

15. Lampson B. L., Kasar S. N., Matos T. R., Morgan E. A., Rassenti L., Davids M. S., Fisher D. C., Freedman A. S., Jacobson C. A., Armand P., Abramson J. S., Arnason J. E., Kipps T. J., Fein J., Fernandes S., Hanna J., Ritz J., Kim H. T., Brown J. R. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood*, 2016, vol. 128, no. 2, pp. 195–203.
16. Pattullo V. Hepatitis B, reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure. *World J. Hepatol.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 954–967. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
17. Poreddy V., DeLeve L. D. Hepatic circulatory diseases associated with chronic myeloid disorders. *Clin. Liver Dis.*, 2002, vol. 6, no. 4, pp. 909–931.
18. Singh M. M., Pockros M. M. Hematologic and oncologic diseases and the liver. *Clin. Liver. Dis.*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 69–87. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.013.
19. Tuncer H. H., Rana N., Milani C., Darko A., Al-Homsi S. A. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 16, pp. 1851–1860. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1851.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.322.454

DOI 10.17021/2019.14.1.45.53

© А.В. Локарев, М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Е.В. Ковтун,
А.А. Чахирова, Н.Л. Нам, С.Г. Ижагаева, 2019

РАЗРАБОТКА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ С МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Локарев Александр Владимирович, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», Россия, 141142, Московская область, Щелковский район, поселок Биокомбината, тел.: 8-968-826-50-26, e-mail: eko-plus@mail.ru.

Огай Марина Алексеевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-988-116-35-75, e-mail: marinfarm@yandex.ru.

Степанова Элеонора Федоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-928-919-83-35, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

Ковтун Елена Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-962-442-52-46, e-mail: elena.f.73@mail.ru.

Чахирова Анна Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: annachahirova@gmail.com.

Нам Наталия Леонидовна, кандидат химических наук, доцент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева», Россия, 127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 49, тел.: 8-926-303-08-05, e-mail: namnl@ Rambler.ru.

Ижагаева Сурият Гаджиевна, ассистент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: 8-961-665-66-66, e-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Проведены технологические исследования разработки комплексного лекарственного сбора, извлечение из которого влияет на процессы, возникающие в результате поражений суставов воспалительной этиологии.

Результатом проведенных на парамециях исследований стало создание оптимального комплекса, включающего в себя 13 объектов лекарственного растительного сырья. Биологический скрининг, осуществленный на парамециях, подтвердил наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффекта в разработанном комплексе, что позволяет предполагать наличие противовоспалительного действия. Технологический аспект получения комплексного извлечения состоял из метода ремацерации, где соотношение «сырье : экстрагент» составляет 1 : 8. Исследования показали, что полученное спирто-водное извлечение из комплекса лекарственного растительного сырья соответствует требованиям Государственной фармакопеи XIII издания и позволяет отнести его к категории 4 Б микробиологической чистоты. Соответствие полученных данных указанным требованиям позволит использовать его в качестве как самостоятельного лекарственного средства, так и полупродукта при разработке более сложных лекарственных форм.

Ключевые слова: мембраностабилизирующий эффект, антиоксидантный эффект, комплексный фитоэкстракт, спирто-водное извлечение, мази, парамеции.

DEVELOPMENT AND BIOLOGICAL INVESTIGATIONS OF COMPLEX EXTRACTION WITH MEMBRANE STABILIZING AND ANTIOXIDANT ACTIVITY

Lokarev Aleksandr V., Cand. Sci. (Technic.), leading researcher, All-Russian Research and Technological Institute of the Biological Industry, Shchelkovo district, village of Biokombinata, Moscow region, 141142, Russia, tel.: 8-968-826-50-26, e-mail address: eko-plus@mail.ru.

Ogay Marina A., Dr. Sci. (Pharm.), Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-988-116-35-75, e-mail: marinfarm@yandex.ru.

Stepanova Eleonora F., Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-879-3-39-19-37, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

Kovtun Elena V., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-962-442-52-46, email: elena.f.73@mail.ru.

Chakhirova Anna A., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: annachaxirova@gmail.com.

Nam Nataliya L., Cand. Sci. (Chemic.), Associate Professor of Department, Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy, 49 Timiryazevskaya St., Moscow, 127550, Russia, tel.: 8-926-303-08-05, email: namnl@rambler.ru.

Izhagaeva Suriyat G., Assistant, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-961-665-66-66, e-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Technological studies have been carried out on the development of a complex medicinal collection, the extraction from which affects the processes arising as a result of lesions of the joints of inflammatory etiology. The result of the studies conducted on paramecia was the creation of an optimal complex including 13 objects of medicinal plant materials. Biological screening carried out on paramecia confirmed the membrane-stabilizing and antioxidant effect of the developed complex, which may suggest an anti-inflammatory action. The technological aspect of obtaining the complex extraction consisted of a remaceration method, where the ratio of “raw materials: extractant” is 1: 8. The studies have shown that the resulting alcohol-water extraction from the complex of medicinal plant raw materials meets the requirements of the State Pharmacopoeia of the XIII edition and makes it possible to refer it to Category 4 B microbiological purity. Compliance of the obtained data with the specified requirements will allow it to be used both as an independent medicinal product and as an intermediate product in the development of more complex dosage forms.

Key words: membrane stabilizing effect, antioxidant effect, complex phytoextract, alcohol-water extraction, ointments, paramecia.

Введение. В настоящее время в России наблюдается рост интереса к фитотерапии как у врачей, так и у пациентов [2, 3]. Лекарственные средства (ЛС) растительного происхождения обладают достаточно широким спектром биологического действия, что позволяет использовать их для лечения и профилактики многих заболеваний. Они входят в более чем 85 групп фармакотерапевтических ЛС и в большинстве своем не имеют равноценных синтетических заменителей [5]. Эти ЛС содержат веще-

ства, созданные в живой клетке, и поэтому могут органично участвовать в обменных процессах, что дает возможность применять их при хронических заболеваниях в течение длительного времени. ЛС растительного происхождения имеют относительно низкую токсичность, не вызывают аллергических реакций, свойственных их синтетическим аналогам [10, 11, 12].

Галеновые препараты на основе указанных ЛС, а именно – настойки и экстракты, являются одними из старейших лекарственных форм официальной медицины. Сегодня эти лекарственные системы не потеряли своей актуальности, они постоянно развиваются и, как следствие, имеют фармакопейный статус во многих государствах [7, 8]. Возрастающая популярность растительных ЛС, доказавших свою безопасность и эффективность, требует расширения их арсенала. На практике обычно используют не одно, а несколько растений (лекарственные сборы) [12, 13, 14], что увеличивает спектр применения препарата, усиливает действие отдельных видов лекарственного растительного сырья, способного влиять на различные патологические процессы, в том числе такие, которые при- сущи артриту и артрозу.

Артрит и артроз – это заболевания, связанные с воспалительным поражением суставов. Патологический процесс сопровождается дискомфортом, болезненностью пораженной хрящевой ткани, при этом подвижность пораженного участка ограничивается, нарушая привычный ход жизни пациента, существенно ухудшая ее качество [18, 19, 21]. Проблема лечения и профилактики артритов и артрозов, как и других хронических заболеваний, требует многостороннего и скрупулезного подхода к использованию в терапии как синтетических препаратов, так и препаратов на основе лекарственного растительного сырья, поскольку требует длительного, а по большому счету пожизненного использования [9, 20]. И именно растительные объекты, биологически активные вещества, которые созданы живой клеткой, способны мягко и без побочных эффектов корректировать подобные заболевания [22].

Цель: провести технологические исследования комплексного лекарственного сбора, извлечение из которого оказывает влияние на процессы, возникающие в результате поражений суставов воспалительной этиологии.

Материалы и методы исследования. Первым этапом исследований стал подбор оптимального состава. Для достижения поставленной цели использовали биологический тест-объект *Paramecium caudatum*. Биологические исследования на *Paramecium caudatum* заключались в том, что в ходе эксперимента анализировали их размножение, рост, характер движения и время остановки [1, 4].

Среди всего многообразия микроорганизмов парамеции являются одним из наиболее удобных тест-объектов для медико-экологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, так как достаточно изучены, имеют большие размеры, позволяющие работать с отдельными организмами [1, 6]. Для них разработаны методы культивирования, обеспечивающие необходимую стандартизацию культуры относительно недорогими методами, и среди них отсутствуют патогенные формы [1, 4, 6, 16, 17]. Выбор парамеций как живой модели для исследования различных веществ обусловлен еще и тем, что они являются эукариотическими клетками и реагируют на внешнюю среду как самостоятельные организмы [1, 4, 6, 16, 17].

В фармакологии парамеции как биологическую модель используют для скрининга ЛС антиоксидантного (регулирующего перекисное окисление липидов (ПОЛ)) и мембраностабилизирующего типов действия [1, 4, 6, 16, 17].

Парамециям как живым саморегулирующим структурам свойственна высокая степень адаптивности, то есть они способны вырабатывать защитные реакции, направленные на ослабление повреждающего воздействия различных раздражителей, причем устойчивость к раздражителям некоторое время после его удаления сохраняется [1, 8]. Это свойство парамеций используют для скрининга природных соединений, обладающих адаптогенными свойствами [13, 14, 15, 16].

В качестве контроля токсичности наиболее распространено изучение реакций роста и размножения в питательной среде с добавлением химических веществ, а затем реакции хемотаксиса. Критерий токсичности – различие концентраций живых парамеций в опытной и контрольной пробах, а также концентрация веществ, вызывающих морфологические и функциональные изменения клеток. В эксперименте были использованы две группы парамеций: экспериментальная, защищенная разработанной комбинацией, и контрольная с одинаковым количеством особей в каждой.

В медицинских и микробиологических исследованиях существуют различные модификации микроскопического счета. Для проведения эксперимента из взвеси с организмами забирают несколько капель и подсчитывают под микроскопом число парамеций. Микроскопический метод позволяет проводить визуальные наблюдения за изменениями функциональных и структурных показателей

парамеций под влиянием веществ различной природы в условиях как острого, так и хронического экспериментов.

В качестве фармакологического индикатора (токсиканта), преимущественно повреждающего липидную часть мембраны, предлагается пероксид водорода 1 %, который расщепляется до перекисных радикалов *in vivo*, инициирующих процесс (ПОЛ) мембран. Фармакологическим индикатором, повреждающим в основном структуру белковой биомембраны, является 14 % этиловый спирт, приводящий к денатурации и ферментных, и мембранных белков [8, 11].

Методика проведения процесса экстракции заключалась в следующем. В мацерационный бак помещали измельченное сырье и заливали 5-кратным количеством экстрагента (70 % спирт этиловый и 10 % метилхлорид). Добавление метилхлорида существенно увеличивало выход флавоноидов, что доказано количественным определением флавоноидов при экстракции чистым этанолом и в смеси с ним.

Экстракцию проводили при комнатной температуре. По истечении 24 ч вытяжку сливали и фильтровали, сырье отжимали. Повторно заливали 3-кратным количеством экстрагента и в течение 12 ч экстрагировали при комнатной температуре. Вторую порцию вытяжки сливали, фильтровали, а сырье отжимали снова. Извлечения объединяли. Периодическая смена экстрагента значительно увеличивает скорость диффузии и разность концентраций, что при меньшей затрате времени на извлечение позволяет полнее истощить сырье и уменьшить диффузионные потери. После завершения экстракции объединяли полученные вытяжки с отжимом.

Объединенное спирто-водное извлечение отстаивали в течение суток и фильтровали, упаривали под вакуумом 20–25 % сухого остатка.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента анализировали размножение, рост и характер движения, время остановки *Paramecium caudatum*.

Представленная методика позволяет подбирать оптимальные комбинации из растительного лекарственного сырья и формировать на их основе различные препараты [1].

В процессе многочисленного подбора и исследования комбинаций действующих веществ на *Paramecium caudatum* была выбрана оптимальная комбинация, включающая в себя 13 объектов из 23 проанализированных. По данным литературы отобранные объекты обладают противовоспалительной, регенерирующей и, как следствие, противоартрозной активностью [7, 9].

В число 23 исследованных объектов вошли: ромашка (цветки), календула (цветки), тмин (плоды), сосна (почки), тысячелистник (травы), мята (лист), шиповник (плоды), фенхель (плоды), солодка (корень), полынь (травы), чабрец (травы), зверобой (травы), чистотел (травы), лабазник (корни), кровохлебка (корневище), лапчатка (корневище), девясил (корень), змеевик (корень), элеутерококк (корень и корневище), боярышник (плоды), укроп (плоды), подорожник (листья), мать-и-мачеха (листья).

После эксперимента на парамециях была отобрана окончательная комбинация ЛС растительного происхождения, представленная в таблице 1.

Таблица 1

Состав оптимальной комбинации спирто-водных извлечений из лекарственного растительного сырья

№ извлечения	Спирто-водные извлечения из ЛРС	Оптимальное соотношение (части)
1	Ромашка (цветки)	0,04
2	Календула (цветки)	0,05
3	Тмин (плоды)	0,03
4	Сосна (почки)	0,50
5	Тысячелистник (травы)	0,05
6	Мята (лист)	0,10
7	Шиповник (плоды)	0,06
8	Фенхель (плоды)	0,30
9	Солодка (корень)	0,25
10	Полынь (травы)	0,40
11	Чабрец (травы)	0,15
12	Зверобой (травы)	0,05
13	Чистотел (травы)	0,02
Итого:	13 компонентов	2,00

Результаты определения протективного действия и токсичности выбранной комбинации по отношению к клеточным ядам отражены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Результаты определения влияния разработанной комбинации на количество и размер парameций

Группа	Исходное количество парameций в 0,05 мл	Количество парameций спустя 3 суток	Размер парameций и форма (мм)	Характер движения
Контрольная группа	7 ± 3	35 ± 5	0,3–0,6 удлинённые	активны
Экспериментальная группа	7 ± 3	> 150	0,1–0,3 овальные	очень активны

Размер парameций, защищенных разработанной комбинацией, был меньше, чем в контрольной группе. Однако по шкале активности эта экспериментальная группа была очень активна, и по истечении 3 суток количество парameций в 3 раза превосходило контроль. Анализ данных, приведенных в таблице 3, подтверждает, что комбинация в экологическом отношении для парameций благоприятна.

Таблица 3

Изучение защиты парameций от действия токсикантов по времени прекращения движения (острый опыт)

Группа	Время остановки парameций в 14 % этаноле, мин	Время остановки парameций в 1 % растворе пероксида водорода, мин
Контрольная группа	0,2 ± 0,01	0,09 ± 0,01
Экспериментальная группа	11,0 ± 0,30*	5,9 ± 0,20*

*Примечание: * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы*

Разработанная комбинация существенно удлиняла время прекращения движения парameций под воздействием клеточных ядов – спирта этилового и пероксида водорода. Удлинение времени прекращения движения парameций под воздействием этилового спирта характеризует мембраностабилизирующую активность разработанной комбинации, подобранные компоненты которой в качественном и количественном соотношении препятствуют повреждению белковой части биомембраны [1, 16]. Антиоксидантная активность проверена под воздействием раствора пероксида водорода по удлинению времени прекращения движения парameций, что связано со способностью компонентов разработанной комбинации тормозить ПОЛ мембраны.

Таким образом, опираясь на теоретические исследования и результаты биологического скрининга на парameциях, был предложен состав комплексного экстракта, который содержит ромашку (цветки), календулу (цветки), шиповник (плоды), фенхель (плоды), тмин (плоды), сосну (почки), тысячелистник (трава), полынь горькую (трава), чабрец (трава), зверобой (трава), чистотел (трава), мяту (листья), солодку (корень).

Календула, зверобой, мята, тмин – это заживляющие и успокаивающие растительные компоненты, флавоноиды, в значительных количествах присутствующие в комплексном экстракте, способны противодействовать воспалительным процессам и застойным явлениям в венозном кровообращении [3, 5]. Солодка – это известный адаптоген, она способна бороться с аллергическими проявлениями, а содержащийся в экстракте чабрец закрепляет этот антиаллергический эффект и обладает противовоспалительными свойствами, что позволяет не опасаться побочного действия многосоставного экстракта. Плоды шиповника, почки сосны, трава тысячелистника, цветы ромашки имеют весомый антимикробный и витаминизирующий эффект [3, 5, 7, 15].

После разработки оптимальной комбинации комплексного сбора следующим этапом исследований стал подбор экстрагента и способа экстракции.

В качестве экстрагента был выбран 70 % спирт этиловый с добавлением 10 % метилхлорида.

Затем была проведена работа по совершенствованию комплексной технологии извлечения суммарных галеновых фитоконцентратов для увеличения их количественных и качественных показателей с учетом состава растительного сырья и направленности использования конечного продукта.

Был выбран метод ремацерации в соотношении 1 : 8, описанный в разделе «Материалы и методы». Комплексное извлечение получали в мацерационном баке.

Стадии технологического процесса: подготовка ЛС растительного происхождения и экстрагента, получение комплексного спирто-водного извлечения из ЛС растительного происхождения, фасовка и упаковка.

В выбранном комплексе ЛС растительного происхождения содержатся, помимо флавоноидов, терпеновые соединения, которые при хранении и переработке теряют легколетучие вещества (эфирные масла, смолы), поэтому борьба с потерями на всех стадиях хранения и переработки имеет исключительное значение. Эфирные масла должны быть максимально извлечены, несмотря на разный характер распределения их в растениях: железистые волоски, чешуйки, ходы, вместилища. Для эффективного их извлечения большое значение имеет оптимальная форма и размер измельченных частиц. Следует учитывать и то, что воздушно-сухое растительное сырье при вальцевании образует много пыли, согревается и эфирное масло, попавшее на открытые поверхности, интенсивно испаряется. Кроме того, сухие листья и стебли после выхода из валька возвращают свою прежнюю форму. Очевидно, необходимо создать особые условия для измельчения лекарственного сырья, содержащего легколетучие вещества (эфирные масла, смолы).

Была опробована пропитка купажной смеси сырья раствором касторового масла в этаноле, что позволяет при вальцевании растворять в пропиточной жидкости эфирные масла и сформировать лепесток толщиной 0,2–0,4 мм. При этом вдавленная в лепесток пропиточная жидкость впоследствии значительно улучшает массообмен при экстракции. Касторовое масло является средством-фиксатором эфирных масел, препятствуя его испарению при подготовительных операциях. Из литературы известно, что пропитка сырья предотвращает налипание на валки некоторых видов сырья: почки тополя, сосны, березы, цветки календулы и др. Проведенные исследования показали, что пропитывание выбранного сырья перед вальцеванием дает возможность за счет улучшения массообмена и сокращения потерь увеличить содержание эфирных масел в продукте (фитоконцентрате) на 5–7 % по сравнению с контрольным процессом без пропитки.

Полученное спирто-водное извлечение было подвергнуто микробиологическим исследованиям, результаты которых представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты определения микробиологической чистоты спирто-водного извлечения из комплекса растительных ЛС

Вид продукции	Общее число аэробных микроорганизмов	Общее число дрожжевых и плесневых грибов	Энтеробактерии	Escherichia coli	Salmonella
	КОЕ в 1 мл продукции			Отсутствие	Отсутствие
Норма	Не более 10^5	Не более 10^4	Не более 10^3		
Спирто-водное извлечение из комплекса растительных ЛС	$5 \cdot 10^4$	$3 \cdot 10^3$	$3 \cdot 10^2$	–	–

*Примечание: * КОЕ – колониеобразующих единиц в 1 мл продукции*

Таким образом, проведенные исследования показали, что полученное спирто-водное извлечение из комплекса растительных ЛС соответствует требованиям Государственной фармакопеи XIII издания, и позволяют отнести его к категории 4 Б микробиологической чистоты. Соответствие полученных данных требованиям Государственной фармакопеи XIII издания позволит использовать спирто-водное комплексное извлечение из лекарственного растительного сырья в качестве и самостоятельного средства, и полупродукта при разработке более сложных лекарственных форм.

Заключение.

1. Сконструирован комплексный лекарственный сбор, который влияет на звенья патологического процесса, развивающегося в макроорганизме при артрите и артрозе.
2. Результатом проведенных исследований на парамециях стал оптимальный комплекс следующего состава: ромашка (цветки), календула (цветки), тмин (плоды), сосна (почки), тысячелистник (трава), мята (лист), шиповник (плоды), фенхель (плоды), солодка (корень), полынь (трава), чабрец (трава), зверобой (трава), чистотел (трава), лабазник (корни), кровохлебка (корневище), лапчатка (корневище), девясил (корень), змеевик (корень), элеутерококк (корень и корневище), боярышник (плоды), укроп (плоды), подорожник (листья), мать-и-мачеха (листья).

3. Разработанная комбинация существенно удлиняет время прекращения движения парameций, возникающих под воздействием клеточных ядов – спирта этилового и пероксида водорода. Удлинение времени прекращения движения парameций, характеризует мембраностабилизирующую активность разработанной комбинации, подобранные компоненты, которой препятствуют в качественном и количественном соотношении повреждению белковой части биомембраны. Антиоксидантная активность связана со способностью компонентов разработанной комбинации тормозить перекисное окисление липидов мембраны, что подтверждается удлинением времени прекращения движения парameций под воздействием раствора пероксида водорода при ее введении. Наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффекта в разработанном комплексе может характеризовать опосредованно наличие и противовоспалительного, и противоартритного, и противоартрозного действия.

4. Технологический аспект получения комплексного извлечения состоял из метода ремацерации, где соотношение «сырье : экстрагент» составляет 1 : 8.

5. Исследования показали, что полученное спирто-водное извлечение из комплекса лекарственного растительного сырья соответствует требованиям Государственной фармакопеи XIII издания и позволяет отнести его к категории 4 Б микробиологической чистоты. Данные, полученные в ходе работы, дают возможность использовать извлечение из комплекса лекарственного растительного сырья в качестве самостоятельного средства, а также как полупродукт при разработке более сложных лекарственных форм.

Список литературы

1. Балабаньян, В. Ю. Разработка системы скрининга лекарственных веществ антиоксидантного и мембраностабилизирующего типов действия : автореф. ... канд. фарм. наук / В. Ю. Балабаньян. – М., 1998. – 24 с.
2. Барнаулов, О. Д. Детоксикационная фитотерапия, или противоядные свойства лекарственных растений / О. Д. Барнаулов. – М. : Политехника, 2007. – 416 с.
3. Барнаулов, О. Д. Фитотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. Д. Барнаулов. – СПб. : Элби, 2002. – 224 с.
4. Бурновский, И. В. Основы экологии свободноживущих инфузорий : автореф. ... д-ра биол. наук / И. В. Бурновский. – М., 1986. – 43 с.
5. Вайс, Р. Ф. Фитотерапия : руководство / Р. Ф. Вайс, Ф. Финтельманн. – М. : Медицина, 2004. – 552 с.
6. Дассайе, Ч. Р. Разработка экспресс-метода фармакологической и токсикологической оценки индивидуальных лекарственных средств и комплексных препаратов (составов) на одноклеточном организме *Paramecium caudatum* : дис. ... канд. фарм. наук / Ч. Р. Дассайе. – М., 1996. – 177 с.
7. Ковалева, Н. Г. Лечение растениями / Н. Г. Ковалева. – М. : Медицина, 1972. – 352 с.
8. Кудрин, А. Н. Система экспресс-методов интегральной оценки биологической активности индивидуальных и комплексных препаратов на биологических объектах / А. Н. Кудрин, В. В. Ананин, В. Ю. Балабаньян // Российский химический журнал. – 1997. – Т. 41, № 5. – С. 114–123.
9. Маловастый, К. С. Фитотерапия в ветеринарии, традиционной и нетрадиционной медицине / К. С. Маловастый, В. Е. Ториков, И. И. Мешков. – М. : Феникс, 2007. – 384 с.
10. Огай, М. А. Исследование гипогликемического фитопрепарата / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, Ю. К. Василенко // Химия в технологии и медицине : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции (Махачкала, 17–18 мая 2001 г.) / под ред. Ш. М. Самудова. – Махачкала : Дагестанский государственный университет, 2001. – С. 25–26.
11. Огай, М. А. Разработка и исследование гипогликемического фитосбора / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия : Химия, биология, фармация. – 2006. – № 2. – С. 332–333.
12. Огай, М. А. Разработка и исследование адаптогенного фитопрепарата / М. А. Огай // Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий : работоспособность, здоровье, реабилитация и экспертиза профессиональной пригодности : мат-лы Четвертого Международного научно-практического конгресса. (Москва, 18–22 октября 2004 г.) / под ред. В. Д. Власова. – М. : Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, 2004. – С. 371.
13. Огай, М. А. Разработка технологии, методов стандартизации гипогликемического фитосиропа / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова // Материалы 57-й Региональной конференции по фармации, фармакологии и подготовке кадров (Пятигорск, 12–15 октября, 2002 г.) / под ред. Е. Н. Вергейчика. – Пятигорск : Пятигорская государственная фармацевтическая академия (Невинномысская городская типография), 2002. – С. 209–212.
14. Огай, М. А. Разработка скорректированных растительных препаратов для профилактики и лечения сахарного диабета / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, В. В. Гаврась, М. А. Веретенникова, В. А. Великанова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : мат-лы VI Международного съезда (Санкт-Петербург, 4–6 июля 2002 г.) / под ред. А. Е. Александрова. – СПб. : Научно-исследовательский институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, 2002. – С. 114–116.

15. Огай, М. А. Фитопрепараты для профилактики и лечения некоторых осложнений сахарного диабета / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, В. В. Гаврась, М. А. Веретенникова, В. А. Великанова // Фитодизайн в современных условиях : мат-лы Международной научно-практической конференции (Белгород, 14–17 июня 2010 г.) / под ред. В. К. Тохтарь, В. Н. Сорокопудова. – Белгород : ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 2010. – С. 329–331.
16. Огай, М. А. Экспресс-анализ биологической активности фитопрепаратов / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, С. И. Провоторова, В. Ф. Дзюба // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ : мат-лы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование-2010» (Воронеж, 20–22 апреля 2010 г.); Часть II : Научные основы создания новых лекарственных средств / под ред. С. А. Боевой. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2010. – Ч. 2. – С. 277–280.
17. Степанова, Э. Ф. Использование экспресс-методов оценки биологической активности на культуре клеток при разработке фитопрепаратов адаптогенного действия / Э. Ф. Степанова, И. Н. Андреева, М. А. Огай // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения : сборник научных трудов / под ред. Л. В. Мошковой. – М. : 2000. – Т. 39, ч. 1. – С. 299–302.
18. Basnyat, S. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis / S. Basnyat, S. L. Kolasinski // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 435.
19. Daily, J. W. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / J. W. Daily, M. Yang, S. Park // *J. Med. Food.* – 2016. – Vol. 19, № 8. – P. 717–729.
20. Lin, B. Inhibitory effects of the root extract of *Litsea cubeba* (lour.) pers. on adjuvant arthritis in rats / B. Lin, H. Zhang, X. X. Zhao, K. Rahman, Y. Wang, X. Q. Ma, C. J. Zheng, Q. Y. Zhang, T. Han, L. P. Qin // *J. Ethnopharmacol.* – 2013. – Vol. 147, № 2. – P. 327–334.
21. Ramadan, G. Protective effects of ginger-turmeric rhizomes mixture on joint inflammation, atherogenesis, kidney dysfunction and other complications in a rat model of human rheumatoid arthritis / G. Ramadan, O. El-Menshawey // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 219–229.
22. Zhang, C. F. Antioxidant effects of Genkwa flos flavonoids on Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats / C. F. Zhang, S. L. Zhang, X. He, X. L. Yang, H. T. Wu, B. Q. Lin, C. P. Jiang, J. Wang, C. H. Yu, Z. L. Yang, C. Z. Wang, P. Li, C. S. Yuan // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. – Vol. 153, № 3. – P. 793–800.

References

1. Balabanyan V. Y. Razrabotka sistemy skrininga lekarstvennykh veshchestv antioksidantnogo i membranostabiliziruyushchego tipov deystviya. Avtoreferat dissertatsii kandidata farmatsevticheskikh nauk [Development of a screening system for drugs of antioxidant and membrane-stabilizing types of action. Abstract of thesis of Candidate of Pharmaceutical Sciences]. Moscow, 1998, 24 p.
2. Barnaulov O. D. Detoksikatsionnaya fitoterapiya, ili protivoyadnye svoystva lekarstvennykh rasteniy [Detoxification phytotherapy, or antidote properties of medicinal plants]. Moscow, Polytechnic, 2007, 416 p.
3. Barnaulov O. D. Fitoterapiya bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Phytotherapy of patients with cardiovascular diseases]. Saint Petersburg, Elbi, 2002, 224 p.
4. Burnovskiy I. V. Osnovy ekologii svobodnozhivushchikh infuzoriy. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [Fundamentals of the ecology of free-living ciliates. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 1986, 43 p.
5. Vays R. F., Fintel'mann F. Fitoterapiya. Rukovodstvo [Phytotherapy. Guidance.]. Moscow, Medicine, 2004, 552 p.
6. Dassaye Ch. R. Razrabotka ekspress metoda farmakologicheskoy i toksikologicheskoy otsenki individual'nykh lekarstvennykh sredstv i kompleksnykh preparatov (sostavov) na odnokletochnom organizme *Paramecium caudatum*. Dissertatsiya kandidata farmatsevticheskikh nauk [Development of an express method for pharmacological and toxicological evaluation of individual medicinal products and complex preparations (formulations) on a single-celled organism *Paramecium caudatum*. Abstract of thesis of Candidate of Pharmaceutical Sciences]. Moscow, 1996, 177 p.
7. Kovaleva N. G. Lechenie rasteniyami [Herb treatment]. Moscow, Medicine, 1972, 352 p.
8. Kudrin A. N., Ananin V. V., Balabanyan V. Yu. Sistema ekspress-metodov integral'noy otsenki biologicheskoy aktivnosti individual'nykh i kompleksnykh preparatov na biologicheskikh ob"ektakh [System of express-methods of integral assessment of the biological activity of individual and complex preparations on biological objects]. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal* [Russian Journal of General Chemistry], 1997, vol. 41, no. 5, pp. 114–123.
9. Malovastyy K. S., Torikov V. E., Meshkov I. I. Fitoterapiya v veterinarii, traditsionnoy i netraditsionnoy meditsine [Phytotherapy in veterinary, traditional and alternative medicine]. Moscow, Feniks, 2007, 384 p.
10. Ogay M. A., Stepanova E. F., Vasilenko Yu. K. Issledovanie gipoglikemicheskogo fitopreparata [The study of hypoglycemic herbal remedies]. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Khimiya v tekhnologii i meditsine"* [Materials of All-Russian scientific-practical conference "Chemistry in Technology and Medicine". May 17–18, 2001]. Makhachkala, 2001. pp. 25–26.

11. Ogay M. A., Stepanova E. F. Razrabotka i issledovanie gipoglikemicheskogo fitosbora [Development and research of a hypoglycemic fitospecies]. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: khimiya, biologiya, farmatsiya [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy], 2006, no. 2, pp. 332–333.
12. Ogay M. A. Razrabotka i issledovanie adaptogenogo fitopreparata [Development and research of adaptogenic phytopreparation]. Materialy Chetvertogo Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo kongressa “Mediko-ekologicheskie problemy lits ekstremal'nykh professiy: rabotosposobnost', zdorov'e, rehabilitatsiya i ekspertiza professional'noy prigodnosti” [Materials of the 4th International Scientific and Practical congress “Medical and Environmental Problems of Persons in Extreme Occupations: Efficiency, Health, Rehabilitation and Expertise Examination”. October 18–22, 2004]. Moscow, 2004. p. 371.
13. Ogay M. A., Stepanova E. F. Razrabotka tekhnologii, metodov standartizatsii gipoglikemicheskogo fitosiropa [Development of technology, methods for standardization of hypoglycemic phytosyrup]. Materialy 57-y Regional'noy konferentsii po farmatsii, farmakologii i podgotovke kadrov [Materials of the 57th Regional Conference on Pharmacy, Pharmacology and Personnel Training. October 12–15, 2002]. Pyatigorsk, 2002, pp. 209–212.
14. Ogay M. A., Stepanova E. F., Gavras' V. V., Veretennikova M. A., Velikanova V. A. Razrabotka korrigirovannykh rastitel'nykh preparatov dlya profilaktiki i lecheniya sakharnogo diabeta [Development of corrected herbal preparations for the prevention and treatment of diabetes mellitus]. Materialy VI Mezhdunarodnogo s'ezda “Aktual'nye problemy sozdaniya novykh lekarstvennykh preparatov prirodnoho proiskhozhdeniya” [Materials of the 6th International Congress “Actual problems of creating new drugs of natural origin”. July 4–6, 2002]. Saint Petersburg, 2002, pp. 114–116.
15. Ogay M. A., Stepanova E. F., Gavras' V. V., Veretennikova M. A., Velikanova V. A. Fitopreparaty dlya profilaktiki i lecheniya nekotorykh oslozhneniy sakharnogo diabeta [Phytopreparations for the prevention and treatment of some complications of diabetes mellitus]. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Fitodizayn v sovremennykh usloviyakh” [Materials of International Scientific and Practical Conference “Phytodesign in modern conditions”. June 14–17, 2010]. Belgorod, 2010, pp. 329–331.
16. Ogay M. A., Stepanova E. F., Provotorova S. I., Dzyuba V. F. Ekspress-analiz biologicheskoy aktivnosti fitopreparatov [Rapid analysis of the biological activity of phytopreparations]. Materialy 4-y Vserossiyskoy s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-metodicheskoy konferentsii “Farmobrazovanie-2010”. “Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Poisk novykh fiziologicheskii aktivnykh veshchestv” [Materials of the 4th All-Russian international scientific research conference “Pharmaceutical Education-2010”. “Ways and forms of improving pharmaceutical education. Search for new physiologically active substances” (April 20–22, 2010)]; chast' 2: Nauchnye osnovy sozdaniya novykh lekarstvennykh sredstv [Part 2: Scientific basis for the creation of new drugs], Voronezh, 2010, Voronezh State University, pp. 277–280.
17. Stepanova E. F., Andreeva I. N., Ogay M. A. Ispol'zovanie ekspress-metodov otsenki biologicheskoy aktivnosti na kul'ture kletok pri razrabotke fitopreparatov adaptogenogo deystviya [Using express-methods for assessing the biological activity of cell culture in the development of herbal remedies of adaptogenic action]. Sbornik nauchnykh trudov: Farmatsiya na sovremennom etape – problemy i dostizheniya [Collection of scientific works: Pharmacy at the present stage – problems and achievements]. Ed. L. V. Moshkova, Moscow, 2000, vol. 39, part 1, pp. 299–302.
18. Basnyat S., Kolasinski S. L. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis. Curr. Rheumatol. Rep., 2014, vol. 16, no. 8, p. 435.
19. Daily J. W., Yang M., Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J. Med. Food, 2016, vol. 19, no. 8, pp. 717–729.
20. Lin B., Zhang H., Zhao X. X., Rahman K., Wang Y., Ma X. Q., Zheng C. J., Zhang Q. Y., Han T., Qin L. P. Inhibitory effects of the root extract of *Litsea cubeba* (lour.) pers. on adjuvant arthritis in rats. J. Ethnopharmacol., 2013, vol. 147, no. 2, pp. 327–334.
21. Ramadan G., El-Menshawey O. Protective effects of ginger-turmeric rhizomes mixture on joint inflammation, atherogenesis, kidney dysfunction and other complications in a rat model of human rheumatoid arthritis. Int. J. Rheum. Dis., 2013, vol. 16, no. 2, pp. 219–229.
22. Zhang C. F., Zhang S. L., He X., Yang X. L., Wu H. T., Lin B. Q., Jiang C. P., Wang J., Yu C. H., Yang Z. L., Wang C. Z., Li P., Yuan C. S. Antioxidant effects of Genkwa flos flavonoids on Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats. J. Ethnopharmacol., 2014, vol. 153, no. 3, pp. 793–800.