












DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-5

УДК 616.5-089

## Ранозаживляющее действие металлоорганического комплекса цинка на модели плоскостной кожной раны у крыс

С.А. Лебедева<sup>1</sup> , П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)<sup>2</sup> , С.И. Мельник<sup>1</sup> ,  
С.В. Козин<sup>1</sup> , Т.А. Демура<sup>1</sup> , Я.Р. Аршинов<sup>1</sup> , М.В. Свистакова<sup>1</sup> ,  
Е.М. Григорьевских<sup>1</sup> , П.А. Галенко-Ярошевский<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»,

ул. Трубецкая, д. 8, г. Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская центральная районная больница»,

ул. 302-й Дивизии, д. 24, ст. Ленинградская, 353740, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»,

ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Российская Федерация

Автор для переписки: С.А. Лебедева ([lebedeva502@yandex.ru](mailto:lebedeva502@yandex.ru))

### Резюме










**Актуальность:** Сложный и динамичный процесс ранозаживления включает стадии воспаления, пролиферации и созревания соединительной ткани рубца. На каждом из этапов ремоделирования раны цинк как эссенциальный микроэлемент играет важную физиологическую роль. Цинк увеличивает миграцию и пролиферацию кератиноцитов, участвует в реэпителизации эпидермиса, обладает противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антимикробным действием. **Цель исследования:** Сравнительное изучение влияния комплекса цинка производного N-изопропенилимидазола под шифром Пилим-1 на течение раневого неинфицированного процесса при моделировании плоскостной кожной раны у крыс. **Материалы и методы:** Изучен 1% гель Пилим-1 на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы. В качестве референтного препарата был выбран метилурацил (10% мазь для местного применения). Модель «плоскостной кожной раны» воспроизводили на 24 наркотизированных аутобредных половозрелых белых крысах-самцах. Степень заживления оценивали в течение 28 суток весовым методом по изменению площади раны. Для гистологического анализа раневые биоптаты кожи забирали на 29 сутки после начала лечения. На гистологических срезах оценивали наличие капилляров, фибробластов, эпителиоцитов, лейкоцитов, степень выраженности грануляционной ткани и ее зрелость, наличие некроза и воспаления. **Результаты:** Установлено, что местное применение 1% геля Пилим-1 сокращает сроки заживления ран по сравнению с контрольной группой животных. У животных, получавших Пилим-1, полная регенерация раны отмечалась на 24 сутки. На 10, 21, 24, 29 сутки выявлено статистически значимое уменьшение размера раны в данной группе по сравнению с контрольной. В группе животных, получавших метилурацил, полное заживление ран наблюдалось только у 3 крыс на 29 и 24

сутки наблюдения. На гистологических срезах отмечали признаки полной эпителизации, восстановление придатков кожи, наличие зрелой грануляционной ткани. **Заключение:** Выявленное регенерирующее действие комплекса цинка представляет интерес для дальнейшего изучения с целью разработки эффективного средства, стимулирующего репаративную регенерацию ран.

**Ключевые слова:** кожа; плоскостная рана; производное N-изопропенилимидазола; ранозаживление; репаративная регенерация; цинк

**Для цитирования:** Лебедева С.А., Галенко-Ярошевский (мл.) П.А., Мельник С.И., и др. Ранозаживляющее действие металлоорганического комплекса цинка на модели плоскостной кожной раны у крыс. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):71-81. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-5

## Wound healing effect of organometallic zinc complex in the rat model of planar skin wound

Svetlana A. Lebedeva<sup>1</sup> , Pavel A. Galenko-Yaroshevsky (Jr.)<sup>2</sup> ,  
Stanislav I. Melnik<sup>1</sup> , Sergei V. Kozin<sup>1</sup> , Tatyana A. Demura<sup>1</sup> ,  
Yaroslav R. Arshinov<sup>1</sup> , Maria V. Svistakova<sup>1</sup> ,  
Ekaterina M. Grigorevskikh<sup>1</sup> , Pavel A. Galenko-Yaroshevsky<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University,  
8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Leningradskaya Central Regional Hospital,  
24 302-y Divizii St., Leningradskaya, 353740, Russia

<sup>3</sup> Kuban State Medical University,

4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Corresponding author: Svetlana A. Lebedeva (lebedeva502@yandex.ru)

### Abstract

**Background:** The complex and dynamic process of wound healing involves the stages of inflammation, proliferation and maturation of the connective tissue of the scar. Zinc, as an essential trace element, plays an important physiological role at each stage of wound remodeling. Zinc increases the migration and proliferation of keratinocytes, participates in the reepithelization of the epidermis, has anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory and antimicrobial action. **The aim of the study:** Comparative study of the effect of the zinc complex of the N-isopropenylimidazole derivative under the code name Pilim-1 on the course of wound uninfected process in modeling of planar skin wound in rats. **Materials and methods:** 1% gel of Pilim-1 sodium with carboxymethyl cellulose gel as a base has been studied. Methyluracil (10% ointment for topical application) was selected as reference preparation. A model of a "planar skin wound" was reproduced on 24 anesthetized outbred adult male white rats. The degree of healing was evaluated for 28 days by weight by checking the wound area. Wound skin biopsats were taken on day 29 after the start of treatment. On histological sections, the presence of capillaries, fibroblasts, epitheliocytes, white blood cells, the degree of severity of granulation tissue and its maturity, presence of necrosis and inflammation were evaluated. **Results:** Local application of 1% Pilim-1 gel was found to reduce the healing time of wounds compared to the control group of animals. In animals treated with Pilim-1, complete wound regeneration was noted on the 24<sup>th</sup> day. On days 10, 21, 24, 29, a statistically significant decrease in the size of the wound was

revealed in this group compared to the control group. In the group of animals treated with methyluracil, complete wound healing was observed only in 3 rats on the 29th and 24th days of observation. On histological sections, signs of complete epithelization, restoration of skin epithelialization and the presence of mature granulation tissue were noted. **Conclusion:** The identified regenerative effect of the zinc complex is of interest for further study in order to develop an effective agent that stimulates reparative regeneration of wounds.

**Keywords:** skin; planar wound; N-isopropenylimidazole derivative; wound healing; reparative regeneration; zinc

**For citation:** Lebedeva SA, Galenko-Yaroshevsky (Jr.) PA, Melnik SI, et al. Wound healing effect of organometallic zinc complex in the rat model of planar skin wound. Research Results in Biomedicine. 2022;8(1):71-81. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-5

**Введение.** Рост бытовых и производственных травм, а также ранений, полученных в ходе военных действий и бытовых конфликтов, определяет проблему лечения раневых повреждений как одну из основных в современной медицине. Поиск фармакологических средств, положительно влияющих на регенеративные и репаративные процессы в коже, особенно актуален в хирургии, экстремальной медицине, ветеринарии и косметологии.

Кожа человека содержит около 20% цинка от его общего содержания в организме. Дефицит цинка и нарушения его метаболизма являются патогенетическим звеном ряда кожных болезней. В настоящее время, кроме иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиоксидантного, антибактериального действия цинка продемонстрировано его влияние на миграцию, пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов. В многокомпонентном и динамичном механизме ранозаживления выделяют несколько фаз, в каждой из которой цинк как эссенциальный элемент играет важную биологическую роль. Цинк инициирует воспалительную фазу ранозаживления, вызывая высвобождение из альфа-гранул тромбоцитов хемокинов и цитокинов [1]. Этот микроэлемент способствует протеканию воспалительной и пролиферативной фаз процесса заживления, индуцируя более интенсивное образование и структурирование дермы [2].

Также в экспериментах *in vitro* показано, что цинк снижает активацию ядерного фактора каппа В (NF-κB) и его генов-

мишеней TNF-α и IL-1β, а также увеличивает экспрессию генов A20 и PPAR-α – белков по типу «цинковый палец», обладающих противовоспалительными свойствами [3]. NF-κB – мощный регулятор транскрипции, участвующий во множестве процессов, связанных с заживлением ран: воспаление [4], ремоделирование, пролиферация, апоптоз, клеточная адгезия и др. Известно, что цинк увеличивает количество регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), которые подавляют воспаление и способствуют реэпителизации раны [5].

В механизме ранозаживления важную роль играют многодоменные цинксодержащие металлопротеиназы (ММП) [6], которые содержат в своей структуре каталитический цинксвязывающий домен. ММП участвуют в деградации экстрацеллюлярного матрикса, миграции кератиноцитов, неоангиогенезе, пролиферации клеток, отложении коллагена и образовании фиброзной ткани. Таким образом, участие цинка в процессах дифференцировки и пролиферации, его противовоспалительная активность и мембраностабилизирующее действие позволяют предположить наличие ранозаживляющих свойств у комплексного соединения цинка с N-изопрпенилимидазолом.

**Цель исследования.** Сравнительное изучение влияния комплекса цинка производного N-изопрпенилимидазола под шифром Пилим-1 на течение раневого неинфицированного процесса при моделировании плоскостной кожной раны у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Металлокомплекс цинка под лабораторным шифром Пилим-1 [(N-изопропенилимидазол) цинкдиацетат] синтезирован в Иркутском институте химии СО РАН. LD<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении составляет 105 мг/кг.

Для исследования был приготовлен 1% гель Пилим-1 на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). Для этого смешивали 0,05 г Na-КМЦ, 0,05 г Пилим-1 и 4,90 мл воды. Na-КМЦ является оптимальным носителем для геля, так как ее растворы стойки к действию микроорганизмов, нетоксичны, физиологически инертны, устойчивы в широком интервале pH, хорошо всасываются, обладают высокой связывающей, диспергирующей, смазывающей и адгезивной способностью [7]. В качестве препарата сравнения использовали метилурацила мазь 10% для наружного применения (АО «Нижфарм», STADA, Россия).

Исследование проведено на 24 аутобредных белых крысах-самцах массой 250–370 г, доставленных из питомника лабораторных животных «КролИнфо» (Московская область, Орехово-Зуевский район). Крысы содержались в виварии в индивидуальных клетках на стандартном рационе питания при температуре 20±2°C в обычном световом режиме и относительной влажности 50–70%. Все эксперименты одобрены Локальным этическим Комитетом Сеченовского Университета и проведены с обязательным соблюдением правил Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Strasbourg, 1986), в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8].

Местное раздражающее действие Пилим-1 изучали при нанесении 1% геля на кожу и оценивали по появлению эритемы [9].

Животные случайным образом были разделены на 4 группы (n = 6): интактные (негативный контроль) – 1 группа, контроль (гидрофильная основа Na-КМЦ) – 2 группа, раны у животных 3 группы обрабатывали 1% гелем Пилим-1, 4 группы – метилурацилом.

Для воспроизведения модели плоскостных кожных ран у крыс, находящихся под наркозом, после введения комплексного наркотического средства Телазол™, выстригали шерсть и подшерсток на участке спины, недоступном для вылизывания, и вырезали кожный лоскут площадью 706,86 мм<sup>2</sup> (удаляя также подкожную жировую клетчатку) по специальному трафарету. Дефекты кожи оставляли открытыми на протяжении всего периода наблюдений. Заживление раневых повреждений у крыс оценивали, периодически снимая контуры ран на кальку и вычисляя площадь раны. Местное консервативное лечение ран проводили открытым способом (без повязки) путем нанесения исследуемых объектов на раневую поверхность один раз в день до полного заживления в течение 28 суток. Измерение ран проводили 2 раза в неделю. Среднюю массу «площади ран» определяли на аналитических весах следующим образом: в дни измерения наносили контуры ран на прозрачную пленку, а затем переносили на плотный ватман, после чего взвешивали.

Характер воспалительного процесса в каждой группе животных оценивали визуально.

По результатам проведенных исследований рассчитывали процент заживления ран по следующей формуле [10]:

$$(S - S_n) / S \cdot 100\%,$$

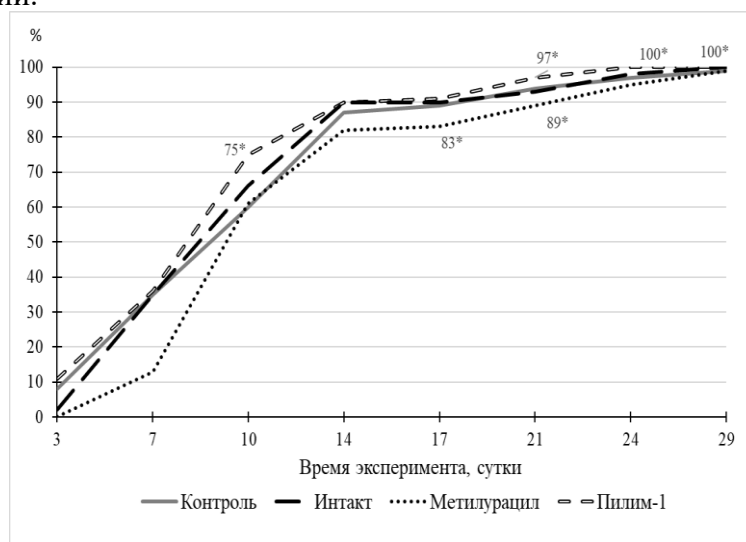
где S – исходная площадь раны; S<sub>n</sub> – площадь раны в день измерения.

Для гистологического изучения раневые биоптаты забирали на 29 сутки от начала лечения. Материал получали путем иссечения участка мягких тканей дна и прилежащего края раны. Взятые образцы сразу фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующим дегидратированием и заливкой в парафин. Затем изготавливали гистологические срезы толщиной 3–4 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. На гистологических срезах оценивали эпителизацию, степень выраженности грануляционной ткани и ее зрелость, наличие некроза и воспаления, ангиогенез, воспалительный инфильтрат, наличие фибробластов и лейкоцитов.

**Статистическая обработка.** Нормальность выборок проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Так как выборки имели близкое к нормальному распределение, значимость различий между экспериментальными группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучение местного раздражающего действия 1% геля Пилим-1 не выявило появлений эритем или других нарушений состояния кожи животных, что подтверждает безопасность его применения при накожном нанесении.

В динамике процесса заживления у интактной группы с «естественным» процессом репаративной регенерации не было выявлено значимых отличий от показателей контроля. На 29 сутки эксперимента в контрольной группе ни у одного из животных не наблюдалось полного заживления раны. У крыс, получавших Пилим-1, более значимое заживление по сравнению с контрольной группой отмечалось на 10, 21, 24, 29 сутки. Полное ранозаживление в данной группе животных выявлено на 24 сутки. У 2 животных, получавших метилурацил, полное заживление ран наблюдалось на 29 сутки и у 1 крысы на 24 сутки наблюдения (рис. 1).



Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к контрольной группе; % заживления представлен по отношению к исходной площади раны (706,86 мм<sup>2</sup>).

Рис. 1. Динамика уменьшения площади асептических плоскостных ран

Note: \* – statistically significant differences ( $p \leq 0.05$ ) in relation to the control group; % healing is presented in relation to the original wound area (706.86 mm<sup>2</sup>).

Fig. 1. Dynamics of decrease of wound area of aseptic planar wounds

Более показательными являются данные гистологического анализа, для которого было случайным образом отобрано по 3 животных из каждой группы, у которых визуально отмечались наиболее значимые признаки ранозаживления (рис. 2).

**Гистологические исследования.** В контрольном образце (К1) отмечалась грануляционная ткань с признаками зрелости, некротический детрит на поверхности, неполная эпителизация. Характерен некроз, кровоизлияния, гемосидерин в глубоких слоях, большое количество лимфоцитов с

примесью лейкоцитов (рис. 3). В образце К3 наблюдалась полная эпителизация и репарация, узелок грануляционной ткани, большое количество новообразованных сосудов и лимфоцитов, в глубоких слоях – в небольшом количестве гемосидерин. В образце К6 – признаки незрелой грануляционной ткани, большое количество клеточных элементов, множество лимфоцитов, тонкий эпителий, лимфоидная инфильтрация.

В образце кожи животного, получавшего Пилим-1 (П2), отмечалась полная эпителизация, восстановление придатков кожи,



зрелая грануляционная ткань, лимфоидная инфильтрация, одинаковая толщина эпителия в прилежащих тканях и в ране, ремоделирование. В образцах кожи животных (П3 и

П5) также наблюдались остатки грануляционной ткани, небольшой объем поражения, начальная регенерация придатков кожи, в глубоких слоях – гемосидерин.

Группа	Исходная рана	Продолжительность лечения, сутки					
		3	10	17	21	24	29
К1							
К3							
К6							
И1							
И2							
И3							
П2							
П3							
П5							
М2							
М3							
М6							

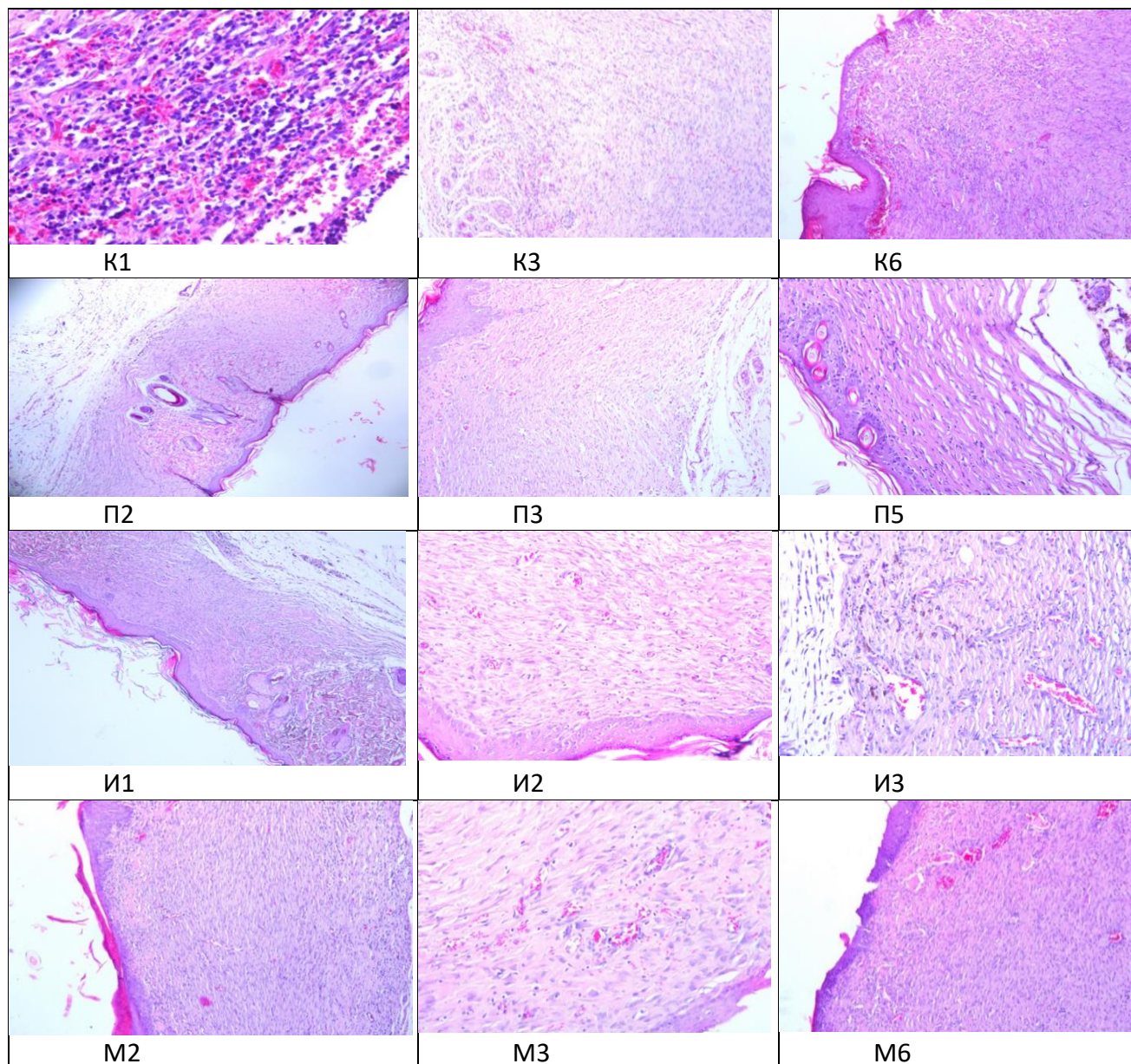
Примечание: К – контроль, И – интакт, П – Пилим-1, М – метилурацил.

Рис. 2. Динамика заживления плоскостной раны у крыс

Note: К – control, И – intact, П – Pilim-1, М – methyluracil.

Fig. 2. Planar wound healing dynamics in rats





Примечание: К – контроль, И – интакт, П – Пилим-1, М – метилурацил.

Рис. 3. Микропрепараты кожи крыс (увеличение 1:200)

Note: K – control, И – intact, П – Pilim-1, М – methyluracil.

Fig. 4. Rat skin micropreparations (1:200 scale)

В 2 интактных образцах отмечалась полная эпителизация с нормальной толщиной эпителия, следами грануляционной ткани с признаками зрелости, отсутствием придатков кожи. Характерно полное заживление. В третьем образце кожи интактного животного наблюдалась неполная эпителизация, базальная мембрана без эпителия, большое количество новообразованных сосудов, петехиальные кровоизлияния,

некротический детрит и признаки воспалительной реакции на поверхности кожи, большое количество лейкоцитов, гемосидерин в глубоких слоях. Заживление отсутствует.

В образце кожи одной из крыс, получавших метилурацил (М2), отмечалось большое количество растянутых сосудов (неполная репарация), истонченный эпителий, под дермой – лимфоидная инфильтрация, гемосидероз, отсутствие лейкоцитов и

некротического детрита, полная эпителизация. Во втором образце (М3) наблюдалась большая лимфоидная инфильтрация, полнокровные сосуды, инфильтрованный лейкоцитами и лимфоцитами базальный слой, эпителий и дерма не восстановлены, большое количество тонкостенных сосудов. В третьем образце (М6) под кожей находилось много воспалительного инфильтрата, более плотная кожа, грануляционная ткань с признаками зрелости, большое количество полнокровных сосудов, коллагена, фибрирование кожи.

В настоящее время цинксодержащие препараты (цинк сульфат, цинк оксид, цинк гиалуронат, пиритион цинка) широко применяются при поражениях кожи различного характера. Известно, что антисептическим, вяжущим, подсушивающим, противомикробным действием обладает цинк сульфат. В экспериментальных исследованиях показано, что, проявляя противовоспалительную и антибактериальную активность, данный препарат не влияет на реэпителизацию [10].

Цинк оксид является популярнейшим неорганическим ингредиентом солнцезащитных средств, так как способен рассеивать и отражать УФ-лучи в диапазоне длин волн 290-400 нм. В исследовании на крысах показано положительное (по биохимическим, биомеханическим и гистологическим показателям) влияние крема с оксидом цинком и композитными наночастицами серебра на процесс заживления ран [11].

Одобренный FDA микробоцидный агент пиритион цинка (ZnPT) используется во всем мире в антисептических продуктах, местных противомикробных препаратах и косметических средствах. Однако, в исследовании на культурах эпидермальных кератиноцитов и меланоцитов человека была продемонстрирована уязвимость клеток к пиритиону цинка с выраженной экспрессией генов шокового ответа и истощением уровня АТФ [12].

Вышеназванные низкомолекулярные соединения цинка вследствие слабой био-

доступности не могут обеспечить необходимую концентрацию микроэлемента в нужном месте, требуют длительного времени приема, отличаются выраженными побочными эффектами. Это можно объяснить отсутствием лиганда в их составе, что лишает данные вещества субстратной специфичности. Органический лиганд, являясь естественным редокс-регулятором, обеспечивает высокую биодоступность, и позволяет микроэлементу наиболее эффективно включиться в метаболизм путем воспроизведения функций металлоферментов в клетке.

Пилим-1 – координационный комплекс цинка, содержащий в качестве лиганда N-изопропенилимидазол. Известно, что имидазол и его производные содержатся в продуктах природного происхождения и играют важную биологическую роль в процессах, протекающих в живом организме. В последние годы в ряду производных имидазола и его конденсированных систем найдены вещества с антибактериальными, противопаразитарными, противовирусными, антилейкозными, иммунодепрессивными и другими свойствами. В исследованиях на мышах, проведенных ранее, выявлена противогипоксическая активность Пилим-1 на моделях гипоксии разного генеза [13]. На наш взгляд, сигнальный характер поведения лиганда изопропенилимидазола позволяет доставить цинк к сотням других ферментов, активность которых зависит от этого микроэлемента.

Ранозаживление – сложный многокаскадный процесс, включающий несколько фаз, в каждой из которых участвуют ионы металлов, в первую очередь, цинк. Роль своеобразного «переключателя» от фазы пролиферации к дифференцировке играет сдвиг редокс-потенциала, поэтому применение вещества, проявляющего, на наш взгляд, свойства редокс-регулятора, и обеспечивающего баланс окислительно-восстановительных и свободно-радикальных процессов, наиболее эффективно.

**Заключение.** Таким образом, применение известных препаратов цинка сопро-



вождается побочными эффектами и достаточно низкой эффективностью вследствие слабого усвоения кожей, что значительно ограничивает их применение и подчеркивает актуальность поиска новых более эффективных и безопасных лекарственных средств с дерматотропным действием.

Местное применение 1% геля производного N-изопрпенилимидазола сокращает сроки заживления по сравнению с метилурацилом на модели плоскостной кожной раны. Положительные результаты подтверждены данными гистологического анализа.

Выявленное регенерирующее свойство комплекса цинка представляет интерес для дальнейшего изучения с целью разработки эффективного средства, стимулирующего репаративную регенерацию ран. Дерматотропное действие реализуется, вероятно, за счет высокой биодоступности, обеспечивающей фармакологическую эффективность, направленную на патогенетические механизмы раневого процесса: устранение гипоксии, улучшение микроциркуляции, регуляцию редокс-потенциала, нормализацию процессов свободно-радикального окисления и пролиферации клеток.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Taylor KA, Pugh N. The contribution of zinc to platelet behaviour during haemostasis and thrombosis. *Metallomics*. 2016;8(2):144-55. DOI: 10.1039/c5mt00251f
2. Luong D, Yergeshov AA, Zoughaib M, et al. Transition metal-doped cryogels as bioactive materials for wound healing applications. *Materials*

*Science and Engineering*: C. 2019;103:109759. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109759>

3. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- $\kappa$ B signaling. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):11-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4>

4. Jha P, Das H. KLF2 in Regulation of NF- $\kappa$ B-Mediated Immune Cell Function and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2383. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18112383>

5. Lin PH, Sermersheim M, Li H, et al. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. 2018;10(1):16. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10010016>

6. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2017;1864(11):2220-2227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.08.003>

7. Солдатова ДС, Бежин АИ, Кудрявцева ТН. Изучение влияния концентрации натрий-карбоксиметилцеллюлозы на кровоостанавливающую и противоспаечную активность при операциях на печени в эксперименте. *Сеченовский вестник*. 2020;11(1):4-14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14>

8. Миронов АН, редактор. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: Гриф и К; 2012.

9. Лепешко ПН, Бондаренко ЛМ. Токсиколого-гигиеническая оценка новых химических веществ, внедряемых в производство: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2017.

10. Larsen HF, Ahlström MG, Gjerdrum LMR, et al. Noninvasive measurement of reepithelialization and microvasculature of suction-blister wounds with benchmarking to histology. *Wound Repair and Regeneration*. 2017;25(6):984-993. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.12605>

11. Kantipudi S, Sunkara JR, Rallabhandi M, et al. Enhanced wound healing activity of Ag-ZnO composite NPs in Wistar Albino rats. *IET Nanobiotechnology*. 2018;12(4):473-478. DOI: <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2017.0087>

12. Lamore SD, Cabello CM, Wondrak GT. The topical antimicrobial zinc pyrithione is a heat shock response inducer that causes DNA damage and PARP-dependent energy crisis in human skin cells. *Cell Stress and Chaperones*. 2010;15:309-

322. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-009-0145-6>

13. Shakhmardanova SA, Galenko-Yaroshevsky PA. N-alkenylimidazole metal complex derivatives as effective agents for the hypoxic conditions. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017;3(1):49-72. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2017-3-1-49-72>

### References

1. Taylor KA, Pugh N. The contribution of zinc to platelet behaviour during haemostasis and thrombosis. *Metallomics*. 2016;8(2):144-55. DOI: [10.1039/c5mt00251f](https://doi.org/10.1039/c5mt00251f)

2. Luong D, Yergeshov AA, Zoughaib M, et al. Transition metal-doped cryogels as bioactive materials for wound healing applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;103:109759. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109759>

3. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- $\kappa$ B signaling. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):11-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4>

4. Jha P, Das H. KLF2 in Regulation of NF- $\kappa$ B-Mediated Immune Cell Function and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2383. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18112383>

5. Lin PH, Sermersheim M, Li H, et al. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. 2018;10(1):16. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10010016>

6. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2017;1864(11):2220-2227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.08.003>

7. Soldatova DS, Bezhin AI, Kudryavtseva TN. Study of the effect of the concentration of sodium carboxymethylcellulose on hemostatic and anti-adhesive activity during liver operations in an experiment. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(1):4-14. Russian. DOI: <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14>

8. Mironov AN, editor. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Grif i K; 2012. Russian.

9. Lepeshko PN, Bondarenko LM. Toxicological and hygienic assessment of new chemicals introduced into production: a teaching aid. Minsk: BGMU; 2017. Russian.

10. Larsen HF, Ahlström MG, Gjerdrum LMR, et al. Noninvasive measurement of reepithelialization and microvasculature of suction-blister wounds with benchmarking to histology. *Wound Repair and Regeneration*. 2017;25(6):984-993. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.12605>

11. Kantipudi S, Sunkara JR, Rallabhandi M, et al. Enhanced wound healing activity of Ag-ZnO composite NPs in Wistar Albino rats. *IET Nanobiotechnology*. 2018;12(4):473-478. DOI: <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2017.0087>

12. Lamore SD, Cabello CM, Wondrak GT. The topical antimicrobial zinc pyrithione is a heat shock response inducer that causes DNA damage and PARP-dependent energy crisis in human skin cells. *Cell Stress and Chaperones*. 2010;15:309-322. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-009-0145-6>

13. Shakhmardanova SA, Galenko-Yaroshevsky PA. N-alkenylimidazole metal complex derivatives as effective agents for the hypoxic conditions. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017;3(1):49-72. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2017-3-1-49-72>

Статья поступила в редакцию 22 июня 2021 г.  
Поступила после доработки 17 сентября 2021 г.  
Принята к печати 12 ноября 2021 г.

Received 22 June 2021

Revised 17 September 2021

Accepted 12 November 2021

### Информация об авторах

**Светлана Анатольевна Лебедева**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [lebedeva502@yandex.ru](mailto:lebedeva502@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8769-1040>.

**Павел Александрович Галенко-Ярошевский (мл.)**, врач хирург-онколог, заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы ГБУЗ «Ленинградская центральная районная больница», ст. Ленинградская, Российская Федерация, E-mail: [Pavelgalenko@bk.ru](mailto:Pavelgalenko@bk.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6279-0242>.

**Станислав Игоревич Мельник**, аспирант по научной специальности 36.06.01 –

Фундаментальная медицина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: stanmelniwork@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-941X>.

**Сергей Валерьевич Козин**, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: enfadado@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4722-8315>.

**Татьяна Александровна Демурa**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: demura-t@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

**Ярослав Романович Аршинов**, студент Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: yarik0707@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4683>.

**Мария Владимировна Свистакова**, студентка Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: mas1517@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-4907>.

**Екатерина Михайловна Григоревских**, старший преподаватель кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: catarinagr@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-4396>.

**Павел Александрович Галенко-Ярошевский**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, Российская Федерация, E-mail: galenko.yarochevsky@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0873-284X>.

### Information about the authors

**Svetlana A. Lebedeva**, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor at the Department of Pharmacology, Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: lebedeva502@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8769-1040>.

**Pavel A. Galenko-Yaroshevsky (Jr.)**, Surgeon-Oncologist, Deputy Chief Physician for the Polyclinic section of work, Leningradskaya Central Regional Hospital, Leningradskaya, Russia, E-mail: Pavelgalenko@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6279-0242>.

**Stanislav I. Melnik**, Post-graduate Student in scientific specialty 36.06.01 – Fundamental medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: stanmelniwork@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-941X>.

**Sergej V. Kozin**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: enfadado@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4722-8315>.

**Tatiana A. Demura**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the academician Strukov Department of Pathological Anatomy, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: demura-t@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

**Yaroslav R. Arshinov**, Student, Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: yarik0707@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4683>.

**Maria V. Svistakova**, Student, Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: mas1517@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-4907>.

**Ekaterina M. Grigorevskikh**, Senior Lecturer at the Department of Pharmacology, Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: catarinagr@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-4396>.

**Pavel A. Galenko-Yaroshevsky**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, E-mail: galenko.yarochevsky@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0873-284X>.