria***  
 1–2 – нижняя эпидерма листовой пластинки (основные клетки эпидермы, устьичные аппараты), 3–4 – верхняя эпидерма листа (основные клетки эпидермы), 5–7 – поперечный срез листовой пластинки, 6 – схема поперечного среза листовой пластинки, 5, 7 – фотографии фрагмента поперечного среза листовой пластинки в области главной жилки)

**Figure 5 – Anatomic structure of a leaf of *Filipendula ulmaria***  
 1-2 – the lower epidermis of a leaf plate (the main cells of an epidermis, stomatal apparatus), 3-4 – the top epidermis of a leaf (the main cells of an epidermis), 5-7 – a transversal cut of a leaf plate, 6 scheme of a transversal cut of a leaf plate, 5, 7 – photos of a fragment of a transversal cut of a leaf plate in the field of the main vein)

Черешок листа *Filipendula ulmaria* имеет седловидную форму на поперечном сечении с двумя характерными выступами на абаксиальной стороне. Эпидерма имеет выросты в виде многочисленных простых одноклеточных волосков, также встреча-

The scape of the leaf *Filipendula ulmaria* has the saddle-like form on a transverse section with two reference ledges on the abaxial party. Epidermis has outgrowths in the form of numerous prime monocelled hairs, capitate hairs also meet. Under epidermis the

ются головчатые волоски. Под эпидермой располагается колленхима пластинчатого типа в 2–3 слоя, при этом в области выступов, количество слоев увеличивается до 7. Проводящая система представлена 3 проводящими пучками коллатерального типа. Дорсальный пучок крупнее, чем вентральные. Характерным признаком является наличие паренхимной обкладки каждого проводящего пучка.

Поперечный срез стебля выполнен в 2 зонах – в нижней зоне и в области цветоноса. На поперечном сечении стебель имеет многогранную форму в верхней части, и пятигранную форму – в нижней части. Покровная ткань представлена эпидермой. Характерны простые одноклеточные и головчатые волоски. Под эпидермой расположены колленхима и ассимиляционная паренхима. Периклическая склеренхима располагается под проводящими пучками отдельными участками. Проводящая система пучкового типа, пучки открытые коллатеральные, расположены по кругу в количестве 23 штук. Флоэма состоит из ситовидных трубок и клеток-спутниц. В центральной части поперечного среза стебля расположена паренхима сердцевина (рис. 6).

Форма корневища *Filipendula ulmaria* на поперечном сечении цилиндрическая. Покровная ткань представлена перидермой, клетки феллемы расположены в 3-4 слоя, клетки мертвые, прямоугольной формы, пропитаны суберином. Кора состоит из живых паренхимных клеток. Центральный цилиндр представлен перикциклом, флоэмой, камбием, ксилемой и паренхимой сердцевинной. Периклическая зона представлена паренхимными клетками более крупного размера, чем клетки коры. Проводящая система пучкового типа, пучки открытые коллатеральные, расположены по кругу. Тип стели – эустель. Характерным признаком является то, что ксилема образована незначительным количеством сосудов различного диаметра и лигнифицированной паренхимой, и волок-

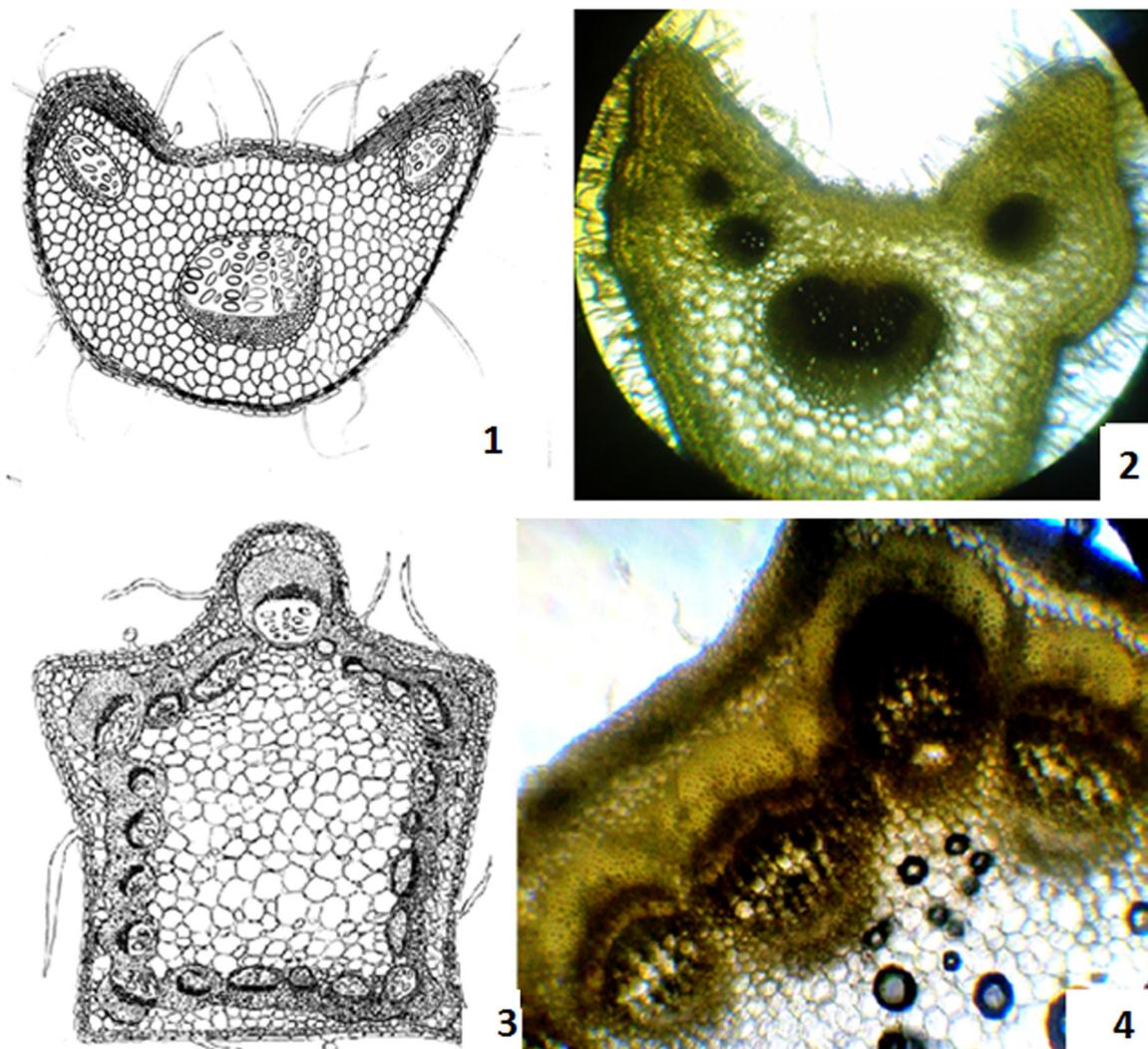
collenchym of lamellar type in 2-3 layers, at the same time in the field of ledges settles down, the quantity of layers increases to 7. The conductive system is presented by 3 conductive bunches of collateral type. The dorsal bunch is larger, than ventral. The reference sign is a presence of a parenchym facing of each conductive bunch.

The transversal cut of a stem was executed in 2 zones – in the lower zone and in the field of a stem with flowers. On a transverse section the stem has the polyhedral form in an upper, and a pentahedral form – in the bottom. Cover fabric is presented epidermis. Prime monocelled and capitate hairs are characteristic. Under epidermis the collenchym and an assimilatory parenchym are located. The pericyclic sclerenchym settles down under vascular bundles certain sites. The conductive system of fascicular type, vascular bundles open collateral, are located around in number of 23 pieces. Phloem consists of sieve-like tubes and cages companions. In the central part of a transversal cut of a stem the parenchyma a core (fig. 6) is located.

*Filipendula ulmaria* rhizome form is cylindrical on a transverse section. Cover fabric is presented by a periderm, cells of a fellem are located in 3-4 layers, cells dead, squared, impregnated with suberin. Bark consists of live parenchym cells. The central cylinder is presented by pericycle, phloem, cambium, xylem and parenchym core. The pericyclic zone is presented by parenchym cells of larger size, than a cell of bark. The conductive system of fascicular type, vascular bundles open collateral, are located around. Lay type – an eustel. The reference sign is that the xylem is formed by the slight number of vessels of various diameter both a lignified parenchym, and

нами либриформа. Паренхима сердцевина занимает центральную часть поперечного среза корневища и представлена живыми паренхимными клетками. Корень *Filipendula ulmaria* имеет первичное строение. Снаружи корень покрыт пробкой, состоящей из мертвых клеток. Кора состоит из нескольких слоев экзодермы – 2–3 слоя и мезодермы. Хорошо развита эндодерма. Под ней располагается зона перicycle, представленная 1 слоем живых паренхимных клеток (рис. 7).

elongated thick-walled cell fibers. The parenchyma a core occupies the central part of a transversal cut of a rhizome and is presented by live parenchym cells. The root *Filipendula ulmaria* has primary structure. Outside the root is covered with the stopper consisting of dead cages. The endoderm is well developed. Under it the pericycle zone presented by 1 layer of live parenchym cells (fig. 7) settles down.

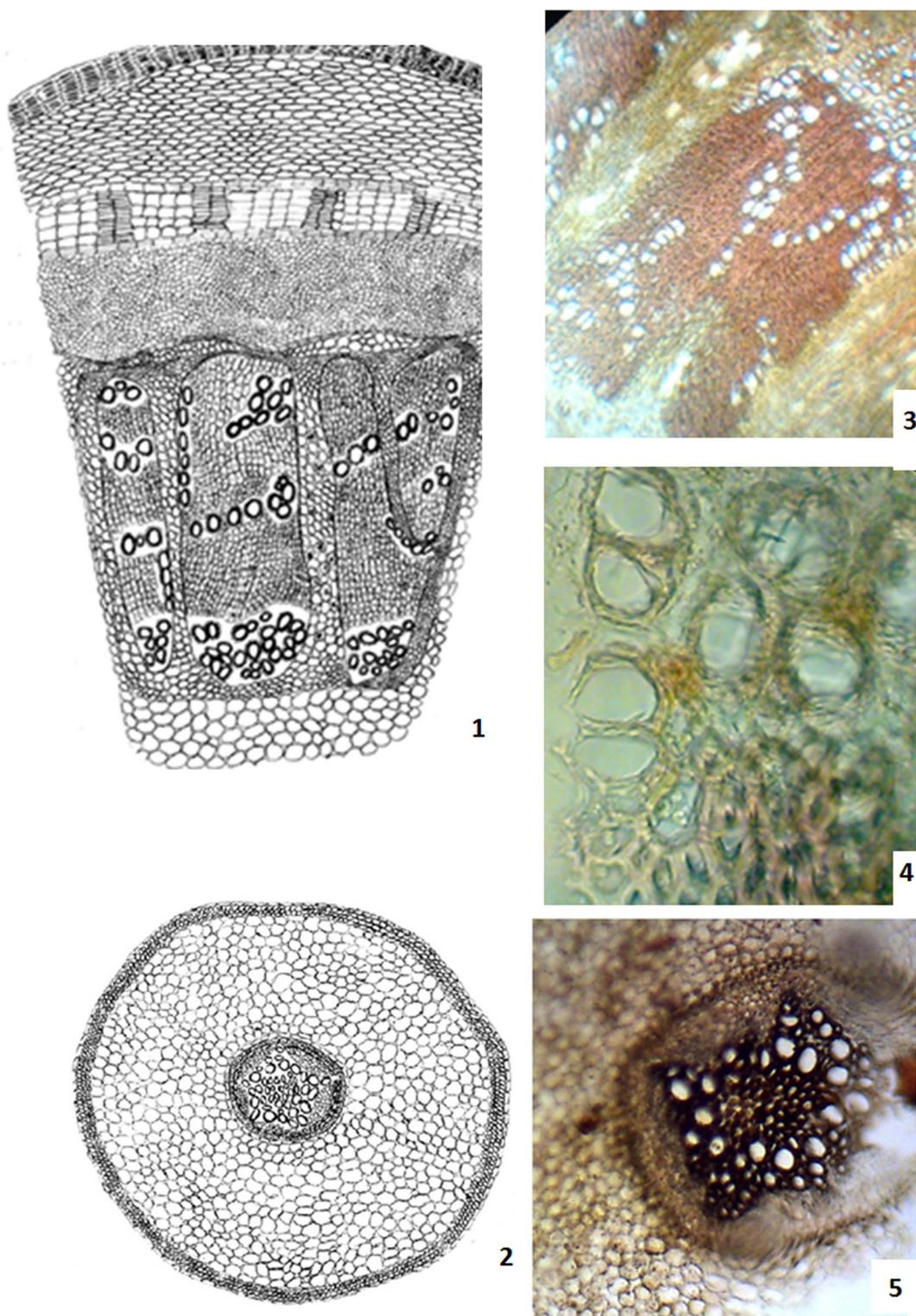


**Рисунок 6 – Поперечный срез черешка листовой пластинки и стебля *Filipendula ulmaria***

**1 – схема поперечного среза черешка листа, 2 – фотография фрагмента поперечного среза черешка листа, 3 – схема поперечного среза стебля, 4 – фотография фрагмента поперечного стебля**

**Figure 6 – Transversal cut of a petiole and a stem of *Filipendula ulmaria***

**1 – a transversal cut of a petiole of a leaf, 2 – the photo of a fragment of a transversal cut of a petiole, 3 scheme of a transversal cut of a stem, 4 – the photo of a fragment of a transversal stem**



**Рисунок 7 – Поперечный срез корневища *Filipendula ulmaria***  
**1 – схема поперечного среза корневища, 2 – схема поперечного среза корня,**  
**3–4 – фрагменты поперечного среза корневища, 5 – фотография фрагмента**  
**поперечного среза корня в области центрального цилиндра**  
**Figure 7 – Transversal cut of a rhizome of *Filipendula ulmaria***  
**1 – a transversal cut of a rhizome, 2 scheme of a transversal cut of a root,**  
**3-4 – fragments of a transversal cut of a rhizome,**  
**5 – the photo of a fragment of a transversal cut of a root in the field of the central cylinder**

**Обсуждение.** В результате проведенных сравнительных морфолого-анатомических исследований выявлено, что при наличии общих морфологических и анатомических признаков, характерных для представителей рода *Filipendula*, существуют и признаки различий, которые могут послужить в дальнейшем при составлении нормативной документации на лекарственное растительное сырье. К ним можно отнести следующие признаки, которые представлены в таблице 1.

**Discussion.** As a result of the conducted comparative morphologic and anatomic researches it was revealed that in the presence of the common morphological and anatomic features, the characteristic of representatives of the sort *Filipendula*, there are also signs of distinctions which can serve further by drawing up normative documentation on medicinal vegetable raw materials. It is possible to carry the following signs which are presented in table 1 to them.

**Таблица 1 – Сравнительная характеристика выявленных морфолого-анатомических признаков лабазника обыкновенного и лабазника вязолистного / Table 1 – The comparative characteristic of the revealed morphological and anatomical signs of *Filipendula vulgaris* and *Filipendula ulmaria***

Тип листа / Leaf type	<i>Filipendula vulgaris</i>	<i>Filipendula ulmaria</i>
	амфистоматический / amphistomatic	гипостоматический / hypostomatic
Эпидерма листа / Structure of epidermis	основные клетки эпидермы имеют слабоизвилистые антиклинальные стенки / The main cells of an epidermis have sineous anticlinal walls	основные клетки эпидермы имеют извилистые антиклинальные стенки / The main cells of an epidermis have poorly sineous anticlinal walls
Устьичный аппарат / Stomatal apparats	аномоцитного типа / Anomocytic type	аномоцитного типа / Anomocytic type
Трихомы / Trichome	длинные прямые и изогнутые одноклеточные волоски и головчатые волоски, располагаются по жилке / the lengthiest straight lines and arched monocelled hairs and capitate hairs, settle down on a vein	простые одноклеточные волоски / prime monocelled hairs
Форма черешка на поперечном сечении / Petiole form on a transverse section	седловидная / saddle-like	треугольная форма / triangular shape
Опушение / Omission	не развито / it is not developed	опушение сильно развитое, образовано простыми одноклеточными волосками / Omission strongly developed, is formed by prime monocelled hairs
Колленхима / Collenchym	пластинчатого типа в 2 слоя / lamellar type in 2 layers	пластинчатого типа в 2-3 слоя, при этом в области выступов, количество слоев увеличивается до 7 / lamellar type in 2-3 layers, at the same time in the field of ledges, the quantity of layers increases to 7
Проводящая система черешка листа / Conductive system of a petiole of a leaf	пучкового типа / fascicular type	пучкового типа / fascicular type

Продолжение таблицы 1 / Table 1 continued

Тип листа / Leaf type	<i>Filipendula vulgaris</i>	<i>Filipendula ulmaria</i>
	амфистоматический / amphistomatic	гипостоматический / hypostomatic
Форма стебля на поперечном сечении / Stem form on a transverse section	многогранная / polyhedral	пятигранная / Pentahedral
Опушение стебля / Omission of a stem	не развито / it is not developed	развито, характерны простые одноклеточ- ные и головчатые волоски / Omission strongly developed, is formed by prime monocelled hairs.
Перицикл / Pericycle	паренхима располагается отдель- ными участками над проводящими пучками / the parenchym settles down certain sites over vascular bundles	склеренхима располагается под проводящими пучками отдель- ными участками / the sclerenchym settles down under vascular bundles certain sites
Проводящая система стебля / Conductive system of a stem	пучкового типа / fascicular type	пучкового типа / fascicular type
Проводящие пучки / Vascular bundles	открытые коллатеральные, распо- ложены по кругу в количестве 16 / open collateral, are located around in number of 16	открытые коллатеральные, распо- ложены по кругу в количестве 23 штук / open collateral, are located around in number of 23 pieces

**Заключение.** Проведены сравнительные морфолого-анатомические исследования двух видов рода Лабазник (*Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*), произрастающих на территории Северного Кавказа. Выявлены различия микроморфологических признаков, которые позволяют проводить диагностику лекарственного растительного сырья. К признакам отличия можно отнести устьичный аппарат аномоцитного типа, трихомы в виде длинных прямых и изогнутых одноклеточных волосков, форма стебля и черешка на поперечном сечении, наличие опушения черешка и стебля, количество и расположение проводящих пучков в стебле и черешке листа. Проведенные исследования являются фрагментом комплексных фармакогностических и эколого-биологических исследований перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа.

**Conclusion.** Comparative morphological and anatomical researches of two types of *Filipendula vulgaris* and *Filipendula ulmaria* growing in the territory of the North Caucasus were carried out. Signs of distinctions of micromorphological features which allow carrying out diagnostics of medicinal vegetable raw materials were revealed. It is possible to carry the stomatal apparatus of anomocytic type, trichom in the form of the lengthiest straight lines and arched monocelled hairs to signs of difference, a form of a stalk and a scape on a transverse section, existence of omission of a petiole and stem, quantity and an arrangement of vascular bundles and a petiole of a leaf. The conducted researches are a fragment complex the pharmacognostical and ecological and biological researches of perspective resource species of flora of the North Caucasus.

**Библиографический список**

1. Галкин М.А., Михеев А.Д., Серебряная Ф.К., Жемчугова И.В., Житарь Б.Н., Пушкарский С.Н. Эколого-географические исследования некоторых видов флоры Центрального Кавказа (Северо-Осетинский государственный природный заповедник) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2008. Вып. 63. С. 738–742.
2. Серебряная Ф.К. Эколого-ботанические исследования перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2014. – Вып. 69. – С. 78–84.
3. Серебряная Ф.К., Житарь Б.Н., Жемчугова И.В., Шильников Д.С., Морозов А.А. Экспедиционные исследования в Северном Приэльбрусье – «по следам Эммануэля» // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2010. Вып. 65. С. 53–61.
4. Житарь Б.Н., Серебряная Ф.К., Коновалов Д.А., Шильников Д.С., Попов К.П. Мониторинг лекарственной формы Центрального Кавказа: экспедиционные исследования горных экосистем Верхней Дигории // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2009. Вып. 64. С. 40–42.
5. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность // Под ред. А.Л. Буданцева. – СПб.–М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т. 2. – 520 с.
6. Галушко А.И. Флора Северного Кавказа. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1980. – Т. 2. С. 100–101.
7. Гроссгейм А.А. Флора Кавказа. – М.: Изд-во «Советская наука», 1949. – 376 с.

**References**

1. Galkin M.A., Mikheyev A.D., Serebryanaya F.K. et al. Ecological – geographical researches of some species of flora of Central Caucasus Mountains (North Ossetian national natural park). Development, research and marketing of new pharmaceutical production. Pyatigorsk: Pyatigorsk GFA, 2008. Iss.63. P. 738-742.
2. Serebryanaya F.K. Ecological and botanical researches of perspective resource species of flora of the North Caucasus. Development, research and marketing of new pharmaceutical production. Pyatigorsk, 2014. Iss. 69. P. 78-84.
3. Serebryanaya F.K., Zhitar B.N., Zhemchugova I. V. et al. Forwarding researches in Northern Prielbrusye – “in the wake of Emmanuel”. Development, a research and marketing of new pharmaceutical production. Pyatigorsk: Pyatigorsk GFA, 2010. Iss. 65. P. 53-61.
4. Zhitar B. N., Serebryanaya F.K., Kononov D. A., Shilnikov D. S., Popov K. P. Monitoring of officinal flora of Central Caucasus Mountains: forwarding researches of mountain ecosystems of the Top Digorii. Research and marketing of new pharmaceutical production. Pyatigorsk: Pyatigorsk. GFA, 2009. Iss.64. P. 40-42.
5. Vegetable resources of Russia: Wild-growing flowering plants, their component structure and biological activity. Under the editorial office A.L. Budantsev. SPb. – Moscow: Association of scientific publications KMK, 2009. Vol. 2. 520 p.
6. Dumpling A.I. Flora of the North Caucasus. Publishing house of the Rostov university.1980. Vol. 2. P. 100-101.
7. Grossgeym A. A. Flora of the Caucasus. Moscow: Soviet Science Publishing house, 1949. 376 p.

8. Литвинская С.А., Муртазалиев Р.А. Флора Северного Кавказа. Атлас-определитель. М.: Изд-во «Фитон», 2013. 688 с.
9. Зернов А.С. Иллюстрированная флора юга Российского Причерноморья. – М.: Товарищество изданий КМК, 2013. – С. 276.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – М.: ФЭМБ, 2015. – 1294 с.
11. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. – М.: Медицина, 1976. – 256 с.

\* \* \*

**Серебряная Фатима Казбековна** – доцент кафедры ботаники, кандидат фармацевтических наук. Область научных интересов: изучение перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа, эколого-ботанический мониторинг, морфолого-анатомические исследования растений среднегорного, субальпийского и альпийского поясов растительности Кавказа. [orcid.org/0000-0001-9409-9344](http://orcid.org/0000-0001-9409-9344) Scopus Author ID: 56641741900 E-mail: [fatimasereb@yandex.ru](mailto:fatimasereb@yandex.ru)

**Геоня Иван Вадимович** – студент Пятигорского медико-фармацевтического института. Область научных интересов: морфолого-анатомическое изучение видов рода лабазник (*Filipendula*) флоры Северного Кавказа.

**Алиева Камилла Маратовна** – студент Пятигорского медико-фармацевтического института. Область научных интересов: морфолого-анатомическое изучение видов рода лабазник (*Filipendula*) флоры Северного Кавказа.

\* \* \*

**Fatima Kazbekovna Serebryanaya** – Associate Professor of the Chair of Botany, Candidate of Pharmaceutical Sciences. Area of expertise: study for prospective resource types of the North Caucasus flora, ecological and botanic monitoring, morphological and anatomic researches of plants of mid-mountain, subalpine, and alpine zones of the Caucasus. [orcid.org/0000-0001-9409-9344](http://orcid.org/0000-0001-9409-9344) Scopus Author ID: 56641741900 E-mail: [fatimasereb@yandex.ru](mailto:fatimasereb@yandex.ru)

**Ivan Vadimovich Geonya** – student of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute. Area of expertise: morphological and anatomic studies of the *Filipendula* genus of the North Caucasus flora.

**Kamilla Maratovna Alieva** – student of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute. Area of expertise: morphological and anatomic studies of the *Filipendula* genus of the North Caucasus flora.

Поступила в редакцию 20.09.2016  
Принята к печати 17.10.2016

Received 20.09.2016  
Accepted for publication 17.10.2016

УДК 615.246.4 / 6:616-092.9

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВАЗЕЛИНОВОГО МАСЛА И ГЛИЦЕЛАКСА

*А.В. Воронков, А.Ю. Терехов, И.Н. Дьякова, Н.С. Авраменко,  
С.А. Кулешова, Е.Е. Зацепина, Д.И. Поздняков*

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России», г. Пятигорск, Россия*

## COMPARATIVE STUDY FOR SUBCHRONIC TOXICITY OF VASELINE OIL AND GLYCELAX

*A.V. Voronkov, A.Y. Terekhov, I.N. Dyakova, N.S. Avramenko,  
S.A. Kuleshova, E.E. Zatsepina, D.I. Pozdnyakov*

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State  
Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia  
E-mail: prohor.77@mail.ru*

Современные терапевтические подходы предлагают широкий выбор слабительных средств, которые часто применяются бесконтрольно, превышая рекомендованный режим. Поэтому представляется интересным сравнительное исследование субхронической токсичности двух препаратов этой группы Вазелинового масла и Глицелакса. **Целью исследования** явилось сравнение степени токсического влияния 14-дневного применения исследуемых препаратов. **Методы.** Препараты были исследованы в двух дозах: высшей терапевтической и токсической, превышающей терапевтическую дозу в 10 раз. В работе использовали электрокардиограф «Полиспектр-8/В», гематологический ветеринарный анализатор ВС 2800vet (Mindray), биохимический анализатор BS-380 (Mindray), анализатор мочи CL-50. После вскрытия животных определяли массовый коэффициент органов (сердца, легких, селезенки, печени, желудка, почек, надпочечников). **Результаты.** При исследовании ЭКГ у самок, получавших Глицелакс в обеих дозах, повышалась амплитуда зубца R. У самок, получавших Вазелиновое масло, данный показатель сни-

Contemporary therapeutic approaches offer a wide range of laxative agents, which are often used without a control, exceeding the regime recommended. Therefore, the comparative study for subchronic toxicity of both drugs from this group (Vaseline oil and Glycelax) appears interesting. The **aim** of the study was the comparison of a toxic influence of 14-days application of the drugs under study. **Methods.** The drugs were studied in two doses: higher therapeutic, and toxic, which 10 times exceeds therapeutic dose. We used "Polispektr-8/B" electrocardiograph, BC 2800vet (Mindray) hematologic veterinary analyzer, BS-380 (Mindray) biochemical analyzer, CL-50 urine analyzer. After the animals autopsy we determined organs' coefficient (heart, lungs, spleen, liver, stomach, kidneys, adrenals). **Results.** While studying the ECG of female rats, amplitude of R wave increased after they got Glycelax in both doses. Female rats who got Vaseline oil this index decreased at minimum dose and increased at maxi-

жался на минимальной дозе и повышался на максимальной. При приеме Глицелакса у самцов повышалась активность аланинаминотрансферазы, у самок – аспаратаминотрансферазы. При приеме Вазелинового масла в максимальной дозе у самок снижалась активность щелочной фосфатазы. У самок, получавших максимальную дозу Вазелинового масла, снижалось содержание общего белка. Прием Глицелакса в максимальной дозе повышал содержание билирубина и его фракций у самцов и самок, в то время как прием Вазелинового масла в максимальной дозе повышал содержание билирубина у самок. У самцов, получавших Глицелакс, понизилось содержание гемоглобина и гематокрит. **Заключение.** При длительном применении вазелинового масла у животных обоего пола возможны нарушения работы сердца с вероятным развитием аритмий, гепатотоксического эффекта, нарушение липидного обмена. При злоупотреблении Глицелаксом, кроме перечисленного, может развиваться снижение уровня гемоглобина и нарушение реологических свойств крови.

**Ключевые слова:** Вазелиновое масло, Глицелакс, общая токсичность

**Введение.** Современные терапевтические подходы предусматривают широкий выбор слабительных средств. Следует отметить, что в пожилом возрасте такой прием происходит чаще бесконтрольно, превышая рекомендованный режим, что является причиной развития неблагоприятных побочных эффектов [1, 2, 3]. Поэтому представляется интересным сравнительное исследование субхронической токсичности двух наиболее популярных препаратов этой группы. Для исследования использовали «Вазелиновое масло, масло для приема внутрь» (серия 40315, годен до 03.2020), производитель ЗАО «Тульская фармацев-

тум dose. After Glycelax application, male rats had an increased activity of alanine aminotransferase. After Vaseline oil application at maximum dose, female rats had alkaline phosphatase activity lowered. Female rats, which got a maximum dose of Vaseline oil had a total protein lowered. Glycelax at maximum dose increased the content of bilirubin and its fractions in male and female rats, while Vaseline oil application at maximum dose increased the content of bilirubin in female rats. Male rats which got Glycelax had hemoglobin and hematocrit level increased.

**Conclusion.** At long-term application of Vaseline oil, animals of both genders had heart disorders with possible development of arrhythmia, hepatotoxic effect, lipid exchange dysfunction. After excessive use of Glycelax the above mentioned is added with possible hemoglobin and rheological blood properties level decrease.

**Keywords:** Vaseline oil, Glycelax, general toxicity

**Introduction.** Contemporary therapeutic approaches provide a wide spectrum of laxative agents. It is worth noting, that such application in elderly age may often be without any control, exceeding the regime recommended, which can be reason for unfavorable side effects [1, 2, 3]. Therefore, the study for subchronic toxicity of two most popular drugs of this group appears interesting. We used “Vaseline oil for inner use” (serial number 40315, expiration date 03.2020), produced by Tula Pharmaceutical Plant and “Glycelax 1500mg” suppositories (serial number 190215, expiration

тическая фабрика» и суппозитории «Глицелакс, 1500 мг» (серия 190215, годен до 02.2017), производитель ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика».

**Целью исследования** явилось сравнение степени влияния 14-дневного применения Вазелинового масла и Глицелакса с помощью комплекса гематологических, биохимических, гистологических и физиологических методов исследования на основные системы и функции организма экспериментальных животных.

**Методы.** Препараты были исследованы в двух дозах: высшей терапевтической (с учетом видового коэффициента пересчета) [4, 5] и токсической, превышающей терапевтическую дозу в 10 раз. Для Глицелакса составило 180 мг/кг и 1800 мг/кг, для Вазелинового масла – 2,5 мл/кг и 25 мл/кг.

Группы состояли из самцов и самок по 10 особей в группе. Так как исследования препаратов проведены с интервалом в 1,5 месяца, то для каждой группы животных, получавших препарат, одновременно исследовалась контрольная группа животных.

Исследование биоэлектрической активности работы сердца крыс проводили на электрокардиографе «Полиспектр-8/В» (Россия), при этом регистрируя следующие параметры: амплитуда зубцов P, R, T и длительность интервалов P-Q, QRS, Q-T, R-R во II стандартном отведении при скорости движения ленты 50 мм/сек. Запись электрокардиограммы (ЭКГ) у крыс осуществлялась под наркозом (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг).

Гематологические показатели (количество эритроцитов, цветовой показатель, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, лейкоформула) определяли с использованием системы ветеринарного автоматического гематологического анализа BC

date 02.2017), produced by Moscow Pharmaceutical Plant.

The aim of the study was the comparison of a toxic influence of 14-days application of Vaseline oil and Glycelax by means of hematological biochemical, histologic, and physiological methods of research for the principal systems and functions of experimental animals' organisms.

**Methods.** The drugs were studied in two doses: higher therapeutic (considering species scale factor) [4, 5], and toxic, which 10 times exceeds therapeutic dose. For Glycelax it amounted to 180 mg/kg and 1800 mg/kg, for Vaseline oil it amounted to 2.5 ml/kg and 25 ml/kg.

Groups included male and female rats by 10 animals in a group. Since the drugs trials were carried out with a 1.5 month interval, every animal group which got the drug, a control group of animals was studied.

To research bioelectric activity of rats' heart work we used "Polispektr-8/B" electrocardiograph (Russia), registering following parameters: amplitude of P, R, T waves and P-Q, QRS, Q-T, R-R intervals distance in the II standard derivation with the trace velocity of 50 mm/sec. The cardiogram record of rats was done with anesthesia (abdominal injection of chloral hydrate at dose 350 mg/kg).

Hematological indicators (number of erythrocytes, color indicator, hemoglobin level, thrombocytes number, leucocytes number, leucoformula) were determined by using the system of veterinary automatic hematological analysis of BC 2800vet (Mindray) in blood, obtained from the sublingual vein.

Blood serum was obtained from the an-

2800vet (Mindray) в крови, полученной из подъязычной вены.

Из крови животных путем центрифугирования получали сыворотку, в которой определяли следующие биохимические показатели: содержание общего белка и его фракций, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина и его фракций, холестерина, триглицеридов (ТРГ), аланинаминотрансферазы (АлАт), аспаргатаминотрансферазы (АсАт), щелочной фосфатазы (ЩФ). Все показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 (Mindray).

Мочу собирали утром натощак в течение 2-х часов после 2,5% водной нагрузки. Удельный вес, рН, присутствие в моче белка, кетоновых тел, нитритов, глюкозы, уробилиногена, билирубина, лейкоцитов, эритроцитов определяли с помощью качественных диагностических полосок на полуавтоматическом анализаторе мочи CL-50 [6, 7].

После вскрытия животных проводили изъятие внутренних органов: сердца, легких, селезенки, печени, желудка, правой и левой почки, правого и левого надпочечников. Каждый орган взвешивали на электронных весах и фиксировали массу. Показатель – массовый коэффициент органов – отношение веса органа к весу животного.

Данное исследование выполнялось в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»; Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики в программе StatPlus 2009. В качестве пара-

imals' blood by means of centrifuging. The following biochemical indicators were determined in the blood serum: total protein and its fractions, urea, creatinine, uric acid, total bilirubin and its fractions, cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase. All indicators were determined by means of an automatic biochemical analyzer BS-380 (Mindray).

Urine was gathered in the morning on an empty stomach, during 2 hours after 2.5% of water load. Specific weight, pH, protein, ketone bodies, nitrites, glucose, urobilinogen, bilirubin, leucocytes, erythrocytes in urine was determined by means of qualitative diagnostic tapes at the CL-50 semi-automatic urine analyzer [6, 7].

After an autopsy of the animals we took out their organs: heart, lungs, spleen, liver, stomach, kidneys, adrenals). Every organ was weighed on electronic scales, and their mass was recorded. The mass coefficient of the organs which is a relation of the organ's weight to the animal's weight, was the indicator.

This research was carried out in accordance with:

GOST P-53434-2009 “Principles of the Proper Laboratory Practice” National Standard of the Russian Federation; 708 Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation dated 23 Aug. 2012 “On Rules of Laboratory Practice”; Guidance for pre-clinic drug studies conduction.

The results of the experiments were processed with the method of variation statistics using StatPlus 2009 program. Student's test

метрического критерия использовали критерий Стьюдента. В качестве непараметрического критерия – U-критерий Манна-Уитни. Различия определены при 0,05 уровне значимости.

**Результаты и обсуждение.** Из всех показателей электрокардиограммы, полученных у животных, изменения наблюдались только по одному из них – изменялась амплитуда зубца R и только у самок. Так у самок, получавших Глицелакс в минимальной дозе, амплитуда зубца R была достоверно выше на 51,00%, чем значение контрольной группы, а у самок, получавших Вазелиновое масло – ниже на 31,20%. У самок, получавших максимальные дозы Глицелакса и Вазелинового масла, амплитуда зубцов R была достоверно выше на 47,79% и 62,40% соответственно относительно значений контрольных групп (табл. 1).

**Таблица 1 – Значение зубца R ( $\times 0,1$  мВ) ЭКГ после применения Глицелакса и Вазелинового масла у самок /**

**Table 1 – R wave amplitude ( $\times 0.1$  mV) of ECG after application of Glycelax and Vaseline oil in female rats**

Контроль / Control		Глицелакс / Glycelax		Вазелиновое масло / Vaseline oil	
Контроль 1 / Control 1	Контроль 2 / Control 2	Минимальная доза (высшая терапевтическая) / Minimal dose (higher therapeutic)	Максимальная доза (токсическая) / Maximum dose (toxic)	Минимальная доза (высшая терапевтическая) / Minimal dose (higher therapeutic)	Максимальная доза (токсическая) / Maximum dose (toxic)
2,49 $\pm$ 0,16	2,50 $\pm$ 0,29	3,76 $\pm$ 0,21*	3,68 $\pm$ 0,21*	1,72 $\pm$ 0,15*	4,06 $\pm$ 0,40*
* – достоверно относительно соответствующего контроля / * – significant against the corresponding control					

Биохимические исследования показателей сыворотки крови всех исследованных животных выявило следующие закономерности. У самок, получавших Глицелакс, наблюдалось достоверное повышение активности аланинаминотрансферазы на 27,03% на минимальной дозе и на 15,75% – на максимальной. У самцов, получавших максимальную

was used as a parametric criterion. Mann–Whitney U test was used as non-parametric criterion. Differences were determined at 0.05 significance level.

**Results and discussion.** From all the indicators of the electrocardiogram obtained from animals, only one of them had changes. Amplitude of the R wave changed only in female rats. So, female rats which received Glycelax at minimum dose, R wave amplitude was significantly higher by 51.00% than in a control group, and female rats which received Vaseline oil wav amplitude was lower by 31.20%. Female rats, which received maximum doses of Glycelax and Vaseline oil, had R waves amplitude higher by 47.79% and 62.40% respectively, concerning the control groups values (table 1).

Biochemical researches of the blood serum of all animals revealed the following regularity. Female rats which got Glycelax had significant augmentation of alanine aminotransferase activity by 27.03% at minimum dose and by 15.75% at maximum dose. Male rats which got maximum dose of Glycelax had significantly higher aspar-

дозу Глицелакса, активность аспартаминотрансферазы была достоверно выше значений контрольной группы на 22,86%. При приеме Вазелинового масла в максимальной дозе у самок снижалась активность щелочной фосфатазы на 39,03% относительно значений контрольной группы.

В группах крыс, получавших Глицелакс, нарушений белкового обмена не было. Однако у самок, получавших максимальную дозу Вазелинового масла, наблюдалось достоверное снижение содержания общего белка на 10,89% относительно значений контрольной группы.

Показатели пигментного обмена при приеме Глицелакса изменились только на максимальных дозах. Так у самцов достоверно повысилось содержание общего билирубина на 37,05% за счет свободного билирубина, который повысился на 45,97%. У самок, получавших Глицелакс в максимальной дозе, достоверно повысилось содержание прямого билирубина на 76,85%, при одновременной тенденции повышения содержания свободного и общего билирубина. Введение максимальной дозы Вазелинового масла самцам привело к повышению содержания общего билирубина на 65,62% за счет свободного билирубина, который был выше значений контрольной группы на 81,04%. У самок достоверных отклонений от контрольных значений не было.

Введение минимальной дозы Глицелакса самцам понизило содержание холестерина на 13,92%, а минимальная доза Вазелинового масла снизила у самцов содержание триглицеридов на 30,92%. Максимальная доза Вазелинового масла у самцов понизила содержание триглицеридов на 46,67%, а максимальная доза Глицелакса повысила содержание холестерина на 13,18% у самок. Анализ клинических показателей периферической крови не выявил изменений после

tate aminotransferase activity by 22.86% against the values of the control group. After application of Vaseline oil at maximum dose, female rats had lower activity of alkaline phosphatase by 39.03%, considering the control group values.

Groups of rats which got Glycelax did not show protein exchange disorders. However female rats which got maximum dose of Vaseline oil had significant reduction of total protein by 10.89% considering the control group values.

The indexes of a pigment exchange after Glycelax application only changed at maximum doses. So the male rats had significantly higher content of total bilirubin by 37.05% because of the free bilirubin which increased by 45.97%. Female rats which got maximum dose of Glycelax, had the content of direct bilirubin increased by 76.85%, at the simultaneous tendency for the increase of free and total bilirubin. Application of a maximum dose of Vaseline oil to the male rats led to the increase of total bilirubin by 65.65% on the account of free bilirubin, which was higher than control group values by 81.04%. Female rats did not show significant deviations from the control values.

Application of a minimum dose of Glycelax to male rats reduced cholesterol by 13.92%, and minimum dose of Vaseline oil reduced the number of triglycerides by 30.92%. Maximum dose of Vaseline oil in male rats increased the content of triglycerides by 46.67% and maximum dose of Glycelax increased cholesterol by 13.18% in female rats. Analysis of the clinic indices of peripheral blood did not show changes after application of Vaseline oil, while the

приема Вазелинового масла, в то время как введение Глицелакса привело к изменению следующих показателей.

У самцов, получавших минимальную дозу, достоверно понизились содержание гемоглобина на 11,87% и гематокрит на 12,38%. Введение максимальных доз самцам привело к снижению содержания гемоглобина на 12,86% и тенденции понижению гематокрита.

Анализ динамики массовых коэффициентов внутренних органов выявил снижение массового коэффициента сердца на 9,40% и селезенки – на 8,60% у самцов, получавших максимальную дозу Вазелинового масла. У самцов, получавших максимальную дозу Глицелакса, снизился массовый коэффициент легких на 26,15%, а у самок, получавших максимальную дозу, понизился массовый коэффициент сердца на 12,34%.

Других отклонений по исследованным показателям не было.

**Заключение.** Таким образом, при длительном применении Вазелинового масла у животных обоего пола возможны нарушения работы сердца с вероятным развитием аритмий, а также гепатотоксического эффекта, нарушение липидного обмена. При длительном применении Глицелакса кроме перечисленного может развиваться снижение уровня гемоглобина и нарушение реологических свойств крови.

#### Библиографический список

1. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 656 с.
2. Корниенко Е.А. Функциональные запоры у детей. – Режим доступа: <http://www.medvestnik.ru/library/article/8025>.
3. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А. Хронический запор: от симптома к ди-

Glycelax implementation led to the following indices change.

Male rats which got minimal dose had lower hemoglobin by 11.87% and hematocrit by 12.38%. Application of maximum doses to the male rats led to decrease of hemoglobin by 12.86% and a trend for hematocrit decrease.

Analysis of the weight coefficients of internal organs revealed the reduction of a weight coefficient of heart by 9.40%, and spleen by 8.60% of male rats which got a maximum dose of Vaseline oil. Male rats which got maximum dose of Glycelax had weight coefficient of lungs lower by 26.15%, and female rats, which got a maximum dose had heart weight coefficient lower by 12.34%.

There were no other deviations revealed.

**Conclusion.** Thus, after the long-term use of Vaseline oil of the both gender animals there may be disorders in heart functions with possible arrhythmia, as well as hepatotoxic effect, lipid exchange disorder. After long-term use of Glycelax the above mentioned may be added with hemoglobin level reduction and rheological blood properties malfunction.

#### References

1. Zborovskiy A.B., Tyurenkov I.N., Belousov Y.B. Unfavorable side effects of drugs. Moscow: Medicinal Information Agency, 2008. 656 p.
2. Kornienko E.A. Functional constipation of children. Access mode: <http://www.medvestnik.ru/library/article/8025>.
3. Osipenko M.F., Livzan M.A. Chronic constipation: from symptoms to diagnosis, and efficient therapy. Algorithm

- агнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий // Русский медицинский журнал: Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Hronicheskiy\\_zapor\\_ot\\_simptoma\\_k\\_diagnozu\\_i\\_effektivnoy\\_terapii\\_Algoritm\\_nashih\\_deystviy/#ixzz4JgPu9BE1](http://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Hronicheskiy_zapor_ot_simptoma_k_diagnozu_i_effektivnoy_terapii_Algoritm_nashih_deystviy/#ixzz4JgPu9BE1).
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств // Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.
  5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под общ. ред. члена-кор. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
  6. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000. С. 157.
  7. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 780 с.
- of our actions. Russian medicinal journal. Access mode: [http://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Hronicheskiy\\_zapor\\_ot\\_simptoma\\_k\\_diagnozu\\_i\\_effektivnoy\\_terapii\\_Algoritm\\_nashih\\_deystviy/#ixzz4JgPu9BE1](http://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Hronicheskiy_zapor_ot_simptoma_k_diagnozu_i_effektivnoy_terapii_Algoritm_nashih_deystviy/#ixzz4JgPu9BE1).
4. Guidelines for preclinic studies of drugs, under direction of A.N. Mironov. Moscow: Grif i K, 2012. Vol. 1. 944 p.
  5. Guidelines for experimental (preclinical) study for new pharmacological substances. Under reduction of Professor R.U. Khabriev, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, 2nd revised and corrected edition. Moscow: Meditsina Publishing House, 2005. 832 p.
  6. Nazarenko G.I., Kishkun A.A. Clinical estimation of the laboratory studies results. Moscow: Meditsina, 2000. 157 p.
  7. Kishkun A.A. Guidelines for laboratory methods of diagnosis. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 780 p.

\* \* \*

**Воронков Андрей Владиславович** – заместитель директора по учебной и воспитательной работе, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, заведующий отделом экспериментальной фармакологии, доктор мед. наук. Область научных интересов: Поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной активностью. Разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений. Правовые аспекты спортивной медицины. Инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. E-mail: [prohor.77@mail.ru](mailto:prohor.77@mail.ru).

\* \* \*

**Andrey Vladislavovich Voronkov** – Deputy Director for Academic Work, Head of the Chair of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, Head of the Department of Experimental Pharmacology, Doctor of Medical Sciences. Area of expertise: Search for substances with endothelium protective action. Working out of ways for pharmacological correction of the conditions of people who undergo constant extremal physical and psychoemotional exertions, including sport of records. Legal aspects of sport medicine. Innovative approaches in postgraduate education of experts. E-mail: [prohor.77@mail.ru](mailto:prohor.77@mail.ru).

**Терехов Александр Юрьевич** – заведующий кафедрой патологии, заведующий лабораторией лекарственной безопасности, канд. фарм. наук. Область научных интересов: безопасность лекарственных средств. E-mail: tau200@yandex.ru.

**Дьякова Ирина Николаевна** – доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, канд. фарм. наук. Область научных интересов: безопасность лекарственных средств. E-mail: irochkadyakova@mail.ru.

**Кулешова Светлана Александровна** – доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, канд. фарм. наук. Область научных интересов: исследование биологической активности веществ синтетического и растительного происхождения.

**Авраменко Наталья Сергеевна** – старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, канд. фарм. наук. Область научных интересов: безопасность лекарственных средств. E-mail: natalya.lyakhova@yandex.ru.

**Зацепина Елена Евгеньевна** – старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, канд. биол. наук. Область научных интересов: безопасность лекарственных средств, изучение веществ, способных стимулировать адаптивно-репаративные функции макроорганизма.

**Поздняков Дмитрий Игоревич** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: безопасность лекарственных средств, эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов при ишемии головного мозга.

Поступила в редакцию 09.09.2016

Принята к печати 03.10.2016

**Aleksandr Yurievich Terekhov** – Head of the Chair of Pathology, Head of the Laboratory of Drug Safety, Candidate of Pharmaceutical Sciences. Area of expertise: safety of drugs. E-mail: tau200@yandex.ru.

**Irina Nikolayevna Dyakova** – Associate Professor of the Chair of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology. Candidate of Pharmaceutical Sciences. E-mail: irochkadyakova@mail.ru.

**Svetlana Aleksandrovna Kuleshova** – Assistant Professor of the Chair of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology. Candidate of Pharmacological Science. Area of expertise: study for biological activity of synthetic and natural substances.

**Natalya Sergeevna Avramenko** – Senior Lecturer of the Chair of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, Candidate of Pharmacological Sciences. Area of expertise: safety of drugs. E-mail: natalya.lyakhova@yandex.ru.

**Elena Evgenievna Zatsepina** – Senior Lecturer of the Chair of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, Candidate of Biological Sciences. Area of expertise: safety of drugs, study for substances able to stimulate adaptive and reparative functions of a macroorganism.

**Dmitriy Igorevich Pozdnyakov** – Postgraduate Student of the Chair of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology. Area of expertise: safety of drugs, endothelium protective action of the derivatives of cinnamic acid and flavonoids at cerebral ischemia.

Received 09.09.2016

Accepted for publication 03.10.2016

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ «ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ»  
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS «PHARMACY & PHARMACOLOGY»**

*Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.*

Общими критериями для публикации статей в журнале «Фармация и фармакология» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает рецензирование рукописей.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в Российскую систему цитирования (РИНЦ), в открытые репозитории научной информации: Ulrich's Periodical Directory, eLibrary.ru, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Open Archives Initiative, CrossRef, научное информационное пространство Соционет, Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), научная электронная библиотека «Киберленинка», РГБ, Research Bible, Google Scholar, Российские Научные Медицинские Журналы (RNMJ.RU), Всероссийский институт научной и технической информации РАН (ВИНИТИ), Academic Keys, Directory of Open Access Journals (DOAJ). Редакцией предоставляется DOI-цифровой идентификатор.

В журнале «Фармация и фармакология» публикуются передовые статьи, оригинальные исследования, обзоры, лекции, информационные материалы, рецензии. Предоставляется место для дискуссий, публикаций по истории фармации, кратких сообщений, юбилеев. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Статьи публикуются по следующим рубрикам:

- обзоры, лекции
- фармакогнозия, ботаника
- фармацевтическая технология и биотехнология
- фармацевтическая и токсикологическая химия
- фармакология и клиническая фармакология
- информационные технологии в фармации
- организация и экономика фармацевтического дела
- экономика и менеджмент медицины
- фармацевтическое образование
- краткие сообщения
- дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии

Composed considering “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, elaborated by International Committee of Editors of Medical Journals.

Timeliness, material novelty and its value in theoretical and/or applied aspects are the general criteria for the publication of articles in “Pharmacy and Pharmacology” journal. Editorial board organizes peer-reviewing of manuscripts.

“Pharmacy&Pharmacology” Journal is listed in the Russian Citation System (RCS), open repositories of scientific information: Ulrich's Periodical Directory, eLibrary.ru, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Open Archives Initiative, CrossRef, Socionetscientif informational space, Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Cyberleninka Scientific electronic library, Russian State Library, Research Bible, Google Scholar, Russian Scientific Medical Journals (RNMJ.RU), All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of Russian Academy of Sciences, Academic Keys, Directory of Open Access Journals (DOAJ). Editorial board provides DOI-digital identifier.

“Pharmacy & Pharmacology” Journal publishes leading articles, original studies, reviews, lectures, informational materials, peer-reviews. There is a place for discussions, publications on the history of pharmacy, brief reports, and anniversaries. All materials are peer-reviewed and discussed by the editorial board.

Articles are published in the following sections:

- reviews, lectures
- pharmacognosy, botany
- pharmaceutical technology and biotechnology
- pharmaceutical and toxicological chemistry
- pharmacology and clinical pharmacology
- informational technologies in pharmacy
- organization and economy of pharmacy
- economy and management of medicine
- pharmaceutical education
- brief reports
- discussions, peer-reviews, anniversaries, schools of thought, history of pharmacy and pharmacology

**Редакция просит авторов  
в подготовке рукописей руководствоваться  
изложенными ниже правилами.  
Рукописи, оформленные  
без соблюдения данных правил,  
редакцией рассматриваться не будут**

**ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ  
И ЗАЯВЛЕНИЕ НА РАССМОТРЕНИЕ**

Представление рукописи в журнал «*Фармация и фармакология*» для печати предполагает, что: 1) описанная в ней работа ранее не была опубликована; 2) она не рассматривается для публикации в ином издательстве; 3) ее публикация была одобрена всеми авторами и так или иначе взаимосвязанными организациями, в которых эта работа проводилась; 4) в случае принятия к публикации эта статья не будет опубликована где-либо еще в той же форме, на английском или на любом другом языке, в том числе и в электронном виде.

Статьи представляются в редакцию только в электронном виде по адресу [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru), [journal@pharmpharm.ru](mailto:journal@pharmpharm.ru) в формате \*.doc или \*.docx.

В состав электронной версии статьи должны входить: файл, содержащий текстовую часть статьи, табличный материал и иллюстрации.

Если авторов несколько, то необходимо указать автора, которому будет адресована корреспонденция, и его контактные данные: адрес, номер телефона/факса, а также необходимо указать дополнительные реквизиты (должности всех авторов, ученая степень, место работы, адрес места работы, область научных интересов, адрес эл. почты, телефон, факс).

Статья должна сопровождаться учетной записью ORCID (реестр уникальных идентификаторов ученых и способ связи исследовательской деятельности с этими идентификаторами).

Все статьи, поступившие в редакцию журнала «*Фармация и фармакология*», проходят обязательное одностороннее анонимное («слепое») рецензирование (авторы рукописи не знают рецензентов и получают письмо с замечаниями).

После прохождения процедуры рецензирования и принятия статьи к публикации, имена авторов и их порядок не подлежат изменениям (добавление, удаление, перестановка). При представлении редактору окончательного варианта статьи убедитесь, что перечень авторов является полным и оформленным в надлежащем порядке.

**ВНИМАНИЕ:** Авторы несут полную ответственность за достоверность и оригинальность

**Editorial board asks the authors  
to follow guidelines below while preparing  
the manuscripts for the journal  
Manuscripts, formed without  
considering these guidelines,  
will not be considered by the board**

**GUIDELINES FOR MANUSCRIPTS  
SUBMISSION**

Manuscript subject to submission in “Pharmacy & Pharmacology” Journal requires that: 1) the information described was not published previously; 2) it is not under consideration in another publishing agency; 3) its publication was approved by all authors and organizations, where the study was conducted 4) in case of manuscript submission, the article will not be published anywhere else in the same form in English, or any other language, including electronic form.

The articles are sent to the editorial board by mail: [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru), [journal@pharmpharm.ru](mailto:journal@pharmpharm.ru), in \*.doc or \*.docx formats.

Electronic version must include: file with a text of an article, tables and figures.

If there are several authors, correspondence author should be indicated, his contacts: address, telephone/fax number, and additional details (all authors' occupation, scientific degree, work place, area of expertise, e-mail, telephone, fax).

A manuscript must have an expert report, and covering letter (covering letter formed is attached). Covering letter is signed by all authors or establishment director (authenticated with a seal).

An article should be provided with an ORCID account (register of unique identifier of scientists, and a way to connect researching activity with these identifiers).

All articles sent for “Pharmacy & Pharmacology” submission are under anonymous (blind) peer-reviewing (manuscripts authors do not know peer-reviewers and receive a letter with corrections).

After the peer-review procedure and article submission, the authors' names are to be changed (addition, removal, rearrangement). When sending the final version of the article to editorial board, make sure that authors' list is whole and formed considering the guidelines.

**ATTENTION:** Authors are fully responsible for the authenticity and originality of the informa-

информации, предоставленной в рукописи. Все рукописи проходят проверку на наличие заимствований в системе «Антиплагиат». Оригинальность рукописи должна быть не менее 80%, в противном случае рукопись будет возвращена без права опубликования. При обнаружении нарушения авторских прав или плагиата будет проведена ретракция опубликованных статей в соответствии с правилами COPE.

## ОФОРМЛЕНИЕ СТАТЬИ

Статьи в журнале «Фармация и фармакология» издаются на русском и английском языках с резюме соответственно.

Вся статья (текст, таблицы, примечания, заголовки, иностранные вставки, список литературы, подрисуночные подписи и др.) набирается на компьютере – кегль 12, шрифт Times New Roman через 1 интервал с полями: сверху, снизу – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Для оригинальной статьи суммарный объем не должен превышать 15 страниц (формат бумаги А4), для краткого сообщения – 4 страницы. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуются с редакцией заранее.

Рукопись должна быть оформлена по следующему плану:

1. Индекс УДК
2. Название статьи
3. Инициалы и фамилии авторов
4. Полные названия с указанием полных почтовых адресов учреждений, к которым относятся авторы. Если авторы работают в разных учреждениях, то связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифр верхнего регистра
5. Аннотация (резюме) объемом 200–250 слов текста с изложением сути работы. В аннотации не рекомендуется использовать формулы, изготавливаемые в графическом формате. Аннотация представляет собой автономную часть рукописи, поэтому все вводимые сокращения и условные обозначения должны быть расшифрованы здесь же. Модель аннотации должна быть следующей:
  - Исходные данные
  - Цель
  - Исследовательская проблема
  - Описание, чему посвящена данная статья
  - Описание методов / используемых материалов
  - Результаты
  - Научный вклад

tion represented in manuscripts. All manuscripts are to be checked for borrowings in “AntiPlagiat” system. Authenticity of manuscripts must be at least 80%, otherwise a manuscript will be declined with no right to be published. If intellectual property rights violation is detected, retraction of the articles published will be carried out in accordance with COPE rules.

## ARTICLE PREPARATION

“Pharmacy & Pharmacology” Journal publishes articles in Russian and English languages with an abstract.

The entire article (text, tables, notes, titles, foreign language insets, references, inscriptions under the figures etc) is typed on the computer in Times New Roman, 14 pt., 1 spacing, and margins: 20 mm from above and below, 30 mm from the left, 20 mm from the right. All pages should be consequently numbered.

Total volume of the original article should not exceed 15 pages (A4 sheet), short report volume is 4 pages. The volume and layout of other works (review, lecture etc) should be coordinated with editorial board in advance.

A manuscript must follow this plan:

1. UDC index
2. Article title
3. Initial letters and authors' surnames
4. The whole names with addresses of the establishments, to which authors belong. If authors work in different establishments, the links of each author with his organization is manifested with upper case numbers.
5. An abstract with 200-250 words of typed text with article's content. It is not recommended to use formulas in graphical format. Abstract is an autonomous part of a manuscript, therefore all the acronyms must be deciphered herein.

An abstract must contain:

- Initial data
- Objective
- Research problem
- Description of what an article is devoted to
- Description of methods/ materials involved.
- Results
- Scientific contribution

- 
- Выводы
  - Область применения
  - Ограничения /направления будущих исследований
6. Ключевые слова (не более 6), точка в конце ключевых слов не ставится
7. Структурированный текст статьи:
- раздел ВВЕДЕНИЕ. Краткое изложение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи и цель настоящего исследования. Выявить актуальность и новизну исследования, выдвинуть гипотезу и наметить пути ее доказательства;
  - раздел МЕТОДЫ. Описание методики исследований. Дается достаточно подробное описание работы, для ее возможного воспроизведения. Методы, опубликованные ранее, должны сопровождаться ссылками: автором описываются только относящиеся к теме изменения;
  - раздел РЕЗУЛЬТАТЫ. Кроме описания экспериментов в нем должны приводиться данные об источниках использованных реагентов и сорбентов или достаточно подробные их характеристики, применяемых приборах, ссылки на типовые методики и т.п.;
  - раздел ОБСУЖДЕНИЕ (раздел может быть объединен с разделом РЕЗУЛЬТАТЫ). Дается убедительное объяснение результатов и показывается их значимость, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его;
  - раздел ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Подводятся основные итоги работы, приводятся рекомендации и указание на дальнейшие возможные направления исследований;
  - раздел БЛАГОДАРНОСТИ. Приводится при необходимости. Авторам следует включать в него данные о дополнительных источниках финансирования, в том числе номера проектов и/или грантов. Перечисляются лица, организации, фонды и т.д., которые оказали какую-либо помощь автору(ам) в проведении исследования, работы и т. д. (например, финансовая помощь, языковая (лингвистическая) помощь, помощь в написании статьи или правка корректуры и т. д.);
  - библиографический список.
- Conclusions
  - Area of application
  - Limits/directions of the future studies
6. Keywords (6 at most), no dot at the end
7. Article must follow the structure:
- INTRODUCTION section. Brief summary, which reflects the problem by the time of articlewriting and a purpose of the study. To show the timeliness and novelty of the study, to make a hypothesis, and to find ways of its proving;
  - METHODS section. The description of the methods of a study. There must be rather detailed description of the work of its reconstruction. Methods, published before, should be attached with references: author only describes the changes referred to a theme;
  - Apart from the description of the experiments it should contain data about the sources of the reagents and sorbents used or their quite precise characteristics, equipment, reference to the typical methods etc;
  - DISCUSSION section(the section may be joined with RESULTS section). There's a grounded interpretation of the results, demonstration of their significance, for reader not only to estimate methodological advantages and disadvantages of the study but to reconstruct it as well;
  - CONCLUSION section. There are principal conclusions of the paper, recommendations for the further studies;
  - GRATITUDE section. If necessary. Authors should point out the data additional funds, including numbers of grants. It should include persons, organizations, funds etc., which implemented some assistance to the authors in their study, work, etc. (for example financial, linguistic assistance, correction, writing assistance etc);
  - References.

8. Конфликт интересов. Обеспечивая добросовестность и непредвзятость публикуемых материалов необходимо исключить влияние любого конфликта интересов. Редакторы и рецензенты не имеют права:
- быть связаны финансовыми обязанностями;
  - быть связаны с коммерческими организациями, так или иначе заинтересованными в публикации рассматриваемой статьи;
  - самоустраняться от принятия решения о публикации, на которые могут повлиять их личные мотивы, убеждения или предрассудки;
  - своевременно сообщать о наличии потенциального конфликта интересов;
  - доводить до сведения авторов принятый в журнале порядок осуществления независимого рецензирования (например, сообщая о том, какая часть статей подвергается внешнему рецензированию);
  - относиться к рукописям как к конфиденциальным документам и требовать того же от редакторов и рецензентов;
  - добиваться строгого разделения функций сотрудников, участвующих в редакторской и деловой деятельности журнала.

При описании клинических наблюдений не допускается упоминание фамилий пациентов, номеров историй болезни, в том числе на рисунках. При изложении экспериментов на животных следует указывать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP) и с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы «Об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях», Директивы Европейского парламента и Совета ЕС «О защите животных, используемых для научных целей», а также национальным законам, правилам, принятым в учреждении.

**Редакция оставляет за собой право ректировать перевод на английский язык.** Для возможно более точной передачи смысла и орфографии статьи при ее переводе на английский язык авторам целесообразно представлять на английском языке список использованных в статье специфических терминов, именных реакций и реактивов, названий биологических объектов ис-

8. Conflict of objectives. Providing scrupulousity and open-mindedness of the materials published, it is necessary to exclude the influence of any conflict of objectives. The editorial board and peer-reviewers do not have right to:
- be bound with financial responsibilities;
  - be bound with commercial organizations, interested in publication of the article;
  - itself from taking a decision about publication, which can be influenced by personal motives, believes or narrow mindness;
  - to inform about a potential conflict of objectives;
  - to inform author about the process of an independent peer-review (for example informing about which part is under external peer-review);
  - to consider manuscripts as confidential documents and require the same from editors and peer-reviewers;
  - to strive for a strict division of functions of employees who participate in editorial and business activity of the journal.

Patientssurnames, clinical histories' numbers are not allowed to be used while describing clinical studies, including figures. Describing the experiments on animals you should point if the use of laboratory animals corresponded to the GLP requirements and principal rules of European Council Conventions “On the protection of animals, used in trials and other scientific purposes”, Directions of European Parliament and Council of European Union “About the Protection of Animals Used in Scientific Purposes”, as well as national laws and regulations of the establishment.

Editorial board is able to correct English translation. Authors are recommended to provide in En-

следования, тривиальные названия соединений, препаратов и реагентов. По предварительному согласованию с редакцией после прохождения всех этапов рецензирования и принятия статьи для публикации, необходимо также представлять (одновременно с окончательным вариантом русского текста) полный авторский перевод этого варианта статьи на английский язык или заказать перевод в редакции журнала, воспользовавшись помощью профессионального переводчика. В случае удовлетворительного качества такого перевода он будет опубликован (после редактирования).

**Англоязычная версия статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.**

Результаты и пояснения к тексту, представленные в виде рисунков, таблиц и графиков, располагаются непосредственно в тексте после первого упоминания. В тексте приводится обязательное указание, например: (табл. 1) или (рис. 1).

Каждая таблица должна иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений), расположенное над таблицей. Все графы в таблицах должны иметь заголовок, все сокращения должны быть расшифрованы в примечании к таблице. Заголовок таблицы, ее содержимое и примечания должны быть представлены на русском и английском языках. Используемый в названии таблиц шрифт: Times New Roman, полужирный курсив, 12 кегль, интервал единичный.

Таблицы, занимающие более одной страницы, должны быть также представлены в отдельном прилагаемом файле с соблюдением всех вышеописанных требований к оформлению.

Каждый рисунок должен иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений), расположенное под рисунком. Если в рисунке присутствует поясняющий текст, он должен быть сокращен до минимума, а все сокращения должны быть расшифрованы в пояснении к рисунку. Название рисунка и пояснения к нему должны быть представлены на русском и английском языках с использованием следующего форматирования: Times New Roman, полужирный курсив, 12 кегль, интервал единичный.

Каждый используемый рисунок должен быть дополнительно приложен в электронном виде в формате \*.JPG, \*.TIFF или \*.PNG с разрешением не менее 600 пикселей на дюйм. Предпочтительным для цветных изображений является формат \*.TIFF, для растрового изображения – \*.PNG. Не нужно использовать в тексте статьи иллю-

стрировать список конкретных терминов, реакций, реагентов, биологических объектов, тривиальных названий соединений, препаратов, используемых в статье для наилучшей интерпретации текста. После завершения всех этапов рецензирования и применения статьи, полный авторский перевод окончательной версии статьи на английский язык должен быть выполнен, или заказан в редакционной коллегии журнала, используя услуги профессионального переводчика. Если качество перевода удовлетворительно, статья будет опубликована (после редактирования).

**English version of the article must coincide with a structure and meaning of a Russian article and must be grammatically correct in English.**

The results and illustrations, provided as figures, tables, and graphs are put into the text right after the first mention. There should be an indication in the text, for example: (table 1) or (figure 1).

Every table should be numerated (with Arabic) and named (without acronyms) above the table. All graphs in tables should be titled; all acronyms should be deciphered in the table notes. Table title, its contents and notes should be provided in Russian and English languages. Table titles font is Times New Roman, bold italic, 12, 1 interval.

Tables with more than one page should be sent in a separate file considering all the requirements mentioned above.

Every figure should be numerated (with Arabic) and titled (without acronyms) under the figure. If the figure contains some explanation, it should be as minimum as possible; all acronyms should be deciphered in the figure notes. The figure title and its notes should be provided in Russian and English languages with the following format: Times New Roman, bold italic, 12, 1 interval.

Every figure used in the article should be additionally attached to the document in \*.JPG, \*.TIFF or \*.PNG with at least 600 px/inch definition. \*.TIFF is a preferable format for color images, and \*.PNG is preferable for bit image. Do not use an-

страции другого формата, не указанного выше (например, \*.GIF, \*.PICT, \*.WPG) или меньшего разрешения.

Графики и диаграммы, представленные в статье, оформляются так же, как и рисунки, однако они должны быть дополнительно приложены в электронном виде в формате \*.XLS, \*.XLSX, \*.PPT или \*.PPTX. Представленная на графике или диаграмме информация должна быть оформлена так, чтобы каждый элемент был хорошо различим и отличим от другого. Весь поясняющий текст должен быть сведен до минимума. Расшифровка поясняющего текста должна быть приложена ниже. Название и пояснения должны быть представлены на русском и английском языках с использованием следующего форматирования: Times New Roman, полужирный курсив, 12 кегль, интервал 1 пункт.

Пример оформления таблицы:

other images format (for example \*.GIF, \*.PICT, \*.WPG) or images with less definition.

Graphs and diagrams, presented in an article are formed as well as figures, however they should be additionally attached to the electronic version in \*.XLS, \*.XLSX, \*.PPT or \*.PPTX. The information in a graph or diagram should be formed so every element would be clearly seen and distinguished from another. Entire descriptive text should be minimal. Deciphering of the descriptive text should be attached below. Name and descriptions should be given in **Russian and English** languages, using Times New Roman, bold italic, 12 size, 1 interval.

Table form example:

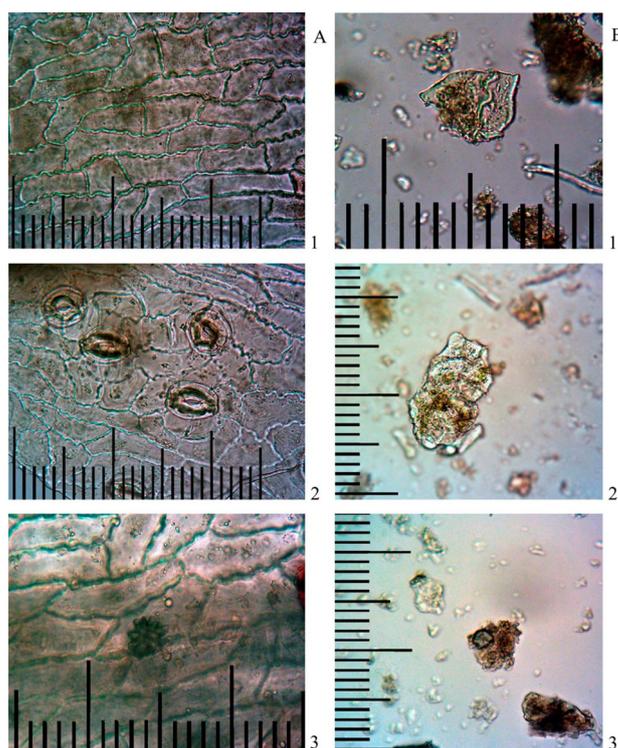
**Таблица 3 – Антимикробная активность настойки (1:5)**

**(экстрагент – спирт этиловый 70%)**

**Table 3 – Antimicrobial activity of tincture (1:5) (extragent – 70% ethanol)**

Штамм микро-организма / Microbial strain	Порядковый номер разведения / Serial number of dilution											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pseudomonas aeruginosa	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth
Staphylococcus aureus	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth
Escherichia coli	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth
Bacillus cereus	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth
Candida albicans	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Роста нет / No growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth	Рост / Growth

Пример оформления рисунка:



**Рисунок 1 – Диагностические элементы в микропрепаратах с поверхности листа (А) и из таблеток (Б):**

**1 – эпидермис, 2 – устьица, 3 – друзы**

**Figure 1 – Diagnostic elements in leaves (A) and in the tablets (B):**

**1 – epidermis, 2 – stomata, 3 – calcium oxalate druse crystals**

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES**

Цитируемая литература должна содержать не менее 10 источников. Не менее 50 процентов источников из списка литературы должны быть опубликованы за последние пять лет, в том числе в журналах, индексируемых в базах данных *Web of Science, Scopus, Science Index*. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на более ранние труды. В список литературы НЕ включаются учебные пособия, нормативные и архивные материалы, статистические сборники, газетные заметки без указания автора, монографии, авторефераты и диссертации.

В цитируемой литературе желательно указывать источники с DOI.

#### **Стиль ссылок:**

В статье номер(а) ссылки заключается в квадратные скобки и ставится в одну линию с текстом. Номера ссылок (цифры в квадратных скобках) должны стоять в списке литературы в том порядке, в котором они упоминаются в тексте.

**Автор полностью несет ответственность за точность библиографических источников, в том числе в переводе на английский язык.**

#### **REFERENCES**

Literature quoted should contain at least 10 resources. At least 50% of the resources from the references list must be timely (published recent 5 years) including journals, which are listed in *Web of Science, Scopus, Science Index*. There can be references to earlier literature only if necessary. References do not include educational aids, normative and archive materials, collected statistics, newspapers articles without an author, monographs, author abstracts, and dissertations.

Resources with DOI are desirable to be in references.

#### **References form:**

Numbers of references are written in square brackets and are at one line with a text. References numbers (in square brackets) must be in order of their mention in the text.

**An author is fully responsible for an accuracy of references including English translation.**

**1. Russian version – according to GOST P 7.0.5–2008.**

**1. Русскоязычный вариант – в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008.**

Ссылки в русскоязычной версии статьи даются на языке оригинала.

Все ссылки должны быть оформлены единообразно: только с точкой, без тире между частями описания. Символы № и & не используются; номер обозначается лат. буквой N без точки после нее; двойной косой чертой отделяется описание более крупного документа, на фрагмент которого ссылаются. Перед двойной косой чертой // точка не ставится. Пробелы до и после // обязательны.

**2. Англоязычный (REFERENCES)**

Список литературы на английском языке (References) – служит, в первую очередь, для отслеживания цитируемости авторов и журналов. Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, а следовательно и организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д.

Названия источников и работ указываются полностью, без сокращений. К статье приводятся все авторы.

В библиографическом списке **английского варианта не допускается** использование разделительных знаков «//», «-» и «№».

**Примеры оформления библиографического списка:**

**Описание статьи из журнала:**

**на русском:**

Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. Использование природных минеральных солей в современных косметических рецептурах: ассортимент продукции, характеристика сырья и особенности технологии // Фармация и фармакология. 2016. №2 (15). С. 4-25. DOI: [http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-4-25](http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-4-25).

**на английском**

Chashchin V.P., Gudkov A.B., Popova O.N., Odland J.Ö., Kovshov A.A. Description of Main Health Deterioration Risk Factors for Population Living on Territories of Active Natural Management in the Arctic. Human Ecology. 2014, no. 1, pp. 3-12. (in Russian)

**Описание статьи из электронного журнала: на русском**

Конторович А.Э., Коржубаев А.Г., Эдер Л.В. Прогноз глобального энергообеспечения:

References in Russian version are given in original language.

All references must follow the same template: only with a dot, without a dash between description parts. Symbols like № and & are not used; a number is pointed with N without a dot; description of a bigger document of reference is separated with a double slash. There is no dot before double slash //. Spaces before and after // are obligatory.

**2. English (REFERENCES)**

References in English serve the detection of citation of authors and journals in the first place. Correct description of the resources used in the article is a guarantee for a publication quoted to be considered while estimating the scientific activity of its authors, and therefore the organization, region, country. Scientific level, credibility, efficiency of its editorial board activity etc are determined by the journal's citation.

Resources and papers names are given in full form, without acronyms. All authors are indicated.

**It is not allowed** to use signs like //, -, and № in English references.

Examples of References lists:

**Description of a journal article:**

**In Russian:**

Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. Использование природных минеральных солей в современных косметических рецептурах: ассортимент продукции, характеристика сырья и особенности технологии // Фармация и фармакология. 2016. №2 (15). С.4-25. DOI:[http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-4-25](http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-4-25).

**In English**

Chashchin V.P., Gudkov A.B., Popova O.N., Odland J.Ö., Kovshov A.A. Description of Main Health Deterioration Risk Factors for Population Living on Territories of Active Natural Management in the Arctic. Human Ecology. 2014, no. 1, pp. 3-12. (in Russian)

**Description of an electronic journal article:**

**In Russian**

Конторович А.Э., Коржубаев А.Г., Эдер Л.В. Прогноз глобального энергообеспечения: методология, количественные оценки, практи-

методология, количественные оценки, практические выводы // Минеральные ресурсы России. Экономика и управление: сетевой журн. 2006. N5. URL: <http://www.vipstd.ru/gim/content/view/90/278/> (дата обращения: 22.05.2012).

**на английском**

Kontorovich A.E., Korzhubaev A.G., Eder L.V. Forecast of global energy supply: Techniques, quantitative assessments, and practical conclusions. 2006, no. 5. (In Russian) Available at: <http://www.vipstd.ru/gim/content/view/90/278/>. (Accessed: 22.05.2012)

**Описание материалов конференций:**

**на русском**

Воронков А.В., Терехов А.Ю., Дьякова И.Н., Ляхова Н.С. Влияние препарата «Нурофен, суппозитории ректальные для детей, 60 мг» на содержание кальция и хлора в сыворотке крови неполовозрелых крыс // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / Пятигорский медико-фармацевтический институт. Пятигорск, 2014. Вып. 69. С. 267-270.

**Описание книг:**

**на русском**

Фурст Г.Г. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. М.: Наука, 2008. 250 с.

**на английском**

Swan M. Practical English Usage. 3 ed. Oxford: Oxford Univ. Press, 2005.

**Описание ГОСТа:**

**на русском**

ГОСТ 8.586.5–2005. Государственная система обеспечения единства измерений. Измерение расхода и количества жидкостей и газов с помощью стандартных сужающих устройств. М.: Стандартиформ, 2007. 143 с.

**на английском**

GOST 8.586.5–2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow, Standartinform Publ., 2007. 10 p. (In Russian)

*Вместо ссылок на материалы диссертаций и авторефератов диссертаций, рекомендуется ссылаться на оригинальные статьи по теме диссертационной работы, так как сами диссертации рассматриваются как рукописи и не являются печатными источниками*

ческие выводы // Минеральные ресурсы России. Экономика и управление: сетевой журн. 2006. N5. URL: <http://www.vipstd.ru/gim/content/view/90/278/> (дата обращения: 22.05.2012).

**In English**

Kontorovich A.E., Korzhubaev A.G., Eder L.V. Forecast of global energy supply: Techniques, quantitative assessments, and practical conclusions. 2006, no. 5. (In Russian) Available at: <http://www.vipstd.ru/gim/content/view/90/278/>. (Accessed: 22.05.2012)

**Description of conferences materials:**

**In Russian**

Воронков А.В., Терехов А.Ю., Дьякова И.Н., Ляхова Н.С. Влияние препарата «Нурофен, суппозитории ректальные для детей, 60 мг» на содержание кальция и хлора в сыворотке крови неполовозрелых крыс // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр./ Пятигорский медико-фармацевтический институт. Пятигорск, 2014. Вып. 69. С. 267-270.

**Books description:**

**In Russian**

Фурст Г.Г. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. М.: Наука, 2008. 250 с.

**In English**

Swan M. Practical English Usage. 3 ed. Oxford: Oxford Univ. Press, 2005.

**GOST Description:**

**In Russian**

ГОСТ 8.586.5–2005. Государственная система обеспечения единства измерений. Измерение расхода и количества жидкостей и газов с помощью стандартных сужающих устройств. М.: Стандартиформ, 2007. 143 с.

**In English**

GOST 8.586.5–2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow, Standartinform Publ., 2007. 10 p. (In Russian)

*It is recommended to use original article reference on the dissertation paper instead of the references on the dissertations and author abstracts of dissertations, because dissertation are considered to be manuscripts and are not considered a published source.*

Пример оформления заголовка в статье: /  
Article form example:

УДК 613.495:616.5-083.4(048.8)

**ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ  
НЕКОТОРЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР:  
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ОБЗОР)**

*<sup>1</sup>А.В. Майорова, <sup>2</sup>К.Н. Корянова, <sup>2</sup>Э.Ф. Степанова*

*<sup>1</sup>ФГАОУ ВПО Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия*

*<sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия*

**THE NEGATIVE EFFECTS OF SOME COSMETIC PROCEDURES: PROTECTION POSSIBILITIES,  
MEDICAL AND PREVENTIVE AGENTS (REVIEW)**

*<sup>1</sup>A.V. Majorova, <sup>2</sup>K.N. Koryanova, <sup>2</sup>E.F. Stepanova*

*<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

*<sup>2</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia  
E-mail: kskor-16@mail.ru*

