

Применение комплекса биологически активных веществ из *Aronia melanocarpa* в парафармацевтических фитоплёнках

© 2024. В. А. Козвонин^{1,2}, к. м. н., с. н. с., доцент,
Е. В. Товстик¹, к. б. н., с. н. с., доцент,

В. К. Тупицын², студент, С. А. Вотинцева¹, студент,

¹Вятский государственный университет,

610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36,

²Кировский государственный медицинский университет,

610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112,

e-mail: va_kozvonin@vyatsu.ru

В статье приведены результаты использования нефармакопейного растительного сырья – высушенных листьев многолетнего культивируемого кустарника аронии черноплодной – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott. в качестве источника веществ с противовоспалительным и ранозаживляющим действием. Описана разработка парафармацевтической фитоплёнки на основе комплекса биологически активных веществ из *A. melanocarpa*. Приведены результаты доклинической оценки разрабатываемой фитоплёнки в экспериментальной модели кожной раны на белых беспородных крысах. Отмечена экологическая значимость разработки по сравнению с синтетическими аналогами, производство которых может сопровождаться негативным воздействием на окружающую среду. Обоснованность включения листьев аронии черноплодной в качестве лекарственной основы фитоплёнки доказана путём установления в составе её водных извлечений веществ с антиоксидантными свойствами: полифенолы – $7,4 \pm 0,7$ и дубильные вещества – $4,6 \pm 0,5$ мг/см³. Безопасность использования листьев *A. melanocarpa* в качестве сырья для фитоплёнки подтверждена в испытаниях на тяжёлые металлы. Установлен состав и доказана плёнообразующая способность водного экстракта из листьев аронии черноплодной, включающего поливиниловый спирт (098-15(G)) (6%), пищевой желатин марки П-11 (0,5%), глицерин (ГОСТ 6259-75) (0,4%), раствор коллоидного серебра 200 мг/дм³ (1%). Введение в состав плёнообразующего раствора экстракта из листьев *A. melanocarpa* повышает конечную паропроницаемость на 48% и растворимость на 14%. В модельном эксперименте показана эффективность применения фитоплёнки в репарации линейных ран, проявляющаяся в виде достоверного уменьшения их длины к пятым суткам на 30%, к седьмым суткам – на 25% в сравнении с контролем, а также нормализации гистологического строения кожи к десятым суткам.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, желатин, глицерин, коллоидное серебро, полифенолы, дубильные вещества, антиоксидантные свойства, модель линейной раны, гистологические методы.

Application of a complex of biologically active substances of *Aronia melanocarpa* in parapharmaceutical phytofilms

© 2024. V. A. Kozvonin^{1,2} ORCID: 0000-0002-2447-6949, E. V. Tovstik¹ ORCID: 0000-0003-1861-6076

V. K. Tupitsyn² ORCID: 0009-0008-1727-3220, S. A. Votintseva¹ ORCID: 0009-0008-3401-938X

¹Vyatka State University,

36, Moskovskaya St., Kirov, Russia, 610000,

²Kirov State Medical University,

112, K. Marksa St., Kirov, Russia, 610998,

e-mail: va_kozvonin@vyatsu.ru

The article presents the results of using non-pharmacopoeial plant raw material – dried leaves of the perennial cultivated chokeberry shrub *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott. as a source of substances with anti-inflammatory and wound-healing effect. The development of a parapharmaceutical phytofilm based on a complex of biologically active substances from *A. melanocarpa* is described. The results of preclinical evaluation of the developed phytofilm in an experimental model of skin wound on outbred white rats are presented. The developed phytofilm is environmentally safe compared to synthetic analogues which production is accompanied by a negative environmental impact. Substances with antioxidant properties which can play the role of a medicinal base were found in the composition of aqueous extracts

from chokeberry leaves: polyphenols – 7.4 ± 0.7 , tannins – 4.6 ± 0.5 mg/cm³. The safety of using *A. melanocarpa* leaves as raw material for phytofilm has been confirmed in heavy metal tests. The composition and film-forming ability of chokeberry leaves aqueous extract, including polyvinyl alcohol (098-15(G)) (6%), food grade gelatin P-11 (0.5%), glycerin (GOST 6259-75) (0.4%), colloidal silver solution 200 mg/dm³ (1%) has been established. *A. melanocarpa* leaves extract application to the film-forming solution increases the final vapor permeability by 48% and solubility by 14%. The model experiment shows the effect of using the created phytofilm in the reparation of linear wounds, manifested as significant decrease in their length by 30% by the fifth day, by 25% by the seventh day compared with the control, as well as normalization of the skin histological structure by the tenth day.

Keywords: polyvinyl alcohol, gelatin, glycerin, colloidal silver, polyphenols, tannins, antioxidant properties, linear wound model, histological methods.

Значимым источником биологически активных веществ (БАВ), в том числе с антиоксидантной активностью, является растительное сырьё [1]. Мягкое терапевтическое действие, низкая токсичность, отсутствие тяжёлых побочных эффектов и осложнений при использовании БАВ природного происхождения обуславливают растущую тенденцию к их использованию в производстве лекарственных форм (ЛФ) [1–3].

Одним из примеров перспективного для фармации растительного сырья выступает *Aronia melanocarpa* (черноплодная рябина). В составе её листьев содержится комплекс веществ полифенольной природы: флавоноиды, в том числе антоцианы в лейко-формах, дубильные вещества, аскорбиновая кислота и сапонины. Эти соединения обеспечивают противовоспалительный фармакологический эффект и могут использоваться в составе лекарственных препаратов [4–6]. Потенциал ранозаживляющего действия аронии черноплодной также обусловлен кровоостанавливающими свойствами за счёт входящих в её состав дубильных веществ [4].

В настоящее время в России растительные препараты составляют 20–30% от аптечного ассортимента [2]. Относительно новым сегментом среди них выступают аппликационные ЛФ, в частности фитоплёнки (ФП) [7]. Непотъемлемым компонентом ФП, наряду с веществами растительного происхождения, выступают полимеры синтетического и/или природного происхождения. Они обеспечивают формирование барьерной структуры, отграничивающей рану от окружающей среды, и предотвращают вторичное инфицирование. Важным свойством ФП является адекватный газо- и парообмен, позволяющий ране «дышать». С экологической точки зрения главным преимуществом фитопрепаратов является возможность избежать масштабного производства синтетических лекарственных средств, сопровождающихся негативным воздействием на окружающую среду [8], а также способность

к биодеградации до нетоксичных для организма и окружающей среды веществ [9].

Целью работы являлась разработка парафармацевтической фитоплёнки на основе комплекса БАВ из *Aronia melanocarpa* и доклиническая оценка *in vivo* её регенераторного потенциала в экспериментальной модели кожной раны, воспроизводимой на лабораторных животных (белые беспородные крысы).

Материалы и методы

В качестве источника БАВ рассматривали нефармакопейное растительное сырьё – высушенные листья многолетнего культивируемого кустарника аронии черноплодной – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott., сем. розоцветных – Rosaceae. Сырьё было заготовлено на территории г. Кирова (Кировская область, Россия) в раннеосенний период. Отбирали зрелые листья, с ненарушенной структурой. Доставленные в лабораторию образцы промывали дистиллированной водой и сушили при комнатной температуре (20 ± 2 °C) без доступа света.

Испытание растительного сырья включало определение содержания тяжёлых металлов (Pb, Cd, Fe, Mn, Cu, Zn) методом атомно-абсорбционной спектроскопии и общей золы гравиметрическим методом (ГОСТ 30178-96 и ОФС.1.2.2.2.0013 ГФ РФ XV издание). Пробоподготовка сырья к анализу включала деструкцию органической основы пробы методом сухой минерализации с последующим растворением остатка в растворе азотной кислоты (1%). Для проведения испытаний листья измельчали в лабораторной мельнице до размера частиц 1 мм (ситовый анализ).

Из листьев готовили водные извлечения по следующей методике: точную навеску измельчённого растительного сырья массой 10,00 г помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 см³ и добавляли 50 см³ дистиллированной воды. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на

водяной бане при температуре 50 °С в течение 90 мин. По истечении времени водное извлечение охлаждали до комнатной температуры (20±2 °С) и центрифугировали (5000 об./мин, 20 мин). Надосадочную жидкость переносили в мерную колбу вместимостью 250 см³ и довели дистиллированной водой до метки.

Определение содержания полифенолов в водном извлечении проводили спектрофотометрическим методом на спектрофотометре марки ПЭ 5300ВИ (ООО «Экротхим», Россия) в стеклянных кюветках с толщиной оптического слоя 1 см. Согласно ГОСТ 55488-2013 в качестве стандарта использовали галловую кислоту. Определение содержания дубильных веществ в пересчёте на танин проводили методом перманганатометрии. Стандартизацию раствора перманганата калия осуществляли по кверцетину.

Водное извлечение из листьев использовали для приготовления плёнообразующих растворов, в состав которых входила полимерная матрица – поливиниловый спирт (ПВС) (PVA 098-15(G)) (6%) и пищевой желатин марки П-11 (0,5%); пластификатор – глицерин (ГОСТ 6259-75) (0,4%), антисептик – раствор коллоидного серебра 200 мг/дм³ (1%).

Выбор ПВС в качестве полимерной основы был связан с его биологической инертностью, растворимостью в водной фазе, биодеградируемостью [10]. Включение желатина в состав плёнообразующих растворов было обусловлено его адгезией [11] и гелеобразующей способностью [12], гемостатическим и репаративным действием [13]. Выбор коллоидного серебра в качестве антисептика был обусловлен его антибактериальным действием, в том числе в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей грибковых инфекций [14–16].

Точные навески ПВС, желатина, глицерина диспергировали при перемешивании с дистиллированной водой (контроль) или водным извлечением из листьев аронии черноплодной (опыт) на водяной бане (45 °С). После полного растворения ПВС и желатина в раствор вводили коллоидное серебро.

Для исследования плёнообразующей способности вязкие растворы гомогенизировали на водяной бане (45 °С) до удаления пузырьков воздуха. Полученные растворы отливали в формы размером 4,0×4,0 см по 3,5 г. Высохшие при комнатной температуре ФП кондиционировали в эксикаторе в течение 72 ч перед испытанием паропроницаемости (ГОСТ 7730-89, ГОСТ 21472-81), водопо-

глощения (ГОСТ 20869-75) и растворимости в воде [11, 17]. Для анализа использовали образцы ФП с ненарушенной структурой.

Исследование регенераторного потенциала ФП проводили на экспериментальной модели кожной раны, воспроизводимой на лабораторных животных (белые беспородные крысы).

Все манипуляции, производимые над лабораторными животными, выполнены с разрешения этического комитета [18]. Крысы в течение эксперимента содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде.

Раневую модель производили под эфирным наркозом после предварительной депиляции и обработки антисептиком (70%-ый раствор этилового спирта) межлопаточной области крыс. Моделирование линейной раны длиной 10±2 мм осуществляли путём рассечения кожных покровов по паравертебральной линии лезвием скальпеля.

Животных делили на 3 группы: К – контрольная (без лечения); ЭП – с лечением экспериментальной ФП; СП – с лечением препаратом сравнения «Спецпласт». Количество животных в каждой группе составляло 5 особей, при этом группы выводились из эксперимента по графику на 5, 7, 10 сут. Выбор «Спецпласта» в качестве образца сравнения был обусловлен принципиальной схожестью механизма образования плёнки, а также наличием в составе фитокомпонентов регенераторного и антисептического действия [19].

На операционную рану наносили экспериментальный препарат, имеющий в исходном состоянии гелеобразную форму, при дальнейшем испарении растворителя отмечалось формирование тонкого слоя ФП в результате полимеризации. Препараты наносили на всю площадь повреждения кожи тонким слоем без укрытия раны перевязочным материалом. Длительность обработки ран препаратами составила 10 сут.

Репарацию линейных ран оценивали визуально (наличие воспалительных изменений, нагноения, расчёсов) с фотофиксацией по суткам. Для объективной оценки заживления ран измеряли их длину линейкой в динамике. На первые (контроль патологии, фоновые показатели), пятые, седьмые и десятые сутки осуществляли вывод животных из эксперимента путём передозировки эфирного наркоза. При этом производили аутопсию материала для дальнейшей гистологической оценки.

Статистическую обработку результатов измерений проводили согласно ГОСТ Р 8.736-2011. Данные выражали как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Исследование лекарственного потенциала нефармакопейного растительного сырья актуально в рамках разработки натуральных препаратов. Многие растения содержат в своём составе БАВ. Однако для обеспечения эффективности и безопасности их использования необходимо учитывать возможное содержание тяжёлых металлов.

Согласно ОФС.1.5.3.0009 содержание свинца и кадмия в лекарственном растительном сырье не должно превышать ПДК (6,0 и 1,0 мг/кг соответственно). Содержание железа, марганца, меди и цинка не нормируется.

Анализ содержания свинца и кадмия в листьях аронии черноплодной не выявил превышения ПДК. Содержание железа составило $64,4 \pm 3,2$; марганца – 158 ± 8 ; меди – $4,00 \pm 0,20$; цинка – $53,0 \pm 3,2$ мг/кг.

Общая зола, наряду с тяжёлыми металлами, также является важным показателем качества растительного сырья. Она определяется содержанием неорганических веществ в его составе. Для фармакопейного растительного сырья содержание общей золы варьируется в широком диапазоне. При этом нежелательна как высокая (указывает на загрязнение), так и низкая его зольность (приводит к снижению эффективности). Согласно полученным данным содержание общей золы, полученной при озолении листьев аронии черноплодной, составило $9,2 \pm 0,4\%$, что сопоставимо с показателями для листьев травянистых растений [20].

Особый интерес для потенциала включения листьев аронии черноплодной в состав ФП представляли БАВ, обладающие потенциалом антиоксидантного действия. Среди них полифенолы, включающие широкий спектр биоактивных соединений. Благодаря особой молекулярной структуре полифенолы могут сочетаться с белками, ионами металлов, полимерами и нуклеиновыми кислотами, обеспечивая более эффективные стратегии доставки лекарств [21]. Наиболее целесообразным способом извлечения БАВ из растительного сырья является экстракция [4]. В качестве экстрагентов используют воду, спирты, водно-спиртовые смеси, масла. Экстрагирование полифенолов водой является одним из наиболее

распространённых методов их извлечения из растительного сырья [22]. Это связано с хорошей растворимостью полифенолов в воде [23]. Кроме того, по сравнению с органическими растворителями, вода не оказывает токсического воздействия на живые организмы [24], а водные экстракты наиболее дерматологически приемлемы [3].

При исследовании водной вытяжки из листьев аронии черноплодной была установлена концентрация полифенолов – $7,4 \pm 0,7$ и дубильных веществ – $4,6 \pm 0,5$ мг/см³. Наличие в составе водного извлечения из листьев аронии черноплодной веществ с антиоксидантными свойствами позволило рассматривать его в качестве лекарственной основы ФП [25, 26].

Определение паропроницаемости ФП является важным параметром оценки её качества при разработке. От паропроницаемости зависит газообмен раневой поверхности с окружающей средой, что важно для оптимизации регенеративных процессов в тканях и предотвращения мацерации прираневой зоны [27, 28]. Высокая паропроницаемость может способствовать высыханию плёнки, окислению входящих в её состав биоактивных компонентов; низкая паропроницаемость – способствовать накоплению раневого отделяемого и бактериальному обсеменению, препятствовать высвобождению лекарственных веществ из плёнки [29]. Согласно полученным данным паропроницаемость ФП составила 734 ± 70 г/м², что на 47% выше, чем у контрольного образца плёнки (499 ± 38 г/м²).

Исследование водопоглодительной способности ФП проводили с целью характеристики её диффузионных возможностей и способности впитывать раневое отделяемое. Набухаемость (выше 400%) свидетельствует о гидрофильности и способности плёнок при нанесении на очаг поражения сохранять структурную целостность, обеспечивая влажность раневой поверхности [10, 30, 31].

Согласно полученным данным, водопоглощение ФП было выше, чем у контрольного образца и к концу срока наблюдений (60 мин) составляло 404% (рис. 1).

Растворимость ФП исследовали с целью определения возможности высвобождения из неё БАВ. Было установлено, что в течение 24 ч происходит растворение ФП на 78%. У контрольного образца растворимость была ниже на 14%.

Следующий этап исследований, связанный с оценкой регенераторного потенциала,

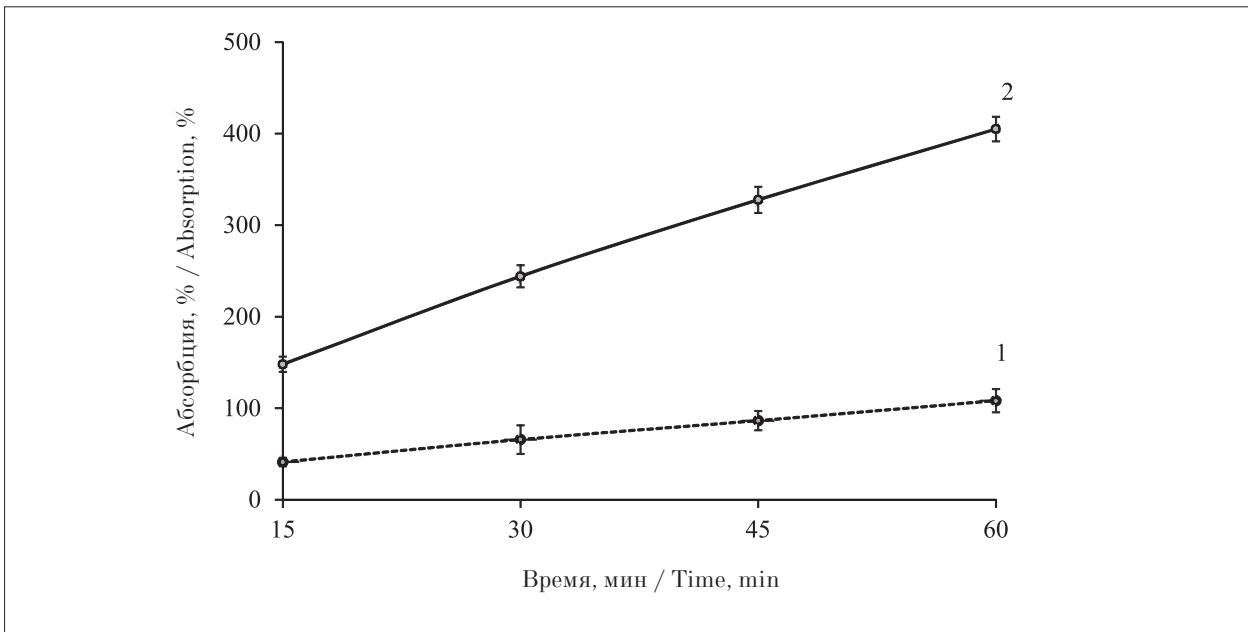


Рис. 1. Динамика водопоглотительной способности контрольной плёнки (1) и фитоплёнки (2)
Fig. 1. Water absorption dynamics of the control film (1) and phytofilm (2)

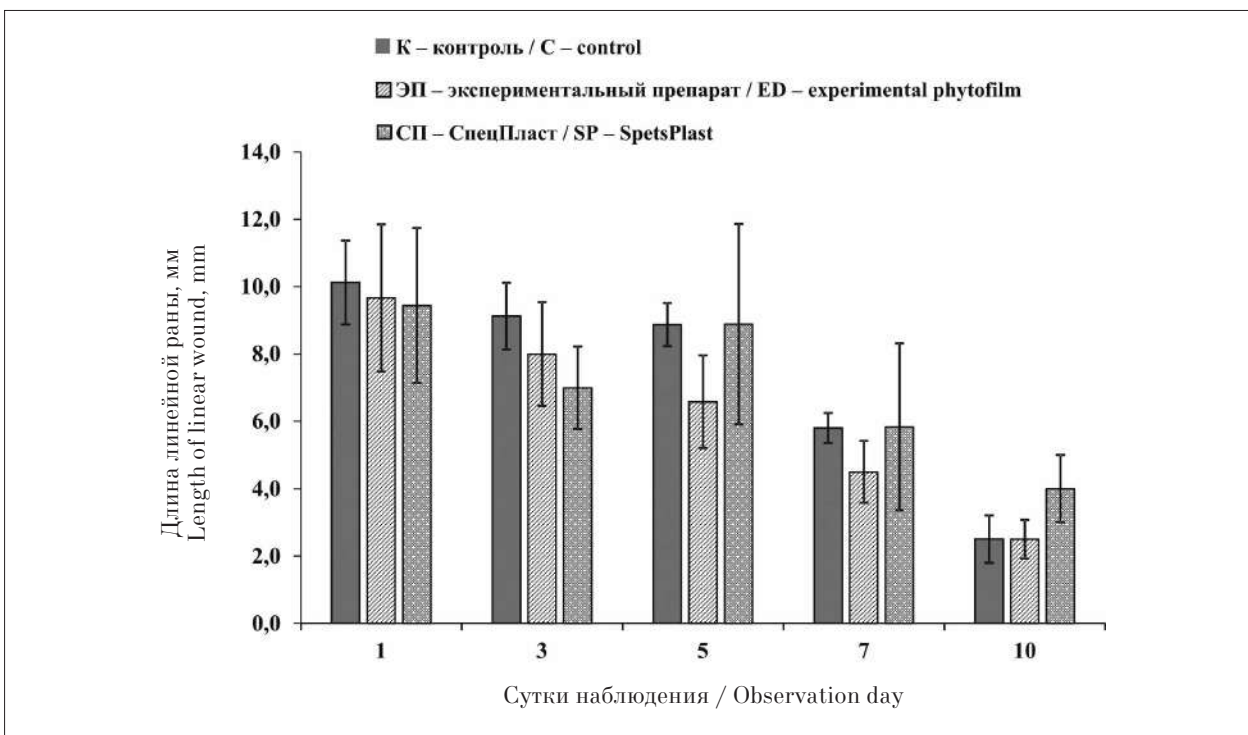


Рис. 2. Динамика уменьшения длины раны в группах экспериментальных животных
Fig. 2. Dynamics of wound length reduction in groups of experimental animals

проводили на экспериментальной модели кожной раны. После проведённого наркоза и выполнения раневой модели все животные вернулись к обычному состоянию, случаев гибели не было. Поведенческие реакции были характерны для данного вида, без отклонений.

На первые сутки эксперимента у всех групп отмечалась сходная клиническая картина: постепенное развитие отёка ткани в области раны и гиперемия. К третьим суткам у крыс группы ЭП и СП наблюдалась более выраженная динамика уменьшения длины раны, чем в контроле. К пятым суткам данная тенденция сохранялась

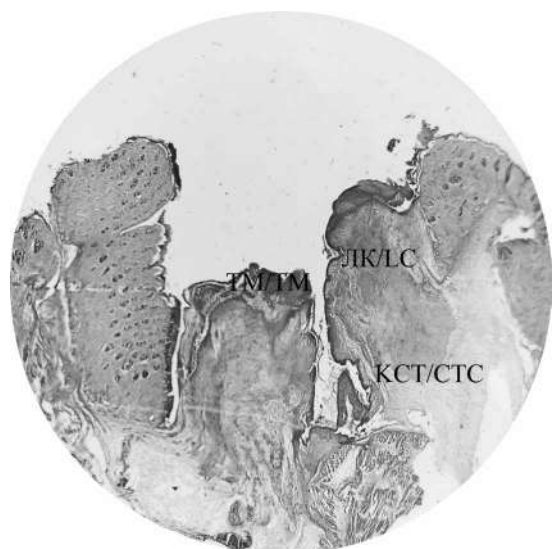


Рис. 3. Поперечный срез линейной раны у животных группы контроля на 1 сут (ТМ – тромботические массы, КСТ – клетки соединительной ткани, ЛК – лейкоцитарные клетки). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 20$
Fig. 3. A cross-section of the linear wound in animals of the control group at 1st day (ТМ – thrombotic masses, СТС – connective tissue cells, LC – leukocytes). Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$

только в группе ЭП (на 30%) с достоверной разницей с группой К. В группе СП на данном сроке наблюдений у особей отмечали отрицательную динамику, вследствие выраженных расчёсов ран, что может указывать на местно-раздражающее действие препарата сравнения в случае применения более четырёх суток. На седьмые сутки у крыс с экспериментальной ФП сохранялась положительная динамика (сокращение длины раны идёт на 25% быстрее, чем в контроле), в группе СП явления расчёсов уменьшились. К десятым суткам достоверных различий между группами экспериментальных животных не отмечалось (рис. 2).

Гистологическая картина препаратов, взятых на ранних сроках, у животных группы контроля показывает выраженный дефект эпидермиса с захватом базального слоя и базальной мембраны, явления массивной инфильтрации области раны лейкоцитарными и соединительнотканными элементами. На поверхности раны наблюдаются тромботические массы (рис. 3).

К пятым и седьмым суткам в контроле (рис. 4а, см. цв. вкладку IV) и экспериментальной группе ЭП (рис. 4б, см. цв. вкладку IV) количество лейкоцитарных клеток, элементов соединительной ткани и отёк уменьшились, наблюдается формирование эпителия; в груп-

пе животных СП фиксируемые гистологические изменения без существенной динамики (рис. 4с, см. цв. вкладку IV).

К десятым суткам в группе сравнения с применением препарата «Спецпласт» у ряда животных отмечаются процессы избыточного формирования соединительнотканых структур (рис. 4d, см. цв. вкладку IV), предположительно вследствие нанесения самоповреждения ран (расчёсы); гистологическая картина у животных контрольной группы (рис. 4е, см. цв. вкладку IV) и с использованием экспериментальной ФП (рис. 4f, см. цв. вкладку IV) близка к нормальному строению кожи, соединительнотканые изменения минимальны, чётко выражена закладка придатков кожи (волосяные фолликулы).

Заключение

На основе количественного анализа БАВ доказано, что высушенные листья *A. melanocarpa* могут выступать в качестве потенциального сырья для применения в парафармацевтических ФП, разработка может стать вариантом выбора при лечении поверхностных ран и альтернативой имеющихся на рынке препаратов. Научно-исследовательская работа имеет экологическую значимость, поскольку промышленное производство синтетических аналогов может оказывать негативное воздействие на окружающую среду. Регенераторный потенциал парафармацевтической ФП на основе комплекса биологически активных веществ из *A. melanocarpa* доказан в экспериментальной модели кожной раны на беспородных белых крысах. Несмотря на то, что разработанная ФП относится к категории БАДов, при введении в рецептуру компонентов из фармреестра, имеющих регистрационное удостоверение, она может перейти в категорию лекарственных средств, после прохождения доклинических и клинических испытаний.

Таким образом, использование в качестве источника веществ с противовоспалительным и ранозаживляющим действием нефармакопейного растительного сырья – листьев *A. melanocarpa* может стать перспективным направлением в развитии экологически безопасных лекарственных средств, не обладающих побочными эффектами.

Работа выполнена в рамках финансирования по программе «Университетский научный грант» ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава

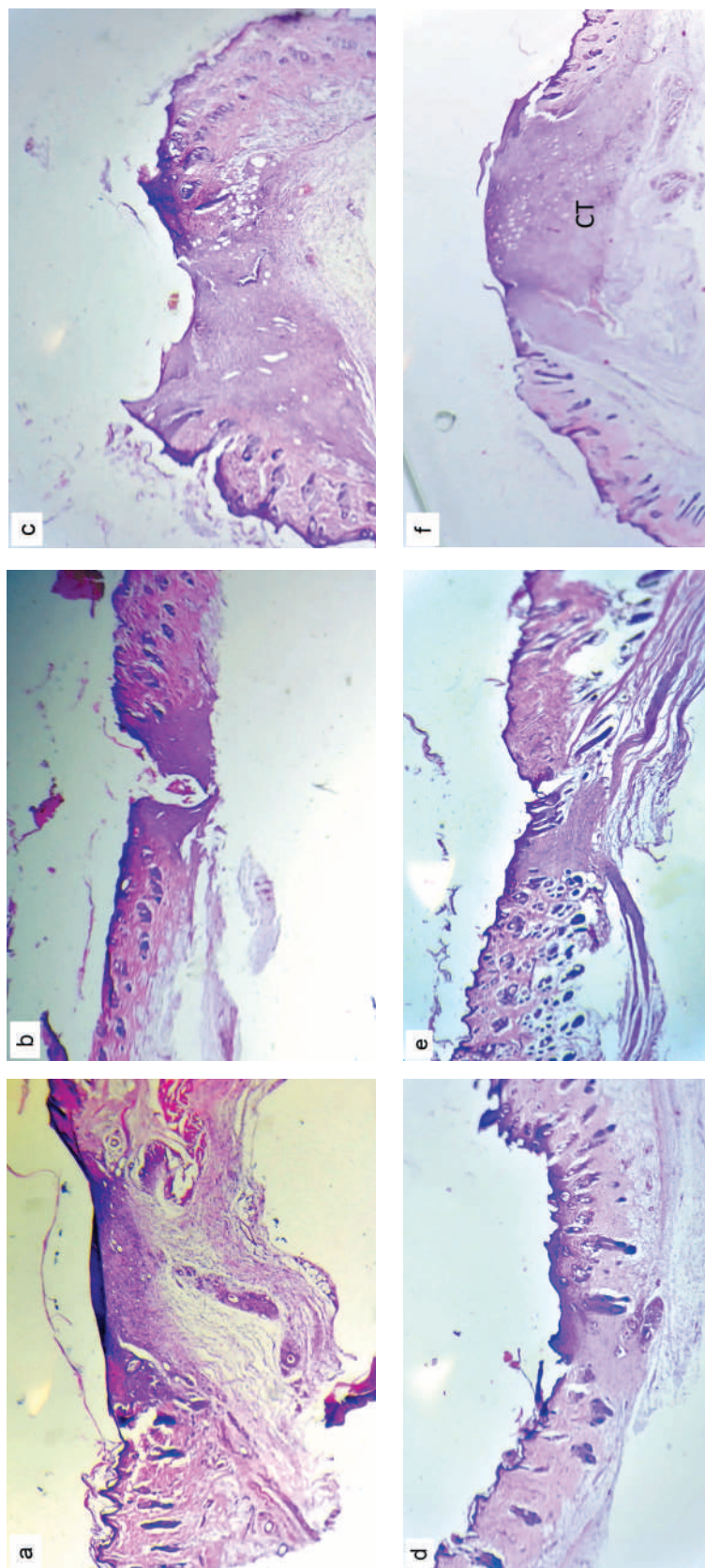


Рис. 4. Поперечный срез линейной раны у животных групп контроля, ЭП, СП на 5 (а, б, с – соответственно) и 10 сут (d, e, f – соответственно).
СТ – соединительная ткань. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 20$
Fig. 4. A cross-section of the linear wound in animals of control, experimental (with phytofilm treatment) and comparison (with SpetsPlast treatment) groups at 5 days (a, b, c – respectively) and 10 days (d, e, f – respectively). СТ – connective tissue.
Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$

России (утверждена решением Учёного совета, протокол № 11 от 23.12.2022 г.).

Литература

- Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор) // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. № 3. С. 4–37. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-4-37
- Джатдоева Д.Т. Комплексная оценка применения лекарственных растений в современной медицине в зависимости от биоорганических процессов // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2022. № 9. С. 113–117.
- Noor F., Tahir U I Qamar M., Ashfaq U.A., Albutti A., Alwashmi A.S.S., Aljasir M.A. Network pharmacology approach for medicinal plants: review and assessment // Pharmaceuticals. 2022. V. 15. No. 5. Article No. 572. doi: 10.3390/ph15050572
- Пугачева О.В., Свиридова О.Л., Брежнева Т.А., Сливкин А.И. Валидация методики количественного определения дубильных веществ в листьях рябины черноплодной // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. 2022. № 1. С. 98–104.
- Platonova E.Y., Shaposhnikov M.V., Lee H.Y., Lee J.H., Min K.J., Moskalev A. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) extracts in terms of geroprotector criteria // Trends in Food Science & Technology. 2021. V. 114. P. 570–584. doi: 10.1016/j.tifs.2021.06.020
- Jurendić T., Ščetar M. *Aronia melanocarpa* products and by-products for health and nutrition: a review // Antioxidants. 2021. V. 10. No. 7. Article No. 1052. doi: 10.3390/antiox10071052
- Кищенко В.М., Верниковский В.В., Привалов И.М., Шевченко А.М. Плёнки в Российской косметологии и медицине: история развития, классификация, технология // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. № 2. С. 124–132. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-124-132
- Прожерина Ю. Фармацевтические отходы как новая экологическая проблема // Ремедиум. 2017. № 11. С. 14–19. doi: 10.21518/1564-5936-2017-11-14-19
- Osi B., Khoder M., Al-Kinani A.A., Alany R.G. Pharmaceutical, biomedical and ophthalmic applications of biodegradable polymers (BDPs): literature and patent review // Pharmaceutical Development and Technology. 2022. V. 27. No. 3. P. 341–344. doi: 10.1080/10837450.2022.2055063
- Saraiva M.M., Campelo M.D.S., Camara Neto J.F., Lima A.B.N., Silva G.A., Dias A.T.F.F., Ricardo N.M.P.S., Kaplan D.L., Ribeiro M.E.N.P. Alginate/polyvinyl alcohol films for wound healing: Advantages and challenges // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2023. V. 111. No. 1. P. 220–233. doi: 10.1002/jbm.b.35146
- Antosik A.K., Miądlicki P., Wilpizewska K., Markowska-Szczupak A., Koren Z.C., Wróblewska A. Polysaccharide films modified by compounds of natural origin and silver having potential medical applications // Cellulose. 2021. V. 28. No. 11. P. 7257–7271. doi: 10.1007/s10570-021-04008-0
- Mushtaq F., Raza Z.A., Batool S.R., Zahid M., Onder O.C., Rafique A., Nazeer M.A. Preparation, properties, and applications of gelatin-based hydrogels (GHs) in the environmental, technological, and biomedical sectors // International Journal of Biological Macromolecules. 2022. V. 218. P. 601–633. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.168
- Derkach S.R., Voron'ko N.G., Kuchina Y.A., Kolutova D.S., Gordeeva A.M., Faizullin D.A., Gusev Y.A., Zuev Y.F., Makshakova O.N. Molecular structure and properties of κ-carrageenan-gelatin gels // Carbohydrate Polymers. 2018. V. 197. P. 66–74. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.05.063
- Люст Е.Н., Ендальцева О.С. Сравнительное изучение стабильности некоторых препаратов коллоидного серебра промышленного производства // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24. № 3. С. 13–19. doi: 10.29296/25877313-2021-03-02
- Belyaev A., Kuts E., Shabalin V. Assessing the performance of units for the synthesis of oligodynamic solutions for water treatment // Architecture and Engineering. 2022. V. 7. No. 2. P. 54–65. doi: 10.23968/2500-0055-2022-7-2-54-65
- Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Русанова Е.В. Сравнительная характеристика антибактериального действия препаратов серебра и наносеребра *in vitro* // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 2. С. 221–226. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-221-226
- Широкова Е.С., Товстик Е.В., Фокина А.И. Плёночные материалы на основе желатина, содержащие растительные экстракты // Теоретическая и прикладная экология. 2023. № 3. С. 129–139. doi: 10.25750/1995-4301-2023-3-129-139
- Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических) исследований» [Электронный ресурс] <https://www.alta.ru/> (Дата обращения: 07.02.2024).
- Гель-плёнка для кожи СПЕЦГЕЛЬ СПЕЦ-ПЛАСТ®, TRAUMOMAZ® [Электронный ресурс] <https://spetzma.ru/products/gel-plyonka-dlya-kozhi-speczgel-speczplast-travmomaz/> (Дата обращения: 31.01.2024).
- Седельникова Л.Л., Цандекова О.Л. К специфике содержания зольности и некоторых биогенных элементов (N, S, P) в листьях травянистых растений в условиях города Искитима Новосибирской облас-

ти // Химия растительного сырья. 2021. № 1. С. 213–218. doi: 10.14258/jcrpm.2021018413

21. Chen Z., Farag M.A., Zhong Z., Zhang C., Yang Y., Wang S., Wang Y. Multifaceted role of phyto-derived polyphenols in nanodrug delivery systems // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021. V. 176. Article No. 113870. doi: 10.1016/j.addr.2021.113870

22. Hu Y., Yan B., Chen Z.S., Wang L., Tang W., Huang C. Recent technologies for the extraction and separation of polyphenols in different plants: a review // *Journal of Renewable Materials*. 2022. V. 10. No. 6. P. 1471–1490. doi: 10.32604/jrm.2022.018811

23. Gisbert M., Barcala M., Rosell C.M., Sineiro J., Moreira R. Aqueous extracts characteristics obtained by ultrasound-assisted extraction from *Ascophyllum nodosum* seaweeds: effect of operation conditions // *Journal of Applied Phycology*. 2021. V. 33. P. 3297–3308. doi: 10.1007/s10811-021-02546-5

24. Abubakar A.R., Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes // *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences*. 2020. V. 12. No. 1. P. 1–10. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_175_19

25. Staszowska-Karkut M., Materska M. Phenolic composition, mineral content, and beneficial bioactivities of leaf extracts from black currant (*Ribes nigrum* L.), raspberry (*Rubus idaeus*), and aronia (*Aronia melanocarpa*) // *Nutrients*. 2020. V. 12. No. 2. Article No. 463. doi: 10.3390/nu12020463

26. Negreanu-Pirjol B.S., Oprea O.C., Negreanu-Pirjol T., Roncea F.N., Prelipcean A.M., Craciunescu O., Iosageanu A., Artem V., Ranca A., Motelica L., Lepadatu A.C., Cosma M., Popoviciu D.R. Health benefits of antioxidant bioactive compounds in the fruits and leaves of *Lonicera caerulea* L. and *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot // *Antioxidants*. 2023. V. 12. No. 4. Article No. 951. doi: 10.3390/antiox12040951

27. Borbolla-Jiménez F.V., Peña-Corona S.I., Farah S.J., Jiménez-Valdés M.T., Pineda-Pérez E., Romero-Montero A., Del Prado-Audelo M.L., Bernal-Chávez S.A., Magaña J.J., Leyva-Gómez G. Films for wound healing fabricated using a solvent casting technique // *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. No. 7. Article No. 1914. doi: 10.3390/pharmaceutics15071914

28. Ковязина Н.А. Изучение физико-химических свойств плёнок лекарственных Секстафар® // *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармацевция*. 2022. № 1. С. 78–84.

29. Chen X., Wang X., Wang S., Zhang X., Yu J., Wang C. Mussel-inspired polydopamine-assisted bromelain immobilization onto electrospun fibrous membrane for potential application as wound dressing // *Materials Science and Engineering: C*. 2020. V. 110. Article No. 110624. doi: 10.1016/j.msec.2019.110624

30. Dutta J., Devi N. Preparation, optimization, and characterization of chitosan-sepiolite nanocomposite films for wound healing // *International Journal of Biological*

Macromolecules. 2021. V. 186. P. 244–254. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.07.020

31. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации плёнок лекарственных // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 2. С. 420.

References

1. Evseeva S.B., Sysuev B.B. Plant raw material extracts as components of cosmetic products and formulations for topical administration: the product range, the production characteristics (review) // *Pharmacy & Pharmacology*. 2016. V. 4. No. 3. P. 4–37 (in Russian). doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-4-37

2. Dzhatdоеva D.T. Integrated assessment of the use of medicinal plants in modern medicine depending on bio-organical processes // *Vestnik of Kursk State Agricultural Academy*. 2022. No. 9. P. 113–117 (in Russian).

3. Noor F., Tahir Ul Qamar M., Ashfaq U.A., Albutti A., Alwashmi A.S.S., Aljasir M.A. Network pharmacology approach for medicinal plants: review and assessment // *Pharmaceutics*. 2022. V. 15. No. 5. Article No. 572. doi: 10.3390/ph15050572

4. Pugacheva O.V., Sviridova O.L., Brezhneva T.A., Slivkin A.I. Validation of a method for the quantification of tannins in black chokeberry leaves // *Proceedings of VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2022. No. 1. P. 98–104 (in Russian).

5. Platonova E.Y., Shaposhnikov M.V., Lee H.Y., Lee J.H., Min K.J., Moskalev A. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) extracts in terms of geroprotector criteria // *Trends in Food Science & Technology*. 2021. V. 114. P. 570–584. doi: 10.1016/j.tifs.2021.06.020

6. Jurendić T., Ščetar M. *Aronia melanocarpa* products and by-products for health and nutrition: a review // *Antioxidants*. 2021. V. 10. No. 7. Article No. 1052. doi: 10.3390/antiox10071052

7. Kishchenko V.M., Vernikovskiy V.V., Privalov I.M., Shevchenko A.M. Films in Russian medicine and cosmetology: development history, classification, technology // *Pharmacy & Pharmacology*. V. 8. No. 2. P. 124–132 (in Russian). doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-124-132

8. Prozherina J. Pharmaceutical waste as a new environmental issue // *Remedium*. 2017. No. 11. P. 14–19 (in Russian). doi: 10.21518/1561-5936-2017-11-14-19

9. Osi B., Khoder M., Al-Kinani A.A., Alany R.G. Pharmaceutical, biomedical and ophthalmic applications of biodegradable polymers (BDPs): literature and patent review // *Pharmaceutical Development and Technology*. 2022. V. 27. No. 3. P. 341–344. doi: 10.1080/10837450.2022.2055063

10. Saraiva M.M., Campelo M.D.S., Camara Neto J.F., Lima A.B.N., Silva G.A., Dias A.T.F.F., Ricardo N.M.P.S., Kaplan D.L., Ribeiro M.E.N.P. Alginate/polyvinyl alcohol

films for wound healing: Advantages and challenges // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2023. V. 111. No. 1. P. 220–224. doi: 10.1002/jbm.b.35146

11. Antosik A.K., Miądlicki P., Wilpiszewska K., Markowska-Szczupak A., Koren Z.C., Wróblewska A. Polysaccharide films modified by compounds of natural origin and silver having potential medical applications // Cellulose. 2021. V. 28. No. 11. P. 7257–7271. doi: 10.1007/s10570-021-04008-0

12. Mushtaq F., Raza Z.A., Batool S.R., Zahid M., Onder O.C., Rafique A., Nazeer M.A. Preparation, properties, and applications of gelatin-based hydrogels (GHs) in the environmental, technological, and biomedical sectors // International Journal of Biological Macromolecules. 2022. V. 218. P. 601–633. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.168

13. Derkach S.R., Voron'ko N.G., Kuchina Y.A., Kolotova D.S., Gordeeva A.M., Faizullin D.A., Gusev Y.A., Zuev Y.F., Makshakova O.N. Molecular structure and properties of κ-carrageenan-gelatin gels // Carbohydrate Polymers. 2018. V. 197. P. 66–74. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.05.063

14. Lust E.N., Endoltseva O.S. Comparative study of the stability of some colloidal silver preparations of industrial production // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. V. 24. No. 3. P. 13–19 (in Russian). doi: 10.29296/25877313-2021-03-02

15. Belyaev A., Kuts E., Shabalin V. Assessing the performance of units for the synthesis of oligodynamic solutions for water treatment // Architecture and Engineering. 2022. V. 7. No. 2. P. 54–65. doi: 10.23968/2500-0055-2022-7-2-54-65

16. Petritskaya E.N., Rogatkin D.A., Rusanova E.V. Comparative characteristics of antibacterial effect of silver and nanosilver *in vitro* // Almanac of Clinical Medicine. 2016. V. 44. No. 2. P. 221–226 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-221-226

17. Shirokova E.S., Tovstik E.V., Fokina A.I. Gelatin films containing plant extracts // Theoretical and Applied Ecology. 2023. No. 3. P. 129–139 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2023-3-129-139

18. Recommendation of the EEC Board dated 11/14/2023 No. 33 “On Guidelines for working with laboratory (experimental) animals during Preclinical (non-clinical) studies” [Internet resource] <https://www.alt.ru/> (Accessed: 02.07.2024) (in Russian).

19. Spetzmaz – Gel-film for skin SPECIAL GEL SPETZPLAST®, TRAVMOMAZ® [Internet resource] <https://spetzmaz.ru/products/gel-plyonka-dlya-kozhispeczgel-speczplast-travmomaz/> (Accessed: 31.01.2024) (in Russian).

20. Sedelnikova L.L., Tsandekova O.L. The specific content and ash content of some biogenic elements (N, S, P) in leaves of herbaceous plants in the city of Iskitim of the Novosibirsk region // Chemistry of Plant Raw Material. 2021. No. 1. P. 213–218 (in Russian). doi: 10.14258/jcprm.2021018413

21. Chen Z., Farag M.A., Zhong Z., Zhang C., Yang Y., Wang S., Wang Y. Multifaceted role of phyto-derived polyphenols in nanodrug delivery systems // Advanced Drug Delivery Reviews. 2021. V. 176. Article No. 113870. doi: 10.1016/j.addr.2021.113870

22. Hu Y., Yan B., Chen Z.S., Wang L., Tang W., Huang C. Recent technologies for the extraction and separation of polyphenols in different plants: a review // Journal of Renewable Materials. 2022. V. 10. No. 6. P. 1471–1490. doi: 10.32604/jrm.2022.018811

23. Gisbert M., Barcala M., Rosell C.M., Sineiro J., Moreira R. Aqueous extracts characteristics obtained by ultrasound-assisted extraction from *Ascophyllum nodosum* seaweeds: effect of operation conditions // Journal of Applied Phycology. 2021. V. 33. P. 3297–3308. doi: 10.1007/s10811-021-02546-5

24. Abubakar A.R., Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes // Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences. 2020. V. 12. No. 1. P. 1–10. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_175_19

25. Staszowska-Karkut M., Materska M. Phenolic composition, mineral content, and beneficial bioactivities of leaf extracts from black currant (*Ribes nigrum* L.), raspberry (*Rubus idaeus*), and aronia (*Aronia melanocarpa*) // Nutrients. 2020. V. 12. No. 2. Article No. 463. doi: 10.3390/nu12020463

26. Negreanu-Pirjol B.S., Oprea O.C., Negreanu-Pirjol T., Roncea F.N., Prelipcean A.M., Craciunescu O., Iosageanu A., Artem V., Ranca A., Motelica L., Lepadatu A.C., Cosma M., Popoviciu D.R. Health benefits of antioxidant bioactive compounds in the fruits and leaves of *Lonicera caerulea* L. and *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot // Antioxidants. 2023. V. 12. No. 4. Article No. 951. doi: 10.3390/antiox12040951

27. Borbolla-Jiménez F.V., Peña-Corona S.I., Farah S.J., Jiménez-Valdés M.T., Pineda-Pérez E., Romero-Montero A., Del Prado-Audelo M.L., Bernal-Chávez S.A., Magaña J.J., Leyva-Gómez G. Films for wound healing fabricated using a solvent casting technique // Pharmaceutics. 2023. V. 15. No. 7. Article No. 1914. doi: 10.3390/pharmaceutics15071914

28. Kovyazina N.A. Investigation of the physical and chemical properties of the drug Sekstafag® films // Proceedings of VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2022. No. 1. P. 78–84 (in Russian).

29. Chen X., Wang X., Wang S., Zhang X., Yu J., Wang C. Mussel-inspired polydopamine-assisted bromelain immobilization onto electrospun fibrous membrane for potential application as wound dressing // Materials Science and Engineering: C. 2020. V. 110. Article No. 110624. doi: 10.1016/j.msec.2019.110624

30. Dutta J., Devi N. Preparation, optimization, and characterization of chitosan-sepiolite nanocomposite films for wound healing // International Journal of Biological Macromolecules. 2021. V. 186. P. 244–254. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.07.020

31. Golovanenko A.L., Smirnova M.M., Alexeeva I.V., Blinova O.A. Main approaches to the standardization of medicinal films // Modern Problems of Science and Education. 2012. No. 2. P. 420 (in Russian).