


На правах рукописи



**Галенко-Ярошевский Павел Александрович**

**Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных  
лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных  
N-алкенилимидазолов**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва–2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, доцент

**Лебедева Светлана Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Воронина Татьяна Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел нейрпсихофармакологии, руководитель отдела

**Шимановский Николай Львович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины»

Защита состоится «24» июня 2025 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**Дроздов Владимир Николаевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на значительный многообещающий прорыв в трансляционных исследованиях, последних инновациях и научных открытиях в дерматологии, поиск лекарственных средств (ЛС), ускоряющих регенеративные и репаративные процессы в коже, остается особенно актуальным. Разработка и внедрение в практическую медицину препаратов на основе координационных соединений жизненно важных микроэлементов с достаточно высокой активностью лигандной системы, упрощающей реализацию физиологического воздействия лекарственного вещества (ЛВ) на молекулярном уровне, является перспективным направлением.

Многообещающими являются комплексы цинка с производными N-алкенилимидазолов, так как имидазол и эссенциальные микроэлементы выступают в качестве структурных фрагментов многих природных физиологически активных соединений, играющих важную роль в биологических процессах. Одним из положительных и эффективных способов и направлений разработки новых фармакологически активных веществ с широким спектром действия и низкой токсичностью, является комплексообразование биометаллов с известными органическими соединениями. Изучение биологической активности таких металлокомплексов является важной задачей и может служить теоретической основой для целенаправленного синтеза веществ с заданными свойствами.

Несмотря на то, что соединения цинка являются важным компонентом косметической продукции (Ribet et al. 2018), применяемые в настоящее время препараты цинка, в частности, Цинка пиритион, Цинка оксид, Цинка сульфат оказывают токсическое действие и недостаточно эффективны вследствие слабого усвоения, что значительно ограничивает их применение и подчеркивает актуальность поиска новых более эффективных и безопасных препаратов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Цинк входит в состав около 3000 белков и ферментных систем и является наиболее важным эссенциальным микроэлементом, регулирующим множество метаболических путей в организме человека (Kimura, Kambe 2016). Ему принадлежит важная роль в синтезе белков и нуклеиновых кислот, процессах роста и деления клеток, стабилизации и проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран, формировании антиоксидантного статуса. Этот микроэлемент оказывает значительное влияние на иммунную систему, процессы апоптоза, остеогенеза, гемопоэза, пролиферации клеток, клеточного дыхания (Eron et al. 2018; Daaboul et al. 2012).

Известно, что цинк, поступающий в организм с пищей, распределяется преимущественно в скелетных мышцах, костях, коже, печени (Ogawa et al. 2016; 2018). Имеются сведения, что цинк

участвует в дифференциации и пролиферации эпидермиса, а дефицит этого микроэлемента приводит к развитию некротической мигрирующей эритемы, пеллагры, алопеции, а также является причиной труднозаживающих ран, пролежней, язв кожи (Huang et al. 2024; Ogawa et al. 2016; Searle et al. 2022).

Участие цинка в процессах миграции, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, его противовоспалительная и противомикробная активность, мембраностабилизирующие свойства (Lebedeva et al. 2023), а также важная физиологическая роль имидазола позволяют предположить наличие дерматотропного действия у комплексов цинка производных N-алкенимидазолов. В качестве перспективных нами было исследовано шесть оригинальных соединений<sup>1</sup>.

### Цель и задачи исследования

Изучение дерматотропных свойств комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов и обоснование перспективности их разработки в качестве эффективных ранозаживляющих средств.

1. Оценить безопасность комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов при нанесении на кожу крыс и при внутрибрюшинном (в/б) введении мышам.

2. Изучить ранозаживляющее действие комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов и референтных средств: Цинка сульфата, Солкосерила<sup>®</sup>, Метилурацила<sup>®</sup> на моделях линейной и плоскостной неинфицированной раны у крыс.

3. Оценить в сравнительном аспекте с референтным препаратом Акридерм<sup>®</sup> противоаллергическую и противовоспалительную активность комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов на модели контактного дерматита (КД) у крыс.

4. Изучить противомикробное действие соединений-лидеров *in vitro* и на модели инфицированной кожной раны *in vivo*.

5. Провести гистоморфологический анализ кожных биоптатов.

6. Изучить возможные пути механизма ранозаживляющего действия комплекса цинка с наиболее выраженным эффектом.

7. На основании полученных экспериментальных данных дать рекомендации по дальнейшему изучению комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов в качестве дерматотропных средств.

---

<sup>1</sup>Вещества синтезированы в лаборатории непредельных гетероатомных соединений Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН под руководством академика РАН, доктора химических наук, профессора Б.А. Трофимова и любезно предоставлены нам для исследования, за что выражаем глубокую признательность.

## Научная новизна

Впервые изучена токсичность при нанесении на кожу крыс 1% гелей на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) шести комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов и установлена полулетальная доза (LD<sub>50</sub>) для мышей при в/б введении двух новых, ранее не изученных комплексов цинка.

В сравнении с референтными препаратами проведена оценка ранозаживляющего и противоаллергического действия 1% гелей на основе Na-КМЦ шести комплексов цинка и проведен гистоморфологический анализ биоптатов кожи. Показано, что исследованные соединения обладают выраженными регенерирующими свойствами на моделях линейной и плоскостной раны у крыс. Противомикробное действие двух комплексов цинка под шифрами Пилим-1 и Аллил с наиболее выраженным ранозаживляющим действием впервые изучено на культурах бактериальных клеток *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 209-P, *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Proteus vulgaris* (*Pt. vulgaris*) ATCC 6896, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 9027 и патогенных грибов *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 10231 и *Microsporium canis* (*M. canis*) 352, а также на модели раневой моноинфекции у мышей, вызванной полирезистентным штаммом *P. aeruginosa* Ts 38-16. Впервые изложены возможные пути механизма ранозаживляющего действия Пилима-1 и сделано предположение, что оно может реализовываться через систему гемостаза, активацию антиоксидантной защиты, оптимизацию процессов микроциркуляции крови и устранения гипоксии тканей.

## Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования получены новые данные дерматотропного действия комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов, что вносит вклад в понимание патогенеза раневых и воспалительных заболеваний кожи и роли цинка в данных процессах. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности разработки на основе изученного комплекса цинка Пилима-1 нового эффективного и безопасного ранозаживляющего ЛС, а также в использовании полученных результатов в учебном процессе, что подтверждается соответствующим актом внедрения.

## Методология и методы исследования

Методология проведенного диссертационного исследования основана на теоретических и практических подходах отечественных и зарубежных авторов, освещенных в научной литературе. Дизайн исследования планировался с учетом рекомендаций по проведению доклинических исследований и одобрен Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 03-23 от 16.02.2023 г.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комплексы цинка производные N-алкенилимидазолов являются нетоксичными веществами, проявляющими ранозаживляющее действие на моделях неинфицированных кожных ран у крыс. Наиболее выраженным ранозаживляющим эффектом обладают производные N-изопрпенилимидазола и N-аллилимидазола под шифрами Пилим-1 и Аллил соответственно.

2. Среди изученных металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов не выявлены вещества, обладающие противоаллергическим и противовоспалительным эффектом на модели КД у крыс.

3. Установленное *in vitro* противомикробное действие Пилима-1 и Аллила превышало активность субстанций Метронидазола и Цинка сульфата.

4. Гистологические образцы кожи животных, получавших аппликации 1% геля Пилима-1, демонстрируют более выраженное ранозаживление неинфицированных ран, а при раневой моноинфекции у мышей сопоставимы с референтным препаратом Левомеколь®.

5. Ранозаживляющий эффект Пилима-1 может быть обусловлен антигипоксической и антиоксидантной активностью, а также улучшением реологических показателей крови и процессов микроциркуляции.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно п. 3, 5, 7.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием методик, адекватных цели и задачам. При проведении экспериментальной работы использовано современное оборудование, методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными. Данные, полученные автором, обработаны с применением пакетов прикладных компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP, STATISTICA 10.0, GraphPad Prism 9.3.1. (StatSoft Inc, США). Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, логично вытекают из полученных автором результатов и не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. Первичная документация полностью соответствует материалам, содержащимся в работе.

Результаты и основные положения диссертации доложены и обсуждены на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!» (Москва, 2022 г.), конференции ученых Института фармации

имени А.П. Нелюбина и Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России (протокол № 3 от 13.10.2023 г.). Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и используются при изучении дисциплин: «Фармакология», «Основы доклинических исследований», «Фармацевтическое информирование», «Методы экспериментального изучения молекулярных основ действия лекарственных средств», читаемых студентам по направлению подготовки 33.05.01. Фармация (Акт № 000304 от 28.09.2023 г.).

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит главная роль в разработке дизайна исследования, постановке цели и поиске методологических подходов для ее достижения. Углубленное изучение отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, анализ и обобщение полученных результатов позволили автору сформулировать выводы и дать практические рекомендации по дальнейшему изучению комплексных соединений цинка производных N-алкенилимидазолов.

Автор принимал активное участие в планировании и выполнении экспериментов, систематизации и описании полученных результатов, их статистической обработке, формулировании выводов. Определяющим является его вклад в подготовку научных публикаций, внедрение в практику результатов исследования. Написание и оформление диссертации выполнено лично автором.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них – 4 научных статьи в журналах, индексируемых в международной базе SCOPUS; 1 научная статья – иная; 1 статья – материалы всероссийской конференции.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, экспериментальную часть, обсуждение полученных результатов и заключение, выводы, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 61 рисунком и 14 таблицами. Библиография включает 245 источников литературы, из которых 70 отечественных и 175 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы исследования

Дизайн экспериментального исследования представлен на рисунке 1.

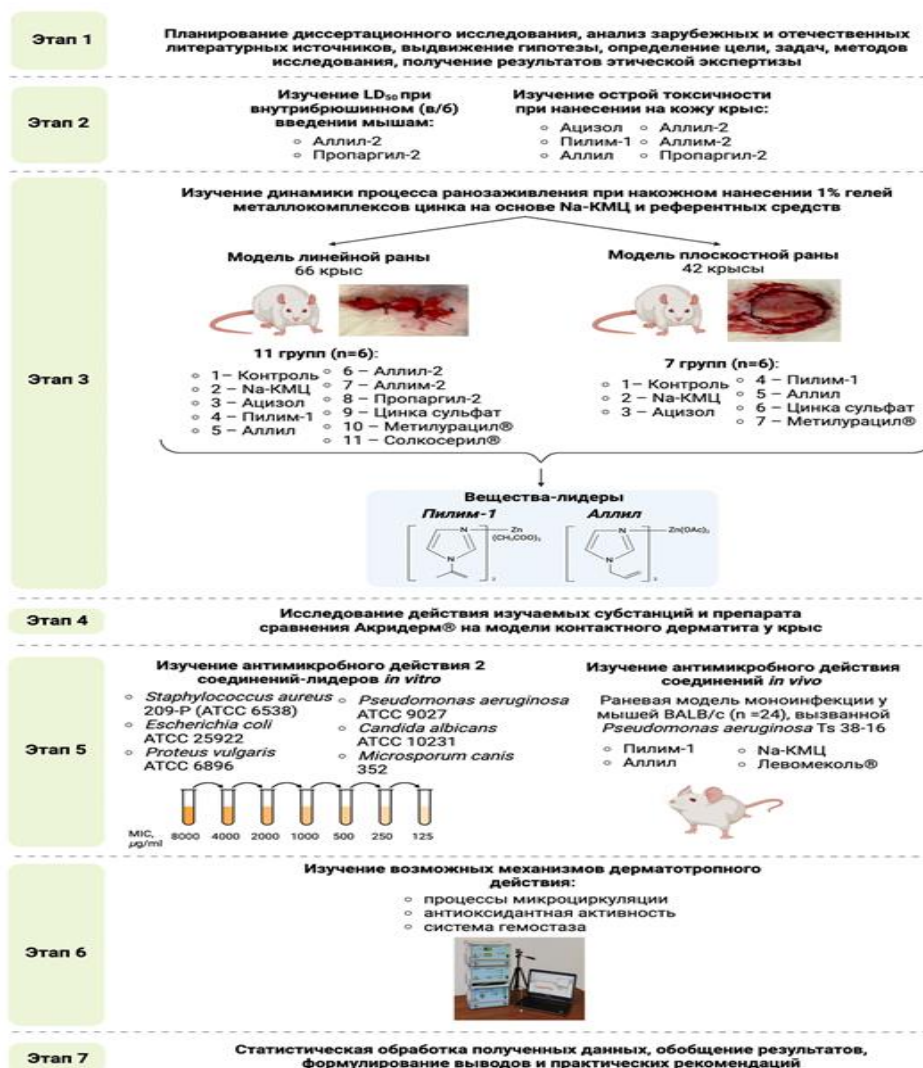
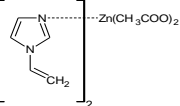
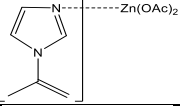
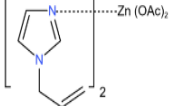
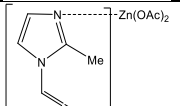
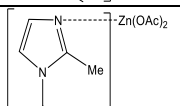


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

В соответствии с поставленными целью и задачами исследования опыты проведены на 212 аутбредных здоровых половозрелых белых крысах обоего пола массой 220-320 г, 120 белых нелинейных мышах-самцах и 24 мышах-самках BALB/c массой 18-20 г. Исследования на животных соответствуют основным документам, регламентирующим объем, схему и процедуру проведения экспериментов. Животных случайным образом рандомизировали по группам (n = 6-7). Животным опытных групп наносили аппликации Na-КМЦ – гидрофильной основы для геля, 1% гели комплексов цинка на основе Na-КМЦ или референтные средства сравнения. Хирургическое вмешательство проводили под общей анестезией. Гуманное выведение

лабораторных животных из эксперимента осуществляли путем обескровливания в сочетании с предварительной дезориентацией в CO<sub>2</sub>-боксе. Химические и структурные формулы исследованных комплексов цинка представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Исследованные комплексы цинка производные N-алкенилимидазолов

| № п/п | Вещество    | Химическое название                             | Структурная формула   | Химическая формула   |
|-------|-------------|---|---|--|
| 1     | Ацизол      | бис(N-винилимидазол) цинкдиацетат               |    | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Zn |
| 2     | Пилим-1     | (N-изопропенилимидазол) цинкдиацетат            |    | C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Zn |
| 3     | Аллил       | бис(N-аллилимидазол) цинкдиацетат               |    | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Zn |
| 4     | Аллил-2     | бис(N-аллил-2-метилимидазол) цинкдиацетат       |    | C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Zn |
| 5     | Аллим-2     | (N-алленил-2-метилимидазол) цинкдиацетат        |   | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Zn |
| 6     | Пропаргил-2 | (бис-N-пропаргил-2-метил-имидазол) цинкдиацетат |  | C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Zn |

LD<sub>50</sub> для Ацизола, Пилима-1, Аллила и Аллима-2 при в/б введении мышам составляют 130, 105, 155, 200 мг/кг соответственно (Шахмарданова и соавт. 2015; Shakhmardanova, Galenko-Yaroshevsky, 2017). Аллил-2 и Пропаргил-2 – новые, ранее не изученные соединения. Для выполнения задач экспериментальной работы в сравнительном аспекте были исследованы 1% гели шести комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов на основе Na-КМЦ. В качестве референтных были взяты широко применяемые средства с ранозаживляющим, противоаллергическим, противовоспалительным, антимикробным, антиагрегантным и антикоагулянтным действием: Цинка сульфат, 0,5% гель на основе Na-КМЦ; Солкосерил<sup>®</sup>, гель 10% для наружного применения (ООО «Меда Фарма», Швейцария); Метилурацил<sup>®</sup>, мазь 10% для наружного применения (АО «Нижфарм», Россия); Акридерм<sup>®</sup>, мазь для наружного применения 0,05% («Акрихин»); Метронидазол (химически чистая субстанция); Левомеколь<sup>®</sup>, мазь для наружного применения (АО Нижфарм, Россия), Пентоксифиллин (ОАО «Дальхимфарм», Россия); Ацетилсалициловая кислота (АСК) (фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай); Гепарин (ОАО «Синтез», Россия).

Изучение *местного раздражающего действия* 1% гелей комплексов цинка на основе Na-КМЦ проводили при нанесении их на участок кожи крыс размером 4x4. Время экспозиции составляло 4 ч. Функциональные нарушения кожи оценивали через 1 и 16 ч по появлению эритемы различной степени выраженности (Лепешко, Бондаренко, 2017).

*Острую токсичность* изучали на 120 белых нелинейных мышах при однократном в/б введении водных растворов исследуемых веществ в возрастающих концентрациях. LD<sub>50</sub> вычисляли по методу Миллера и Тейнтера (Арзамасцев и соавт. 2005; Прозоровский, 2007) и оценивали в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 (Березовская, 2003).

*Модель неинфицированной линейной раны* воспроизводили на 66 наркотизированных аутбредных крысах массой 260-320 г (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Линейная рана у крысы после наложения швов

Для оценки динамики заживления раны при ежедневном нанесении 1% гелей комплексных соединений цинка или референтных средств сравнения в течение 7 суток измеряли ее размеры и отмечали состояние кожных покровов.

Местное консервативное лечение *плоскостной кожной раны* (Рисунок 3) площадью 706,86 мм<sup>2</sup> у 42 крыс проводили открытым способом (без повязки) путем равномерного нанесения исследуемых веществ и средств сравнения на раневую поверхность один раз в день в течение 28 суток.



Рисунок 3 – Плоскостная рана у крысы (диаметр 300 мм)

Измерение площади ран проводили 2 раза в неделю с дальнейшим расчетом динамики заживления по формуле:  $(S - S_n) / S \cdot 100\%$ , где  $S$  – исходная площадь раны;  $S_n$  – площадь раны в день измерения (Larsen et al. 2017).

*Модель экспериментального аллергического КД* у крыс воспроизводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012)

путем нанесения 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ, Sigma-Aldrich, США) в качестве аллергена. Реактивность кожи выражали в баллах от 0 до 5 по шкале кожных проб (Смирнов и соавт. 2013).

Для изучения **бактериостатической и фунгистатической активности** в опытах *in vitro* использовали метод двукратных серийных разведений в жидких питательных средах с последующим определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК)<sup>2</sup>. В качестве тест-микроорганизмов использовали патогенные штаммы бактерий *St. aureus* 209-P (ATCC 6538), *E. coli* ATCC 25922, *Pt. vulgaris* ATCC 6896, *P. aeruginosa* ATCC 9027 и грибов *C. albicans* ATCC 10231, *M. canis* 352. При изучении антибактериального действия металлокомплексов цинка *in vivo* использовали **раневую модель моноинфекции**, вызванную *P. aeruginosa* Ts 38-16<sup>3</sup>.

**Гистологическое изучение биоптатов кожи** проводили на 8 (линейная рана), 14 (инфицированная рана), 15 (КД), 29 (плоскостная рана) сутки от начала лечения. Забор материала осуществляли путем иссечения участка мягких тканей дна и прилежащего края раны.

Исследование процессов **кожной микроциркуляции** у крыс проводили через 15, 30 и 45 мин после в/б введения исследуемого вещества в дозе 20 мг/кг при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» (НПП «Лазма», Россия)<sup>4</sup>. В качестве параметров, анализируемых методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), регистрировали показатель перфузии (ПМ, перф. ед.) и определяли амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов (Крупаткин, Сидоров 2005; Крупаткин 2018).

**Активность каталазы и пероксидазы** измеряли на спектрофотометре Beckman DU-50B.

**Оценку системы гемостаза** проводили путем измерения показателей коагулограммы, активации и агрегации тромбоцитов в образцах крови здоровых доноров-мужчин (n = 32) в возрасте 18-24 лет. Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов осуществляли по методу Born на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Маркер активации тромбоцитов CD62p (P-селектин) измеряли цитофлуориметрическим методом на приборе NovoCyte (Agilent, США) с использованием оригинального программного обеспечения. Определение антикоагуляционной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия) путем измерения показателей

---

<sup>2</sup>Исследования проведены в лаборатории микробиологических исследований ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Минобрнауки России (г. Москва) в рамках действующего договора о сотрудничестве № 22-С от 19.02.2020 г.

<sup>3</sup>Исследования проведены в лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в рамках действующего договора о сотрудничестве № 47-С от 28.02.2023 г.

<sup>4</sup>Исследования проведены на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского (г. Симферополь).

активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по А. Clauss. Определение антикоагулянтной активности исследуемых веществ проводили в концентрации  $5 \times 10^{-4}$  г/л<sup>5</sup>.

**Статистическую обработку полученных данных** проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc, США). Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Статистическая обработка результатов раневой модели моноинфекции осуществлялась в программах GraphPad Prism 9.3.1 и Microsoft Excel. Для статистической обработки параметров микроциркуляции и гемостаза применяли непараметрические методы статистики. Достоверность статистических различий параметров микроциркуляции между контрольной и экспериментальной группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни при  $p \leq 0,05$ . Дисперсионный анализ результатов по гемостазу проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости  $p$  для статистических критериев принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Оценка токсичности комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов.** Оценка состояния кожных покровов у крыс через 1 и 16 ч после нанесения 1% гелей Ацизола, Пилима-1, Аллила, Аллила-2, Аллима-2 и Пропаргила-2 на основе Na-КМЦ не выявила появлений эритемы. LD<sub>50</sub> при в/б введении мышам составили 160 и 125 мг/кг для Аллила-2 и Пропаргила-2 соответственно. Согласно классификации химических веществ (Березовская 2003) соединения относятся к умеренно токсичным.

**Оценка ранозаживляющего действия на модели экспериментальной неинфицированной линейной раны.** Для оценки состояния регенеративных процессов при заживлении линейной раны действие металлокомплексов цинка сравнивали с группой, получавшей Na-КМЦ, а референтных препаратов – с контрольной группой животных, у которых рана заживала естественным путем. Начиная с 5 суток после операции, у всех животных, получавших комплексные соединения цинка, наблюдалось статистически значимое уменьшение размеров раны по сравнению с группой Na-КМЦ, при этом ранозаживление у этих крыс протекало медленнее (таблица 2). Полной регенерации к концу срока наблюдения в данной группе не наблюдалось, заживление раны составляло 67% от исходной длины.

---

<sup>5</sup>Исследования проведены на базе ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа) в рамках действующего договора о сотрудничестве № 11/73.01-12/2022-ЦКТ от 21.11.2022 г.

На 8 сутки уменьшение длины раны у животных, получавших Ацизол, Пилим-1, Аллил, Аллил-2, Аллим-2 и Пропаргил-2 составило 96, 97, 100, 97, 93, 92% соответственно по сравнению с исходными размерами. У животных, которым обрабатывали раны 0,5% гелем Цинка сульфата, Солкосерил<sup>®</sup> и Метилурацилом<sup>®</sup>, заживление на 8 сутки наблюдения составило 86, 83 и 86% соответственно. Значимые различия по сравнению с контролем отмечали на 5 и 6 сутки наблюдения в группах животных, получавших Солкосерил<sup>®</sup> и Метилурацил<sup>®</sup>.

Таблица 2 – Изменение длины (L, мм) линейной раны (n = 6)

| Показатели               | Время эксперимента, сутки |           |           |           |           |           |          |
|--------------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                          | 2                         | 3         | 4         | 5         | 6         | 7         | 8        |
| Контроль                 |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 30,0±0,05                 | 29,0±0,70 | 27,8±1,24 | 26,8±0,70 | 17,5±1,77 | 12,7±2,29 | 3,7±1,06 |
| % заживления             | 0                         | 3         | 7         | 11        | 42        | 58        | 88       |
| Na-КМЦ                   |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 29,2±0,54                 | 27,5±1,23 | 26,2±1,54 | 26,0±1,51 | 22,2±2,15 | 12,2±2,15 | 9,8±1,92 |
| % заживления             | 3                         | 8         | 13        | 13*       | 26*       | 59*       | 67*      |
| Ацизол                   |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 29,5±0,54                 | 26,5±0,81 | 24,7±0,61 | 18,3±1,23 | 11,3±2,65 | 3,7±1,51  | 1,3±0,71 |
| % заживления             | 2                         | 12        | 18        | 39*       | 62*       | 88*       | 96*      |
| Пилим-1                  |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 28,5±0,56                 | 27,8±0,48 | 26,5±0,22 | 12,7±2,29 | 7,2±1,87  | 2,2±0,95  | 0,8±0,54 |
| % заживления             | 5                         | 7         | 12        | 58*       | 76*       | 93*       | 97*      |
| Аллил                    |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 28,3±0,84                 | 26,2±0,75 | 25,3±0,84 | 8,3±1,45  | 3,0±1,21  | 0,8±0,48  | 0        |
| % заживления             | 6                         | 13        | 16        | 72*       | 90*       | 97*       | 100*     |
| Аллил-2                  |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 29,5±0,54                 | 27,8±0,87 | 26,0±0,86 | 14,8±2,21 | 7,2±1,05  | 3,5±1,23  | 1,0±0,82 |
| % заживления             | 2                         | 7         | 13        | 51*       | 76*       | 88*       | 97*      |
| Аллим-2                  |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 27,5±0,42                 | 26,7±0,84 | 22,5±1,69 | 15,2±1,19 | 11,3±1,61 | 4,0±1,83  | 2,2±1,10 |
| % заживления             | 8                         | 11        | 25        | 49*       | 62*       | 87*       | 93*      |
| Пропаргил-2              |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, мм               | 28,5±2,17                 | 27,8±2,4  | 26,8±3,97 | 23,3±3,93 | 9,8±3,05  | 6,0±2,08  | 2,5±1,5  |
| % заживления             | 5                         | 7         | 11        | 22        | 67*       | 80*       | 92*      |
| Цинка сульфат            |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, см               | 29,8±0,17                 | 27,2±0,70 | 26,3±0,88 | 21,5±3,23 | 12,3±2,4  | 10,0±3,6  | 4,3±1,69 |
| % заживления             | 1                         | 9         | 12        | 28        | 59        | 67        | 86       |
| Солкосерил <sup>®</sup>  |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, см               | 29,8±0,18                 | 28,5±0,88 | 26,0±0,70 | 22±1,77   | 9,5±1,41  | 7,3±1,41  | 5,0±1,24 |
| % заживления             | 1                         | 5         | 13        | 27*       | 68*       | 76        | 83       |
| Метилурацил <sup>®</sup> |                           |           |           |           |           |           |          |
| L раны, см               | 30,0±0,05                 | 28,0±1,06 | 26,5±1,77 | 19,5±1,59 | 10,5±1,59 | 9,3±1,94  | 4,3±1,59 |
| % заживления             | 0                         | 7         | 12        | 35*       | 65*       | 69        | 86       |

Примечание. Результаты в таблице представлены как средняя величина ± стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). \* – статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к контролю или Na-КМЦ. % заживления представлен по отношению к исходной длине раны.

Заживление ран в этих группах составило 27 и 68% (Солкосерил®), 35 и 65% (Метилурацил®) соответственно. В контрольной группе раны зажили на 11 и 42% на 5 и 6 сутки наблюдения соответственно.

Следовательно, изученные нами комплексные соединения цинка демонстрируют более выраженный ранозаживляющий эффект (на 92-100% от исходного размера раны), чем референтные средства сравнения (83-86%) (Лебедева 2021, Lebedeva et al. 2023).

**Оценка ранозаживляющего действия на модели экспериментальной неинфицированной плоскостной раны.** Начиная с 21 суток, в группах Пилима-1 и Аллила наблюдались статистически значимые положительные различия по сравнению с группой Na-КМЦ. Следовательно, местное применение 1% гелей комплексов цинка с N-аллилимидазолом и N-изопропенилимидазолом сокращает время заживления неинфицированной плоскостной кожной раны у крыс (таблица 3).

Таблица 3 – Изменение площади (S, мм<sup>2</sup>) плоскостных ран у крыс (n = 6)

| Показатели         | Время эксперимента, сутки |             |             |            |            |           |           |
|--------------------|---------------------------|-------------|-------------|------------|------------|-----------|-----------|
|                    | 7                         | 10          | 14          | 17         | 21         | 24        | 29        |
| Контроль           |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 353,4±48,59               | 190,9±16,7  | 114,3±6,56  | 77,8±17,79 | 30,6±4,71  | 22,4±5,89 | 12,9±2,14 |
| %                  | 50                        | 73          | 83          | 89         | 96         | 97        | 98        |
| Na-КМЦ             |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 461,9±90,95               | 279,2±25,2  | 92,4±13,50  | 75,1±6,54  | 42,6±6,54  | 18,2±7,07 | 2,6±0,53  |
| %                  | 35                        | 60          | 87          | 89         | 94         | 97        | 99        |
| Ацизол             |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 799,3±136,7               | 338,4±35,3  | 140,6±18,04 | 96,0±7,07  | 56,6±2,65  | 17,1±6,01 | 0,5±0,20  |
| %                  | -21*                      | 52          | 80          | 86         | 92         | 98        | 100*      |
| Пилим-1            |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 455,7±87,45               | 176,5±68,6  | 70,1±13,08  | 63,8±17,5  | 21,3±7,60  | 2,1±0,33  | 0         |
| %                  | 36                        | 75*         | 90          | 91         | 97*        | 100*      | 100*      |
| Аллил              |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 466,6±89,03               | 244,6±67,0  | 103,3±17,5  | 70,6±8,66  | 5,5±2,47   | 2,0±0,33  | 0,5±0,10  |
| %                  | 34                        | 65          | 85          | 90         | 99*        | 100*      | 100*      |
| Аллил-2            |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 375,2±63,84               | 153,7±9,68  | 125,5±10,59 | 60,1±11,17 | 27,0±6,17  | 15,9±3,62 | 3,5±1,29  |
| %                  | 47                        | 78          | 82          | 91         | 96         | 98        | 99        |
| Цинка сульфат      |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 652,1±206,6               | 358,7±79,43 | 130,8±23,44 | 87,8±18,15 | 43,0±6,48  | 21,8±4,51 | 13,5±5,19 |
| %                  | 8                         | 49          | 81          | 88         | 93         | 96        | 98        |
| Метилурацил®       |                           |             |             |            |            |           |           |
| S, мм <sup>2</sup> | 612,9±244,7               | 274,0±99,50 | 126,1±13,08 | 123,5±9,5  | 80,4±13,08 | 34,3±12,0 | 6,7±0,5   |
| %                  | 13                        | 61          | 82          | 83*        | 89*        | 95        | 99        |

Примечание. Результаты в таблице представлены как средняя величина ± стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). \* – статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к контролю или Na-КМЦ. % заживления представлен по отношению к исходной площади раны (706,86 мм<sup>2</sup>).

**Сравнительное изучение активности металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов на модели контактного дерматита.** Спустя 4 суток после аппликаций раствора 2,4-ДНХБ у животных образовался очаг воспаления с признаками КД, проявившегося появлением плотных геморрагических корок. Кожа вокруг очага поражения приобрела гиперемированный и отечный вид. Как видно из таблицы 4, на 5 сутки после моделирования КД у животных, получавших комплексы цинка, толщина кожной складки значительно уменьшалась по сравнению с исходными размерами, однако, полученные результаты статистически не отличались от данных в группе Na-КМЦ.

Таблица 4 – Толщина кожной складки у экспериментальных животных на модели КД (n = 6)

| Вещества    | Толщина (продольная + поперечная) кожной складки, мм |           |     |            |     |
|-------------|--|-----------|-----|------------|-----|
|             | Исходная   | 5-е сутки |     | 10-е сутки |     |
|             | M±m  | M±m       | %   | M±m        | %   |
| Контроль    | 18,5±2,22  | 12,0±2,11 | 65  | 7,8±0,75   | 42  |
| Na-КМЦ      | 17,1±2,42  | 10,5±1,41 | 61  | 7,6±0,68   | 45  |
| Ацизол      | 18,0±1,12  | 12,7±2,01 | 71  | 6,9±0,88   | 36  |
| Пилим-1     | 19,8±1,78  | 11,7±1,65 | 59  | 7,2±0,95   | 36  |
| Аллил       | 18,5±1,36  | 12,9±1,45 | 70  | 8,0±1,12   | 43  |
| Аллил-2     | 17,1±3,15  | 11,3±0,41 | 66  | 8,7±0,46   | 51  |
| Аллим-2     | 18,7±4,21  | 16,7±3,25 | 89  | 8,9±1,16   | 48  |
| Пропаргил-2 | 16,2±2,33  | 10,1±1,33 | 62  | 11,1±2,43  | 69  |
| Акридерм®   | 20,0±1,64  | 9,6±1,23  | 48* | 5,4±0,89   | 27* |

Примечание. М – значение средней толщины кожной складки, мм, m – ошибка средней, % по отношению к исходной толщине кожной складки. Различия достоверны по сравнению с исходной толщиной кожной складки, принятой за 100% ( $p \leq 0,05$ ). \* – достоверные различия по сравнению с контролем, принятым за 100% ( $p \leq 0,05$ ).

В опытных группах сохранялась картина развитой патологии. Аппликации Акридерма® уменьшали толщину кожной складки у крыс на 52% по сравнению с исходной величиной, что статистически значимо отличалось от контрольной группы. На 10 сутки лечения толщина кожной складки и выраженность воспаления в экспериментальных группах животных, получавших комплексы цинка, также статистически значимо не отличалась от группы Na-КМЦ. У животных, которым наносили аппликации Акридерма®, наблюдалось отхождение геморрагической корки и регенерация пораженного участка кожи. Толщина кожной складки уменьшалась на 73%, что статистически достоверно отличалось от контрольной группы.

Следовательно, на модели КД у крыс комплексные соединения цинка не оказывали защитного действия в сравнении с референтным препаратом Акридерм®, обладающим выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием.

**Изучение противомикробной активности комплексных соединений цинка производных N-алкенилимидазолов в опытах *in vitro*.** В результате изучения установлено, что

Пилим-1 и Аллил обладают практически одинаковой умеренной бактериостатической активностью в отношении *S. aureus* 209-P, *E. coli* ATCC 25922, *Pt. vulgaris* ATCC 6896, *P. aeruginosa* ATCC 9027 (МИК составила 125, 250, 250, 500 мкг/мл соответственно).

При изучении фунгистатического действия изученных субстанций установлена слабая активность в отношении дрожжеподобного гриба *C. albicans* ATCC 10231 в концентрации 1000 мкг/мл и мицелиального гриба *M. canis* 352 – в концентрации 1000-2000 мкг/мл. Метронидазол проявлял в 2 раза, а Цинка сульфат и Na-КМЦ – в 4-8 раз меньшую активность в отношении всех изученных штаммов микроорганизмов по сравнению с Пилимом-1 и Аллилом (таблица 5).

Таблица 5 – Антимикробная активность Пилима-1 и Аллила в опытах *in vitro* (МИК, мкг/мл)

| Исследуемые вещества | Штаммы микроорганизмов |                           |                               |                                |                               |                     |
|----------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------|
|                      | <i>S. aureus</i> 209 P | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>Pt. vulgaris</i> ATCC 6896 | <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 | <i>C. albicans</i> ATCC 10231 | <i>M. canis</i> 352 |
| Пилим-1              | 125                    | 250                       | 250                           | 500                            | 1000                          | 1000                |
| Аллил                | 250                    | 250                       | 250                           | 500                            | 1000                          | 2000                |
| Цинка сульфат        | 4000                   | 2000                      | 4000                          | 4000                           | 2000                          | 2000                |
| Na-КМЦ               | 4000                   | 1000                      | 4000                          | 4000                           | 8000                          | 8000                |
| Метронидазол         | 500                    | 500                       | 500                           | 1000                           | 4000                          | 4000                |

Следовательно, в опытах *in vitro* установлена умеренная антибактериальная и слабая фунгистатическая активность Пилима-1 и Аллила. Полученные результаты превышали противомикробную активность Метронидазола и Цинка сульфата (Lebedeva et al. 2023). Для подтверждения противомикробного действия, установленного *in vitro*, мы провели исследование антибактериальной активности на модели инфицированной кожной раны у мышей.

Антибактериальное действие Пилима-1 и Аллила изучали **на раневой модели моноинфекции**, вызванной полирезистентным штаммом *P. aeruginosa* Ts 38-16 из коллекции лаборатории Трансляционной биомедицины НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи (г. Москва). МИК комплексов цинка Пилима-1 и Аллила, полученная методом микроразведений для клинического изолята *P. aeruginosa* Ts 38-16, составила для обеих субстанций 2048 мкг/мл (Рисунок 4).

*Ранозаживление.* Измерение площадей раневых поверхностей на 1, 3, 7 и 14 сутки показало отсутствие статистически значимых отличий между группами (Рисунок 5).

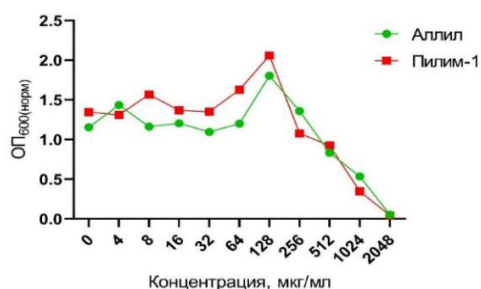
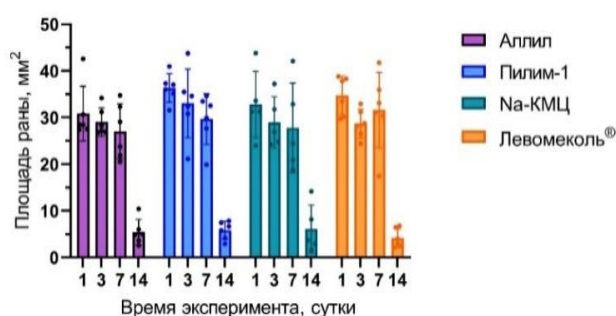


Рисунок 4 – Изменение оптических плотностей культур бактерий изолята *P. aeruginosa* Ts 38-16 после инкубации с различными концентрациями исследуемых субстанций

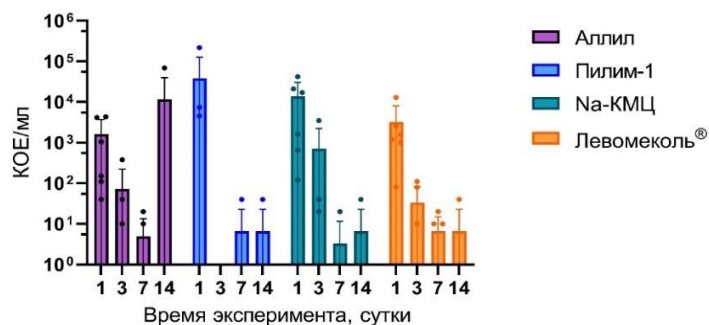


Представлены индивидуальные и средние значения  $\pm$  SD.

Рисунок 5 – Динамика заживления раны, инфицированной *P. aeruginosa* Ts 38-16

Также спустя 7 суток во всех группах наблюдалась фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани с отслоением края раневой корки.

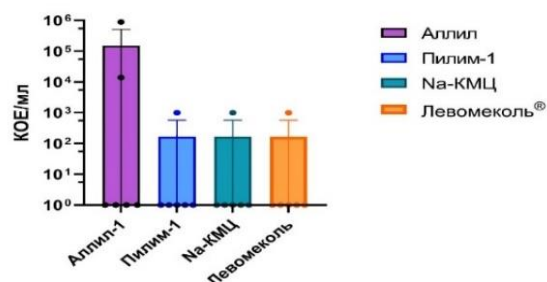
*Обсеменённость раневых поверхностей.* На 3, 7 и 14 сутки у большей части животных во всех группах с поверхности ран живые бактерии не высеивались, у отдельных мышей наблюдались высевы от  $10^0$  до  $3,5 \times 10^3$  КОЕ/мл, статистической разницы между группами не было (Рисунок 6).



Представлены индивидуальные и средние значения  $\pm$  SD

Рисунок 6 – Высевы смывов с раневой поверхности

*Высевы крови и гомогенатов кожи.* Оценка обсемененности кожных лоскутов показала, что в конечной точке эксперимента значения между группами статистически не различались (Рисунок 7).



Представлены индивидуальные и средние значения  $\pm$  SD.

Рисунок 7 – Обсеменённость гомогенатов раневых дефектов

Следовательно, в результате проведенного исследования не было выявлено антибактериального действия металлокомплексов Пилим-1 и Аллил в виде 1% гелей на основе Na-КМЦ на модели инфицированной полирезистентным штаммом *P. aeruginosa* Ts 38-16 плоскостной раны у мышей при лечении в течение 14 суток (Lebedeva et al. 2023).

**Гистоморфологический анализ раневых биоптатов** показал полное закрытие ран на эпидермальном и дермальном уровнях в контрольной и экспериментальной группах на 7 и 28 сутки после нанесения линейных или плоскостных ран соответственно. По гистологическим критериям образцы раневых отпечатков кожи крыс, обработанные в процессе эксперимента 1% гелями Пилима-1 и Аллила, демонстрировали более выраженное ранозаживление, чем другие исследуемые вещества и референтные средства. На модели инфицированной плоскостной раны у мышей наиболее эффективным оказался Пилим-1, гистоморфологическая картина раневого отпечатка соответствовала картине ранозаживления при лечении препаратом сравнения Левомеколь®. Толщина пучков коллагеновых волокон на дермальном ретикулярном уровне непосредственно в зоне повреждения в группе Пилима-1 оказалась визуально меньше, чем в контрольной, особенно в глубоких слоях дермы. Образцы кожи крыс данной группы не показали явных деструктивных изменений, в то время как эпидермис контрольных животных проявлял отек с выраженной вакуолярной гидропической дегенерацией и гиперкератозом, гидропической дегенерацией базального слоя и частичным отторжением эпителия из сосочкового слоя дермы, что указывает на деструктивные процессы в базальной мембране (Рисунок 8). Гистоморфологическая картина раневых биоптатов инфицированной раны у мышей, получавших лечение 1% гелем Пилима-1 и референтным препаратом Левомеколь®, соответствовала полной эпителизации с отсутствием воспаления.

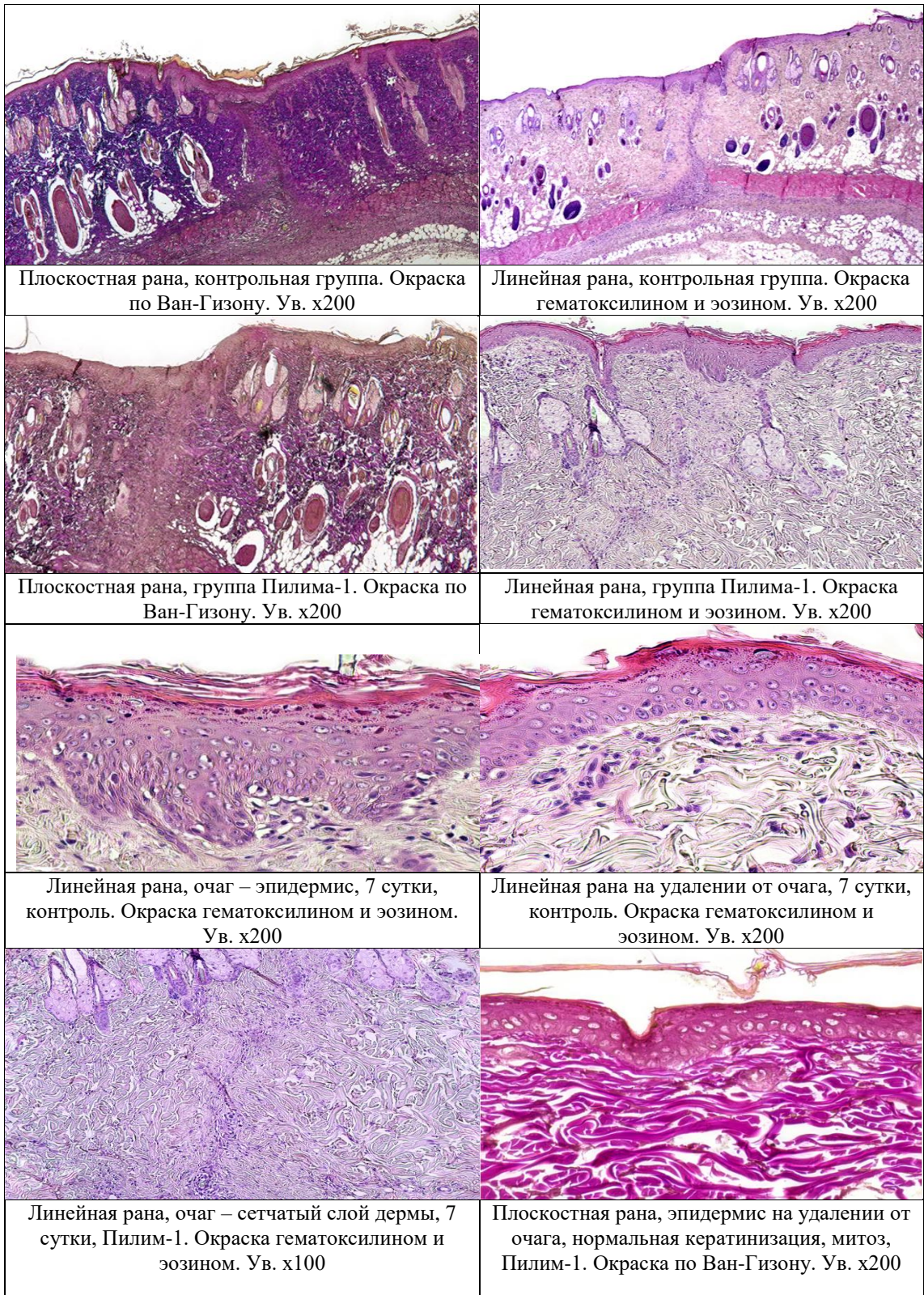


Рисунок 8 – Образцы раневых биоптатов кожи крыс

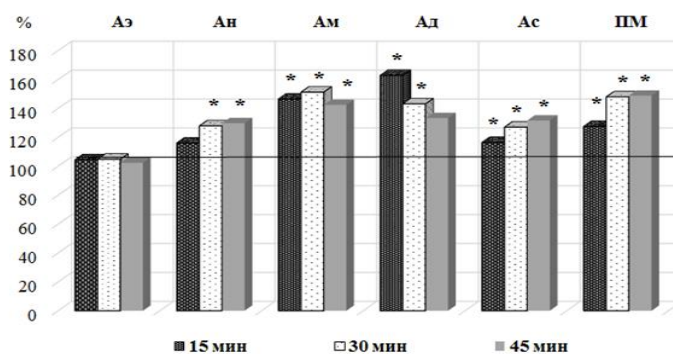
Проведенные гистоморфологические исследования подтверждают выявленные нами ранозаживляющие свойства комплексного соединения цинка под шифром Пиллим-1 и

обосновывают перспективы дальнейшего изучения с целью разработки на его основе нового препарата для лечения неинфицированных и гнойных ран.

### Материалы к возможному механизму дерматотропного действия комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов

Выявленный ранее на животных моделях противогипоксический эффект Пилима-1 (Шахмарданова, Галенко-Ярошевский 2015, Shakhmardanova, Galenko-Yaroshevsky 2017) может играть важную роль при ранозаживлении, улучшая кислородное обеспечение поврежденных тканей. С целью изучения других возможных механизмов, лежащих в основе ранозаживляющего действия Пилима-1, нами в опытах *in vitro* и на лабораторных животных изучено влияние на процессы микроциркуляции, ферменты антиоксидантной защиты, показатели гемостаза.

**Изучение влияния Пилима-1 на процессы микроциркуляции** показало, что через 15 мин после введения соединения в дозе 20 мг/кг происходило изменение практически всех показателей кожной гемодинамики по сравнению с показателями в контрольной группе (Рисунок 9).



Примечание: Данные представлены в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%. \* – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контрольной группе животных.

Рисунок 9 – Изменение амплитуд эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам) пульсовых (Ас), дыхательных (Ад) ритмов и показателя микроциркуляции (ПМ) у животных после введения Пилима-1

Пилим-1 оказывал существенное влияние как на перфузию, так и на амплитуды выделенных ритмов ЛДФ-граммы. Особенностью эффектов является отсутствие действия на метаболические процессы эндотелия, связанные с релингом оксида азота. Улучшение процессов микроциркуляции может способствовать улучшению трофики тканей в области раны и ускорять процессы ранозаживления.

**Влияние Пилима-1 на активность пероксидазы и каталазы.** Пилим-1 в концентрации 10 мг/мл проявлял пероксидазную активность на 20% по сравнению с контролем и не влиял на

скорость протекания каталазной реакции. Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии слабой антиоксидантной активности у Пилима-1, что может играть важную роль в механизме его ранозаживляющего действия.

**Влияние Пилима-1 на показатели гемостаза.** Пилим-1 оказывал влияние на плазменный компонент гемостаза, проявляющееся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – АПТВ и не влиял на показатель концентрации фибриногена и ПВ. В то же время Пилим-1 проявлял антиагрегационную активность на уровне АСК и эффективнее увеличивал lag-период (таблица 6).

Таблица 6 – Влияние Пилима-1 и референтных препаратов на систему гемостаза в условиях *in vitro*, Ме (0,25-0,75)

| Вещество       | Латентный период | МА      | Скорость агрегации | Время достижения МА | АПТВ   |
|----------------|------------------|---------|--------------------|---------------------|--------|
| Пилим-1        | +10,3*#α         | -10,2*α | -13,1*α            | +16,1*α             | +9,1*  |
| АСК            | -2,1             | -13,7*  | -10,5*             | +10,5*              | -      |
| Пентоксифиллин | +32,4*#          | -48,4*# | -34,9*             | +32,1*#             | -      |
| Гепарин натрия | -                | -       | -                  | -                   | +20,3* |

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота, МА – максимальная амплитуда, характеризующая активность тромбоцитов и максимальную прочность сгустка. \*  $p \leq 0,05$  в сравнении с контролем, #  $p \leq 0,05$  в сравнении с АСК, α  $p \leq 0,05$  в сравнении с Пентоксифиллином.  $p \leq 0,05$  в сравнении с Гепарином натрия по значению АПТВ. Данные представлены в % к контролю.

Результаты по оценке активации тромбоцитов в присутствии Пилима-1 сопоставимы с результатами, полученными методом Born в отношении агрегации тромбоцитов. АСК не влияла на уровень экспрессии CD62 в отличие от Пилима-1, растворы которого полностью подавляли активацию тромбоцитов в изученных концентрациях (таблица 7).

Таблица 7 – Экспрессия CD62 тромбоцитов в присутствии Пилима-1 и референтных препаратов, Ме (0,25-0,75)

| Вещество       | CD62 АДФ+      | CD62 АДФ-             |
|----------------|----------------|-----------------------|
| Контроль       | 1,3 (1,1-1,4)  | 16,8 (16,1-19,4) †††  |
| Пилим-1        | 1,1(0,9-1,2)*  | 1,2 (1,1-1,4)** †††   |
| АСК            | 1,3 (1,1-1,4)* | 16,4 (14,5-17,3)* ††† |
| Пентоксифиллин | 1,2 (1,1-1,4)* | 1,5 (1,3-1,6)** †     |

Примечание: уровень статистической значимости различий признаков в сравнении с контролем: \* –  $p > 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,05$ ; уровень статистической значимости различий признаков групп после активации АДФ: † –  $p > 0,05$ , †† –  $p \leq 0,05$ . CD62 АДФ- – экспрессия CD62 до воздействия АДФ, CD62 АДФ+ – экспрессия CD62 после воздействия АДФ.

Полученные нами данные свидетельствуют о снижении активации тромбоцитов, что может уменьшать вязкость крови и улучшать ее реологические свойства и микроциркуляторные процессы в области раневого повреждения. Пилим-1 оказывал влияние на тромбоцитарный гемостаз, проявляя антиагрегантную активность за счет снижения активации тромбоцитов.

## ВЫВОДЫ

1. Изученные металлокомплексы цинка производные N-алкенилимидазолов относятся к классу умеренно токсичных соединений, при наружном применении не оказывают раздражающего действия и не вызывают нарушений функционального состояния кожи крыс.

2. Местное применение 1% гелей металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов на основе Na-КМЦ сокращает сроки заживления на моделях линейной и плоскостной неинфицированной кожной раны у крыс в сравнении с референтными препаратами Цинка сульфатом, Солкосерил<sup>®</sup>, Метилурацилом<sup>®</sup>. Наиболее выраженный ранозаживляющий эффект проявляли производные N-изопропенилимидазола и N-аллилимидазола под шифрами Пилим-1 и Аллил соответственно.

3. На модели контактного дерматита (КД) у крыс эффективным оказался только референтный препарат Акридерм<sup>®</sup>.

4. Для комплексных соединений цинка Пилима-1 и Аллила установлена умеренная антибактериальная активность в отношении *S. aureus* 209-P, *E. coli* ATCC 25922, *Pt. vulgaris* ATCC 6896, *P. aeruginosa* ATCC 9027 и слабая фунгистатическая активность в отношении *C. albicans* ATCC 10231 и *M. canis* 352. Полученные результаты превышают противомикробную активность Метронидазола и Цинка сульфата. При раневой моноинфекции у мышей, вызванной полирезистентным штаммом *P. aeruginosa* Ts 38-16, Пилим-1 и Аллил не проявляют антибактериального действия при лечении в течение 14 суток.

5. По гистологическим критериям образцы раневых отпечатков кожи крыс, обработанные в процессе эксперимента 1% гелем Пилим-1, демонстрируют более выраженное ранозаживление, чем другие исследуемые вещества и референтные средства. Гистоморфологическая картина раневых биоптатов инфицированной раны у мышей, получавших лечение 1% гелем Пилима-1 и референтным препаратом Левомеколь<sup>®</sup>, соответствует полной эпителизации с отсутствием воспаления.

6. Ранозаживляющее действие Пилима-1 реализуется, вероятно, за счет высокой биодоступности, обеспечивающей фармакологическую эффективность, направленную на патогенетические механизмы раневого процесса: устранение гипоксии, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови, противомикробного эффекта и нормализации

процессов свободно-радикального окисления.

8. Выявленные дерматотропные свойства Пилима-1 позволяют рекомендовать данный комплекс цинка для дальнейшего изучения с целью разработки эффективного средства, стимулирующего репаративную регенерацию ран.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Полученные результаты позволяют рекомендовать комплексные соединения цинка производные N-алкенилимидазолов для дальнейшего изучения дерматотропного действия на других моделях повреждения кожи. В дальнейшем необходима разработка и изучение ЛФ Пилима-1 для наружного применения.

Изучение воздействия Пилима-1 на тромбоцитарный гемостаз важно с точки зрения понимания роли вещества в процессах агрегации тромбоцитов, реакции сосудов на повреждение, а также участия Р-селектина в заживлении ран. Изучение влияния Пилима-1 на экспрессию Р-селектина может также представлять интерес для разработки новых методов лечения заболеваний кожи, в частности, воспалительных.

Необходимо дальнейшее изучение возможных механизмов действия Пилима-1, которые позволят понять не только пути реализации его ранозаживляющего эффекта, но и прольют свет на роль цинка в патофизиологии раневого процесса и тромбообразовании при повреждении тканей.

Особый интерес представляет выявленная нами противомикробная активность комплексов цинка Аллила и Пилима-1. Учитывая тот факт, что комбинации ЛС являются одной из основных терапевтических стратегий в преодолении антибиотикорезистентности, применение данных веществ с различными антимикробными препаратами может быть одним из альтернативных подходов улучшения эффективности.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сравнительная оценка ранозаживляющего действия комплексных соединений цинка производных N-алкенилимидазола / С.А. Лебедева, **П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)** // сб. тез. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: сборник материалов VIII Всерос. науч.-технич. конф. с междунар. участием, посвященной Году науки и технологий, 26 ноября 2021 г. / под общ. ред. С. Г. Марданлы, В. В. Помазанова, В. А. Киселевой. – Орехово-Зуево: ГГТУ 2021. – 320 с.

2. Оценка ранозаживляющего действия металлокомплекса цинка производного N-изопропенилимидазола на модели линейной кожной раны у крыс / С.А. Лебедева, **П.А. Галенко-**

**Ярошевский П.А. (мл.), С.И. Мельник** // Фармация. – 2021. – Т. 70. – № 6. – С. 49-55.

3. Молекулярные аспекты ранозаживляющего действия цинка как эссенциального микроэлемента / С.А. Лебедева, **П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)**, В.О. Рычка // **Микроэлементы в медицине.** – 2022. – Т. 23. – № 1. – С. 14-23. [Scopus]

4. Ранозаживляющее действие металлоорганического комплекса цинка на модели плоскостной кожной раны у крыс / С.А. Лебедева, **П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)**, С.И. Мельник // **Научные результаты биомедицинских исследований.** – 2022. – Т. 8. – № 1. – С. 71-81. [Scopus]

5. Molecular mechanisms of wound healing: the role of zinc as an essential microelement / S.A. Lebedeva, **P.A. Galenko-Yaroshevsky (Jr.)**, M.Yu. Samsonov // **Research Results in Pharmacology.** – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 25-39. [Scopus]

6. Effective wound healing agents based on N-alkenylimidazole zinc complexes derivatives: future prospects and opportunities / S.A. Lebedeva, **P.A. Galenko-Yaroshevsky**, T.V. Fateeva // **Research Results in Pharmacology.** – 2023. – Vol. 9, № 3. – P. 27-39. [Scopus]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ – активированное парциальное  
тромбопластиновое время

АСК – ацетилсалициловая кислота

в/б – внутривенно

2,4-ДНХБ – 2,4-динитрохлорбензол

КД – контактный дерматит

ЛВ – лекарственное вещество

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛС – лекарственное средство

МИК – минимальная ингибирующая  
концентрация

ПВ – протромбиновое время

ПМ – показатель микроциркуляции

LD<sub>50</sub> – полулетальная доза

Na-КМЦ – натрий

карбоксиметилцеллюлоза