



Оригинальная статья / Research article

Изучение технологических параметров и фармакологической активности геля с земляники садовой (*Fragaria ananassa*) листьев экстрактом сухим

О. В. Яборова , И. В. Алексеева, В. Д. Белоногова, О. А. Олешко

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Яборова Ольга Владимировна. E-mail: olyayaborova@mail.ru

ORCID: О. В. Яборова – <https://orcid.org/0000-0002-9995-2989>; И. В. Алексеева – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>;
В. Д. Белоногова – <https://orcid.org/0000-0001-5193-3976>; О. А. Олешко – <https://orcid.org/0000-0001-9211-0116>.

Статья поступила: 16.10.2023

Статья принята в печать: 14.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. Интерес к препаратам растительного происхождения возрастает с каждым годом, так как разнообразие химического состава и фармакологического действия растений дает возможность открывать и создавать препараты, лечебное действие которых обусловлено комплексом биологически активных веществ. Важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает и удобство применения, и целенаправленное использование действия содержащегося в ней фармакологически активного препарата. Поэтому получение и внедрение в медицинскую практику новых растительных экстрактов может стать перспективным в области создания мягких лекарственных форм. Земляники садовой листьев экстракт сухой (земляники экстракт) – одна из потенциальных субстанций для получения эффективных и безопасных лекарственных средств. По результатам ранее проведенных исследований сотрудниками ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России была доказана высокая противовоспалительная активность экстракта земляники, сравнимая с активностью синтетического препарата «Индометацин». Исследования хронической токсичности экстракта, аллергизирующих, иммунотоксических свойств и репродуктивной токсичности в рамках доклинических исследований показали безопасность полученного экстракта и возможность применения субстанции для дальнейшей разработки лекарственных средств на его основе. В связи с этим изучение технологических параметров и фармакологической активности мягкой лекарственной формы на основе экстракта земляники представляет практический интерес для улучшения лекарственного обеспечения населения и расширения номенклатуры лекарственных средств на основе растительных экстрактов, обладающих противовоспалительным и антимикробным действием.

Цель. Разработка мягкой лекарственной формы на основе земляники садовой листьев экстракта сухого и изучение ее фармакологической активности.

Материалы и методы. Для исследования использовали гели с активной субстанцией – земляники садовой листьев экстрактом сухим (ОАО «Биохиммаш», Россия, срок годности – 2 года), основообразующие компоненты – натрий карбоксиметилцеллюлоза С75 (ТУ 2231-002-50277563-2000, ООО «База химической продукции «Югреактив», Россия, 151118, срок хранения 3 года), метилцеллюлоза 35 (ТУ 2231-107-57684455-2003, АО «УЗПХ», Россия, 221218, срок хранения 3 года), натрия альгинат (ТУ 15-02-544-83, ООО «База химической продукции «Югреактив», Россия, 151018, срок хранения 3 года), глицерол (ФС.2.2.0006.15, АО «Купавнареактив», Россия, 082018, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС ФС.2.2.0020.18), полученная на установке обратного осмоса УВОИ-«МФ» 1812С6 (АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР», Россия). В ходе исследований использовались биофармацевтические и технологические методы. Противомикробную активность определяли согласно ОФС.1.2.4.0010.15 методом диффузии в агар. Противовоспалительную активность изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1%-го водного раствора каррагинина. Полученные данные обрабатывали с подсчетом t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На основании технологических, биофармацевтических и фармакологических методов исследований впервые предложен и обоснован состав геля с земляники садовой листьев экстрактом сухим, обладающего антимикробным и противовоспалительным действием. Биофармацевтическая доступность геля определена методом диффузии в агаровый гель. Изучена антимикробная активность геля с земляники садовой листьев экстрактом сухим, и его противовоспалительная активность на модели каррагининового отека при наружном нанесении исследуемых лекарственных форм.

Заключение. Проведенное исследование показывает возможность расширения номенклатуры препаратов для наружного применения с антимикробной и противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: земляники садовой листьев экстракт сухой, гель, биофармацевтическая доступность, осмотическая активность, антимикробная активность, противовоспалительная активность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. О. В. Яборова – статистическая обработка данных, сбор и обработка материалов. И. В. Алексеева – концепция и дизайн исследования. О. А. Олешко, В. Д. Белоногова – обзор литературы. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное использование», 2023 год.

Соответствие принципам этики. Исследования проведены с разрешения Этической комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России от 22.12.2021 протокол № 2.

Для цитирования: Яборова О. В., Алексеева И. В., Белоногова В. Д., Олешко О. А. Изучение технологических параметров и фармакологической активности геля с земляники садовой (*Fragaria ananassa*) листьев экстрактом сухим. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(4–1):70–77. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1657](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1657)

Study of Technological Parameters and Pharmacological Activity of the Gel with Strawberry (*Fragaria ananassa*) Leaves with Dry Extract

Olga V. Yaborova✉, Irina V. Alekseeva, Valentina D. Belonogova, Olga A. Oleshko

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

✉ **Corresponding author:** Olga V. Yaborova. **E-mail:** olyayaborova@mail.ru

ORCID: Olga V. Yaborova – <https://orcid.org/0000-0002-9995-2989>; Irina V. Alekseeva – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; Valentina D. Belonogova – <https://orcid.org/0000-0001-5193-3976>; Olga A. Oleshko – <https://orcid.org/0000-0001-9211-0116>.

Received: 16.10.2023 **Revised:** 14.12.2023 **Published:** 27.12.2023

Abstract

Introduction. Interest in herbal preparations is increasing every year, as the variety of chemical composition and pharmacological action of plants makes it possible to discover and create drugs whose therapeutic effect is due to a complex of biologically active substances. It is important for the effective treatment of diseases to have a properly selected dosage form, which provides both ease of use and targeted use of the action of the pharmacologically active drug contained in it. Therefore, obtaining and introducing new plant extracts into medical practice can become promising in the field of creating soft dosage forms. Strawberry garden leaf extract dry (strawberry extract) is one of the potential substances for obtaining effective and safe medicines. According to the results of earlier studies conducted by the staff of the Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, a high anti-inflammatory activity of strawberry extract was proved, comparable to the activity of the synthetic drug Indomethacin. Studies of the chronic toxicity of the extract, allergenic, immunotoxic properties and reproductive toxicity in the framework of preclinical studies have shown the safety of the obtained extract and the possibility of using the substance for further development of medicines based on it. In this regard, the study of technological parameters and pharmacological activity of a soft dosage form based on strawberry extract is of practical interest for improving the drug supply of the population and expanding the range of medicines based on plant extracts with anti-inflammatory and antimicrobial effects.

Aim. Development of a soft dosage form based on strawberry leaves of dry extract and study of its pharmacological activity.

Materials and methods. For the study, gels with an active substance – strawberry leaves with dry extract (JSC "Biohimash", Russia, shelf life – 2 years), the main components – sodium carboxymethylcellulose C75 (TU 2231-002-50277563-2000, LLC "Base chemical products "Yugreactive", Russia, 151118, term storage 3 years), methylcellulose 35 (TU 2231-107-57684455-2003, JSC "UZPH", Russia, 221218, shelf life 3 years), sodium alginate (TU 15-02-544-83, LLC "Base chemical products "Yugreactive", Russia, 151018, shelf life 3 years), glycerol (FS.2.2.0006.15, JSC "Kupavnareaktiv", Russia, 082018, shelf life 3 years), purified water (FS FS.2.2.0020.18), obtained at the reverse osmosis unit UVOI-"MF" 1812S6 (JSC "NPK MEDIAN FILTER", Russia). Biopharmaceutical and technological methods were used in the course of the research. Antimicrobial activity was determined according to the OFS.1.2.4.0010.15 by diffusion into agar. Anti-inflammatory activity was studied on a model of acute inflammatory edema caused by subplantar injection of 0.1 ml of 1% aqueous solution of carrageenan into the hind paw of a rat. The obtained data were processed with the calculation of the Student's t-test for independent samples. The data were considered reliable at $p < 0.05$.

Results and discussion. Based on technological, biopharmaceutical and pharmacological research methods, the composition of a gel from strawberry leaves with dry extract, which has antimicrobial and anti-inflammatory effects, was proposed and substantiated for the first time. The biopharmaceutical availability of the gel was determined by diffusion into agar gel. The antimicrobial activity of the gel from strawberry leaves with dry extract and its anti-inflammatory activity on the model of carrageenan edema with external application of the studied dosage forms were studied.

Conclusion. The study shows the possibility of expanding the range of drugs for external use with antimicrobial and anti-inflammatory activity.

Keywords: strawberry garden leaf extract dry, gel, biopharmaceutical availability, osmotic activity, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Olga V. Yaborova – statistical data processing, collection and processing of materials. Irina V. Alekseeva – concept and design of the study. Olga A. Oleshko, Valentina D. Belonogova – literature review. All the authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

Compliance with the principles of ethics. The studies were carried out with the permission of the Ethical Commission on Bioethics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the PSFA of the Ministry of Health of Russia dated December 22, 2021 protocol No. 2.

For citation: Yaborova O. V., Alekseeva I. V., Belonogova V. D., Oleshko O. A. Study of technological parameters and pharmacological activity of the gel with strawberry (*Fragaria ananassa*) leaves with dry extract. *Drug development & registration.* 2023;12(4–1):70–77. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1657](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1657)

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем медицинской науки и практического здравоохранения является профилактика и лечение воспалительных заболеваний с применением мягких лекарственных форм. Зачастую, приходится длительно применять лекарственные препараты. В связи с этим, поиск и разработка новых эффективных и безопасных лекарственных средств и субстанций из растительного сырья, обладающих малой токсичностью и безопасностью является актуальной задачей. Уникальный химический состав, высокая фармакологическая активность и легкая доступность лекарственного растительного сырья дает расширенные возможности на поиск и создание новых лекарственных средств на их основе. Рациональное сочетание растительных препаратов с различными вспомогательными веществами, а также использование оптимальной технологической схемы изготовления мягких лекарственных форм наружного применения, значительно расширяют терапевтические возможности фитопрепаратов для лечения и профилактики дерматологических и гинекологических заболеваний, в лечебной косметологии и стоматологии [1-13].

Разработкой мягких лекарственных форм активно занимаются сотрудники разных высших учебных заведений России: Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого [14, 15], ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского» МЗ России [16, 17], ФГБОУ Оренбургского Государственного Медицинского Университета МЗ РФ [18], Смоленского государственного медицинского университета [19].

В Пермской государственной фармацевтической академии на кафедре фармакогнозии из сырья листьев земляники садовой был разработан экстракт сухой (земляники экстракт) [11] и осуществлено производство его опытной партии на ОАО «Биохиммаш» (Россия). У полученного экстракта изучена фармакологическая активность и установлено его диуретическое и противовоспалительное действие [5]. Изучение острой токсичности экстракта земляники садовой листьев сухого показало, что его можно отнести к малотоксичным веществам [5]. Исследования хронической токсичности экстракта, аллергизирующих, иммунотоксических свойств и репродуктивной токсичности в рамках доклинических исследований показали безопасность полученного экстракта [6-9] и возможность использования субстанции для дальнейшей разработки лекарственных средств на его основе.

Цель исследования: разработка мягкой лекарственной формы в виде геля на основе земляники садовой листьев экстракта сухого и изучение его фармакологической активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Для исследования использовали гели с активной субстанцией – земляники садовой листьев экстрактом сухим (ОАО «Биохиммаш», Россия, срок годности 2 года), основообразующие компоненты – натрий карбоксиметилцеллюлоза С75 (ТУ 2231-002-50277563-2000, ООО «База химической продукции «Югреактив», Россия, 151118, срок хранения 3 года), метилцеллюлоза 35 (ТУ 2231-107-576844552003, АО «УЗПХ», Россия, 221218, срок хранения 3 года), натрия альгинат (ТУ 15-02-544-83, ООО «База химической продукции «Югреактив», Россия, 151018, срок хранения 3 года), глицерол (ФС.2.2.0006.15, АО «Купавнареактив», Россия, 082018, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18), полученная на установке обратного осмоса УВОИ-«МФ» 1812С6 (АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР», Россия). В ходе исследований использовались технологические и биофармацевтические методы.

Противомикробную активность в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* определяли согласно ОФС.1.2.4.0010.15 методом диффузии в агар [20].

Противовоспалительную активность изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1%-го водного раствора каррагинина [21, 22].

Методы

Органолептический контроль заключается в проверке внешнего вида, цвета, запаха и однородности [20].

Определение фармацевтической доступности составов методом диффузии в агаровый гель. Для проведения эксперимента готовили раствор агар-агара с добавлением хлорида трехвалентного железа в качестве индикатора. Для приготовления 1 литра раствора брали 20,0 агар-агара (ГОСТ 17206-96) заливали 750 мл воды очищенной и оставляли на сутки для набухания, затем смешивали с 250 мл воды очищенной с добавлением хлорида трехвалентного железа (ГОСТ 4147-74) и расплавляли на водяной бане. Чашки наполняли следующим образом: залили первый тонкий слой и установили гнезда, затем залили второй слой. Помещали по три гнезда в каждую чашку. После застывания массы в каждое гнездо закладывали эквивалентное количество геля с помощью лопаточки для глазных мазей. Диаметр диффузии измеряли через 1 час, 2 часа, 3 часа, 6 часов и 24 часа в условиях термостата [20].

Определение осмотической активности геля. Определение осмотической активности мягкой лекарственной формы проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану гравиметрическим методом. На диализную пленку наносили ровным слоем 1,0 г исследуемой мази и помещали в

диализную камеру, содержащую рассчитанное количество физиологического раствора натрия хлорида, нагретого до $37 \pm 0,5$ °С. Измерение (взвешивание внутреннего цилиндра) проводили через равные промежутки времени (1 час) до установления постоянной неизменяющейся массы. В качестве контроля использовали 10%-й раствор натрия хлорида, широко применяемый в терапии гнойных ран. Количество поглощенной жидкости определяли гравиметрически и выражали в процентах к массе исследуемого образца [21].

Расчеты проводили по формуле:

$$P = P_t - P_0,$$

где P – разность в массе геля до и после анализа; P_t – постоянная масса геля; P_0 – первоначальная масса геля.

Количество абсорбированного раствора натрия хлорида рассчитывали по формуле:

$$C = P/m \times 100 \%,$$

где C – количество абсорбированного физиологического раствора натрия хлорида, %; m – масса навески геля, г.

Определение антимикробной активности. Исследование антимикробной активности геля с земляники садовой листьев экстрактом сухим определяли по методикам ГФ XIV, ОФС.1.2.4.0010.15. «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар». В стеклянные чашки Петри размером 20×100 мм или 20×90 мм разлили расплавленные питательные среды определенного состава в 1 или 2 слоя. Для нижнего слоя использовали стерильные незасеянные среды, для верхнего или одного слоя – стерильную агаровую среду, предварительно засеянную соответствующим микроорганизмом. Стерильные цилиндры единого размера и массы высотой ($10 \pm 0,1$) мм и внутренним диаметром ($6,0 \pm 0,1$) мм из нержавеющей стали или алюминия расставили на поверхности засеянной среды на равном расстоянии друг от друга и от края чашки. В цилиндры или в лунки каждой чашки внесли равные объ-

емы рабочих растворов испытуемых образцов. Затем чашки инкубировали при температуре 36 ± 10 °С в течение 16–18 часов. Диаметры зон угнетения роста тест-микроорганизмов при помощи соответствующих приборов измерили с точностью до 0,1 мм [20].

Определение противовоспалительной активности. Исследование проводилось на крысах массой 200–250 г., обоего пола (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 л 1%-го водного раствора каррагинена. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически [22] до введения и через 3 часа после введения каррагинена. Исследуемый объект в количестве 0,3 г наносили на кожу стопы за 0,5 часа до введения флогогенного агента. Контролем служили животные, не получавшие препарата. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента [10]. На основе полученных результатов определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30 %, результат учитывался как положительный.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность геля, главным образом, обеспечивается его составом, поэтому на первом этапе провели выбор оптимальной основы с учетом физико-химических свойств земляники садовой листьев экстракта сухого (земляники экстракта). С этой целью было исследовано 9 композиций гидрофильного характера. Во все гидрофильные композиции для предотвращения высыхания и пластификации основ вводили глицерин в концентрации 10 %. Выбор основы осуществляли по органолептическому контролю и биофармацевтической доступности. В итоге были отбракованы образцы, представляющие собой слишком жидкие носители. В результате были отобраны 9 оптимальных композиции мягкой и пластичной консистенции (таблица 1).

Таблица 1. Составы гидрофильных основ для гелей на основе земляники садовой листьев экстракта сухого

Table 1. Compositions of hydrophilic bases for gels based on strawberry leaves of dry extract

Основы The basics	Композиции Compositions								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Na-КМЦ Na-CMC	3,0	4,0	5,0						
Глицерин Glycerin	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Метил-Целлюлоза Methyl Cellulose				3,0	4,0	5,0			
Натрия альгинат Sodium Alginate							4,0	5,0	6,0
Вода очищенная Purified water	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0	до 100,0 before 100,0

Далее в каждый отобранный образец добавлял земляники садовой листьев сухой экстракт в концентрации 2 %, так как противовоспалительная и антимикробная активность данной концентрации растительного экстракта была доказана ранее [5].

Следующий этап работы посвящен биофармацевтическим исследованиям. Согласно биофармацевтической концепции, на терапевтическую эффективность лекарственной формы огромное влияние оказывает вид основы. В связи с этим выбор оптимального состава носителя был осуществлен по результатам исследования высвобождения действующих веществ, которое проводили методом диффузии в агаровый гель. По полученным экспериментальным данным диаметр диффузии образца № 2 увеличивается, следовательно, основа № 2 обеспечивает максимальную степень высвобождения экстракта земляники. Степень высвобождения экстракта земляники из модельных образцов приведены в таблице 2.

В результате проведенных исследований нами предложен следующий состав геля: земляники садовой листьев экстракта сухого – 2,0; натрий карбоксиметилцеллюлозы – 4,0; глицерина – 10,0; воды очищенной до 100,0. По внешнему виду полученный гель представляет собой гелеобразную массу светло – коричневого цвета со слабым характерным запахом.

Осмотическая активность геля оказывает существенное значение при лечении раневых и воспалительных процессов. Определение осмотической активности геля проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану гравиметрическим методом (таблица 3).

Таблица 3. Осмотическая активность гелевой композиции с земляники садовой экстрактом сухим

Table 3. Osmotic activity of the gel composition with strawberry garden extract dry

Объект исследования The object of the study	Адсорбировано физиологического раствора Adsorbed saline solution	Время абсорбции Absorption time in hours
10%-й раствор натрия хлорида (контроль) 10 % sodium chloride solution (control)	22,1 ± 2,4	2
Состав исследуемой композиции: Экстракта сухого листьев земляники садовой – 2,0. Натрий карбоксиметилцеллюлозы – 4,0. Глицерина – 10,0. Воды очищенной до 100,0 Composition of the composition under study: Dry strawberry leaf extract – 2.0. Sodium carboxymethylcellulose – 4.0. Glycerin – 10.0. Purified water up to 100.0	155 ± 2***	14

Примечание. *** Различие достоверно по сравнению с контролем при $p < 0,001$.

Note. *** The difference is significant compared to the control at $p < 0.001$.

Таблица 2. Степень высвобождения экстракта земляники из модельных гелевых образцов

Table 2. Degree of strawberry extract release from model gel samples

Образцы композиций гелевых основ Samples of compositions of gel bases	Диаметр диффузии, мм через Diffusion diameter, mm through				
	1 час 1 hour	2 часа 2 hour	3 часа 3 hour	6 часов 6 hour	24 часа 24 hour
Образец 1 Sample 1	19,5 ± 0,2	23,5 ± 0,5	24,5 ± 0,2	25,0 ± 0,5	31,0 ± 0,5
Образец 2 Sample 2	21,0 ± 0,5	22,0 ± 0,5	24,5 ± 0,5	25,5 ± 0,5	32,0 ± 0,5
Образец 3 Sample 3	20,0 ± 0,2	22,0 ± 0,5	23,5 ± 0,2	23,5 ± 0,5	28,0 ± 0,2
Образец 4 Sample 4	20,0 ± 0,3	22,5 ± 0,5	23,5 ± 0,2	24,5 ± 0,3	30,0 ± 0,5
Образец 5 Sample 5	19,5 ± 0,5	23,0 ± 0,3	23,5 ± 0,5	24,0 ± 0,3	29,0 ± 0,4
Образец 6 Sample 6	19,0 ± 0,3	23,0 ± 0,5	23,5 ± 0,4	23,0 ± 0,5	29,5 ± 0,3
Образец 7 Sample 7	18,5 ± 0,5	22,0 ± 0,3	23,5 ± 0,5	24,0 ± 0,4	29,0 ± 0,5
Образец 8 Sample 8	18,5 ± 0,5	21,5 ± 0,5	22,5 ± 0,4	23,0 ± 0,5	28,0 ± 0,2
Образец 9 Sample 9	18,0 ± 0,4	21,0 ± 0,2	22,5 ± 0,5	23,5 ± 0,4	29,0 ± 0,5

Примечание. $p < 0,05$.

Note. $p < 0,05$.

Результаты проведенного исследования осмотической активности геля показали, что исследуемая композиция на основе 4%-го NaKMЦ геля обладает значительным и продолжительным дегидратирующим действием и превосходит гипертонический раствор по силе и продолжительности действия в 7 раз.

Одним из основных факторов, обеспечивающим качество лекарственной формы, ее терапевтическую активность и стабильность, является рациональная технология. Технологическая схема изготовления геля представлена на рисунке 1.

Следующий этап работы посвящен исследованию антимикробной и противовоспалительной активности геля земляники садовой листьев экстрактом сухим.

Исследование антимикробной активности геля с земляники садовой листьев экстрактом сухим трех разных концентраций 1, 2 и 5 % проводили по отношению к *Esherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* в сравнении с мазью «Календула». Результаты приведены в таблице 4.

Результаты исследования противомикробной активности показали, что наиболее выражен эффект у геля с концентрацией экстракта земляники 2%-го и 5%-го. Таким образом, проведенные исследования геля с земляники садовой листьев экстрактом сухим 2%-м показали наличие одинаково выраженной антимикробной активности в отношении *E. coli*, *C. albicans*, *S. aureus*.

Для исследования противовоспалительной активности геля с земляники садовой листьев экстрактом сухим использовали каррагениновую модель экссудативного асептического воспаления (таблица 5).

Результаты определения противовоспалительной активности 2%-го геля по сравнению с контролем достоверно свидетельствуют об уменьшении воспалительного отека и выраженности его противовоспалительного действия. Противовоспалительная активность 2%-го геля на основе земляники садовой листьев экстракта сухого превышает аналогичную активность мази «Календула», но менее эффективна, по сравнению с мазью «Индометацин».

Таблица 5. Противовоспалительная активность геля с экстрактом земляники садовой листьев сухим

Table 5. Anti-inflammatory activity of the gel with strawberry extract of garden leaves dry

Исследуемый образец The test sample	Прирост объема стопы через 3 часа в % Increase in foot volume after 3 hours in %	Торможение реакции через 3 часа, % Reaction inhibition after 3 hours, %
2%-й гель на основе земляники садовой листьев экстракта сухого 2 % gel based on strawberry garden leaf extract dry	36,9 ± 7,9* <i>p</i> < 0,01 <i>p'</i> > 0,05	51,8
Мазь «Индометацин» Indomethacin ointment	13,7 ± 1,7* <i>p</i> < 0,001	82,1
Мазь «Календула» Calendula Ointment	35,8 ± 4,4* <i>p</i> < 0,001	35,8
Контроль Control	76,6 ± 7,2	

Примечание. *p* – достоверность в сравнении с контролем.
p' – достоверность в сравнении с мазью «Календула».
* Достоверность в сравнении с мазью «Индометацин».

Note. *p* – reliability in comparison with control.
p' – reliability in comparison with Calendula ointment.
* Reliability in comparison with Indomethacin ointment.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенных исследований экспериментально обоснован выбор носителя для мягкой лекарственной формы с земляники садовой листьев экстрактом сухим, подобран состав геля и предложена рациональная схема его изготовления. Установлено, что 2%-й гель на основе земляники садовой листьев экстракта сухого обладает противовоспалительной и антимикробной активностью.

Проведенный комплекс исследований позволит расширить ассортимент отечественных лекарственных средств на основе растительных экстрактов, обладающих противовоспалительным и антимикробным действием.

Таблица 4. Противомикробная активность геля с экстрактом земляники садовой листьев сухим

Table 4. Antimicrobial activity of the gel with strawberry extract of garden leaves dry

Зона задержки роста микроорганизмов, мм Microbial growth retardation zone, mm	Гель с концентрацией экстракта 1 % Gel with an extract concentration of 1 %	Гель с концентрацией экстракта 2 % Gel with an extract concentration of 2 %	Гель с концентрацией экстракта 5 % Gel with an extract concentration of 5 %	Мазь «Календула» Ointment "Calendula"
<i>E. coli</i>	12,3 ± 0,05	13,5 ± 0,05	13,0 ± 0,02	10,3 ± 0,05
<i>C. albicans</i>	10,6 ± 0,02	10,5 ± 0,02	10,8 ± 0,05	10,3 ± 0,05
<i>S. aureus</i>	10,0 ± 0,05	10,3 ± 0,05	10,0 ± 0,02	10,3 ± 0,05

Примечание. *p* < 0,05.

Note. *p* < 0,05.

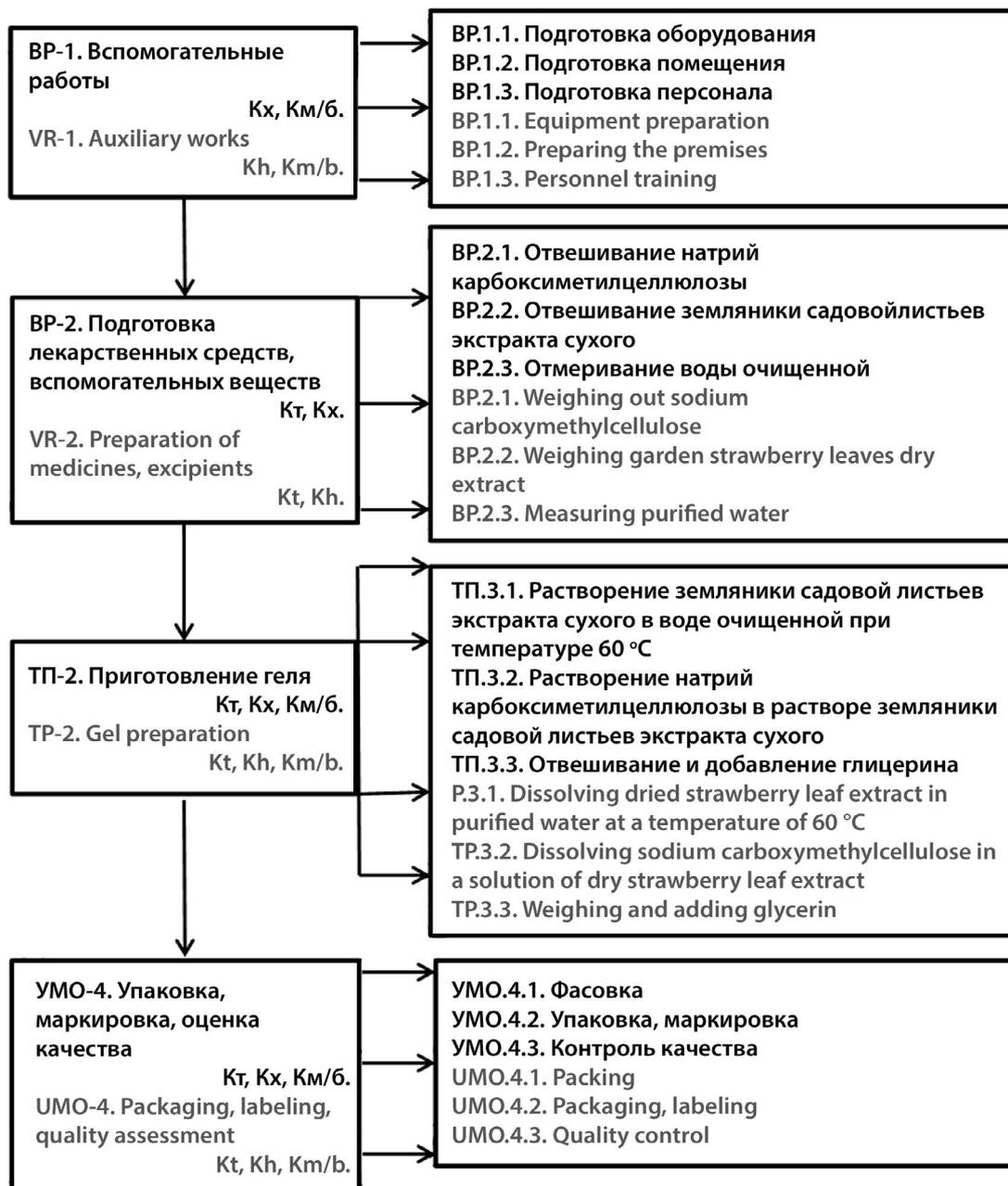


Рисунок 1. Технологическая схема изготовления геля с земляники садовой экстрактом сухим

Figure 1. Technological scheme for the manufacture of gel with strawberry garden extract dry

ЛИТЕРАТУРА

- Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Мягкая лекарственная форма с наночастицами для остановки кровотечения: обоснование состава и технология получения. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019;8(2):48–54.
- Ганичева Л. М., Вдовина Г. П. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2012;3(43):3–9.
- Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017;2:56–60.
- Ногаева У. В., Наумова А. А., Новиньков А. Г., Флисюк Е. В., Буракова М. А., Шиков А. Н., Абросимова О. Н. Сравнительное изучение реологических свойств гелей и кремов на различных основах-носителях. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(3):121–129.
- Яборова О. В., Соснина С. А., Турышев А. Ю. Изучение диуретической и противовоспалительной активности настоя и экстракта сухого листьев земляники садовой. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2021;23(6):136–142.
- Яборова О. В., Белоногова В. Д., Алексеева И. В. Исследование аллергизирующих свойств земляники садовой листьев экстракта сухого. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2022;24(2):81–88.

7. Яборова О. В., Белоногова В. Д., Алексеева И. В. Исследование иммунотоксических свойств земляники садовой листьев экстракта сухого. *Медико-фармацевтический журнал «Пulse»*. 2022;24(3):86–99.
8. Яборова О. В., Белоногова В. Д., Алексеева И. В. Исследование репродуктивной токсичности земляники садовой листьев экстракта сухого. *Медико-фармацевтический журнал «Пulse»*. 2022;24(9):48–57.
9. Яборова О. В., Курицын А. В., Белоногова В. Д., Алексеева И. В. Изучение хронической токсичности земляники садовой (*Fragaria ananassa*) листьев экстракта сухого. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4–1):110–119. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-110-119.
10. Бузикашвили Н. Е., Самойлова Д. В., ред. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1999. 459 с.
11. Олешко Г. И., Петухова О. В., Юшков В. В., Блинова О. А., Марченко С. Д. Способ получения средства, обладающего диуретической и противовоспалительной активностью. Патент РФ № 2342945. 2009. Бюл. № 1.
12. Семкина О. А. Мази, гели, линименты, содержащие фитопрепараты. *Химико-фармацевтический журнал*. 2005;7:30–36.
13. Грих В. В., Краснюк И. И. (мл.), Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Тарасов В. В., Козин Д. А., Нестеренко Е. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;1:36–38.
14. Николаева А. С., Жезняковская Л. Ф. Совершенствование мази с антибактериальным действием. *Дни науки и инноваций НовГУ*. 2021;73–78.
15. Лесик И. П., Жезняковская Л. Ф. Разработка мази с антибактериальным действием. *Инновационные технологии в фармации*. 2019;6:379–382.
16. Горбачев А. А., Ильина Т. В., Цыганова И. В. Разработка олеогелей с масляными растительными экстрактами. *Week of Russian science (WeRuS-2023)*. 2023;880–881.
17. Князева А. В., Кочукова А. А. Технология изготовления мази с экстрактами череды трехраздельной (*Bidens tripartita* L.). *Universum: медицина и фармакология*. 2022;12(94):7–10.
18. Цыганова И. В., Перетрухина А. В., Ильина Т. В., Удалова А. П. Получение масляного экстракта из плодов шиповника и разработка технологии производства мази с полученным экстрактом. *Биологические науки: традиции, достижения, инновации*. 2023;53–54.
19. Лосенкова С. О. Исследование перспективности отечественных научных разработок в области фармацевтической технологии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(4):134–146.
20. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание (в 4 томах). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018.
21. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследований и производства мазей. М.: Медицина; 1980. 192 с.
22. Миронова А. Н., Бунатян Н. Д., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
4. Nogaeva U. V., Naumova A. A., Novinkov A. G., Flisyuk E. V., Burakova M. A., Shikov A. N., Abrosimova O. N. Comparative study of rheological properties of gels and creams on various carrier bases. *Drug development & registration*. 2022;11(3):121–129. (In Russ.)
5. Yaborova O. V., Sosnina S. A., Turyshev A. Yu. Study of diuretic and anti-inflammatory activity of infusion and extract of dry strawberry leaves. *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2021;23(6):136–142. (In Russ.)
6. Yaborova O. V., Belonogova V. D., Alekseeva I. V. Investigation of allergenic properties of strawberry garden leaves of dry extract. *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2022;24(2):81–88. (In Russ.)
7. Yaborova O. V., Belonogova V. D., Alekseeva I. V. Investigation of immunotoxic properties of strawberry leaves of dry extract. *Medico-pharmaceutical journal "Pulse"*. 2022;24(3):86–99. (In Russ.)
8. Yaborova O. V., Belonogova V. D., Alekseeva I. V. Study of reproductive toxicity of strawberry garden leaves of dry extract. *Medico-pharmaceutical journal "Pulse"*. 2022;24(9):48–57. (In Russ.)
9. Yaborova O. V., Kuritsyn A. V., Belonogova V. D., Alekseeva I. V. Study of chronic toxicity of strawberry (*Fragaria ananassa*) leaves of dry extract. *Drug development & registration*. 2022;11(4–1):110–119. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-110-119.
10. Buzikashvili N. E., Samoylova D. V., editors. Medical and biological statistics. Moscow: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ.)
11. Oleshko G. I., Petukhova O. V., Yushkov V. V., Blinova O. A., Marchenko S. D. A method for obtaining a drug with diuretic and anti-inflammatory activity. Patent RUS No. 2342945. 2009. Byul. No. 1. (In Russ.)
12. Semkina O. A. Ointments, gels, liniments containing phytopreparations. *Chemico-pharmaceutical journal*. 2005;7:30–36. (In Russ.)
13. Grikh V. V., Krasnyuk I. I. (JR.), Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Tarasov V. V., Kozin D. A., Nesterenko E. Development of soft dosage forms containing solid dispersions. *Drug development & registration*. 2018;1:36–38. (In Russ.)
14. Nikolaeva A. S., Zhezhnyakovskaya L. F. Improvement of ointment with antibacterial effect. *Days of Science and Innovation NovSU*. 2021;73–78. (In Russ.)
15. Lesik I. P., Zhezhnyakovskaya L. F. Development of ointment with antibacterial effect. *Innovative technologies in pharmacy*. 2019;6:379–382. (In Russ.)
16. Gorbachev A. A., Ilyina T. V., Tsyganova, I. V. Development of oleogels with oil plant extracts. *Week of Russian science (WeRuS-2023)*. 2023;880–881. (In Russ.)
17. Knyazeva A. V., Kochukova A. A. Technology of making ointment with extracts of a three-part series (*Bidens tripartita* L.). *Universum: medicine and pharmacology*. 2022;12(94):7–10. (In Russ.)
18. Tsyganova I. V., Peretrukina A. V., Ilyina T. V., Udalova A. P. Obtaining an oil extract from rosehip fruits and developing a technology for the production of ointment with the resulting extract. *Biological Sciences: traditions, achievements, innovations*. 2023;53–54. (In Russ.)
19. Losenkova S. O. The study of the prospects of domestic scientific developments in the field of pharmaceutical technology. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(4):134–146. (In Russ.)
20. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition (in 4 volumes). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (In Russ.)
21. Tentsova A. I., Gretskey V. M. *Modern aspects of research and production of ointments*. M.: Medicine; 1980. 192 p. (In Russ.)
22. Mironova A. N., Bunatyan N. D., editors. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines Moscow: Grif and K; 2012; 944 p. (In Russ.)

REFERENCES

1. Barsukova Yu. N., Melnikova O. A. Soft dosage form with nanoparticles for stopping bleeding: substantiation of the composition and technology of obtaining. *Drug development & registration*. 2019;8(2):48–54. (In Russ.)
2. Ganicheva L. M., Vdovina G. P. Biopharmaceutical aspects of the development, production and use of medicines. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2012;3(43):3–9. (In Russ.)
3. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for developing the design and technology of a dosage form. *Drug development & registration*. 2017;2:56–60. (In Russ.)