

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-209-219>
УДК 616-001.17 + 615 + 541.49 + 678.83



Оригинальная статья / Research article

Исследование эффективности действия препаратов на основе молекулярных комплексов аденозин-полимер на модели термического ожога

Е. Д. Семивеличенко^{2✉}, А. А. Ермолаева², В. В. Пономаренко², А. В. Новоселов¹,
Г. А. Плиско², Д. Ю. Ивкин², В. Г. Антонов³, В. Е. Карев⁴, И. А. Титович², А. В. Ерёмин¹

¹ Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), 199004, Россия, г. Санкт-Петербург, В. О. Большой пр., д. 31

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

⁴ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

✉ Контактное лицо: Семивеличенко Евгений Дмитриевич. E-mail: evgeniy.semivlichenko@pharminnotech.com

ORCID: Е. Д. Семивеличенко – <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>; А. А. Ермолаева – <https://orcid.org/0000-0002-6040-2795>;

В. В. Пономаренко – <https://orcid.org/0000-0002-8077-3358>; А. В. Новоселов – <https://orcid.org/0000-0002-3042-2269>; Г. А. Плиско – <https://orcid.org/0000-0003-0869-3430>;

Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; В. Г. Антонов – <https://orcid.org/0000-0001-9910-5395>; В. Е. Карев – <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>;

И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>; А. В. Ерёмин – <https://orcid.org/0000-0003-3325-187X>.

Статья поступила: 07.06.2022

Статья принята в печать: 18.08.2022

Статья опубликована: 25.08.2022

Резюме

Введение. В современной фармакологии все более широко используются молекулярные комплексы (МК), основанные на донорно-акцепторных или, на более слабых, межмолекулярных взаимодействиях, для стабилизации лекарственных форм в составе фармацевтических субстанций или их целевой доставки. Этот тренд активно развивается, т. к. молекулы образующие МК, имеющий определенный состав и пространственное строение, сохраняются и могут быть освобождены в неизменном виде. Использование МК в паре с «классическими» металлсодержащими координационными соединениями, усиливающими или модифицирующими действие активного компонента, позволяет разрабатывать новые, более эффективные лекарственные препараты с оптимизированными биодоступностью и активностью.

Цель. Оценка ранозаживляющего действия новых субстанций на основе водных систем, содержащих координационные соединения меди(II) или цинка с МК аденозин-сополимер N-винилпирролидона, в сравнении с препаратом Депантол®, на модели термического ожога у мышей.

Материалы и методы. Синтезированы мономерные алаинатные комплексы $\text{Cu}(\text{Ala})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Zn}(\text{Ala})_2$ (Ala – алаинат-анион), сополимер N-винилпирролидона с кротоновой кислотой (ПВП-КК). Состав полученных соединений подтвержден данными элементного анализа на СН(S)-анализаторе LECO CHNS(O)-932 (Elemental Microanalysis Ltd, Великобритания). ИК-спектры образцов регистрировались на приборах IRAffinity-1 (Shimadzu, Япония) (методом таблетирования образца с KBr) и IRTracer-100 (Shimadzu, Япония), оснащенном приставкой НПВО Specac Quest (Shimadzu Corporation, Япония). Потенциометрическое титрование функциональных групп сополимера ВП производили с помощью рН-метра PP-20 (Sartorius AG, Германия). Растворы препаратов готовились растворением ПВП-КК в полиэтиленгликоле (ПЭГ-400) с последующим внесением в препарат водной дисперсии аденозина (Ad) и соответствующего комплекса меди(II) или цинка. После моделирования термического ожога III степени оценивалась общая смертность в группах и динамика заживления травмированной области. В ходе эксперимента проводились гистологические исследования участков поврежденной ткани после окрашивания препаратов гематоксилином и эозином и проводилась обобщенная балльная оценка характеристик ожогового процесса, включающая оценку ширины и глубины образующейся рубцовой ткани, выраженности воспалительной инфильтрации и наличие гемосидероза в тканях.

Результаты и обсуждение. Образование МК сополимера N-винилпирролидона с кротоновой кислотой с аденозином позволило приготовить растворы препаратов, содержащие до 5 % (масс.) последнего. В полученных образцах молярное соотношение ПВП-КК:Ad:M(Ala)₂ составляло 100:10:1 (M = Cu^{II}, Zn), уровень pH полученных препаратов был равен 7.0–7.1. Полученные средства наносили на поврежденный участок кожи в объеме по 0,1 мл/сутки, каждой особи, ежедневно в течение 4 недель. Вводные субстанции на основе МК ПВП-КК:Ad:M(Ala)₂ показали умеренное ранозаживляющее действие в сравнении с препаратом Депантол®, основанным на водно-жировой эмульсии. Субстанции, не содержащие металлокомплекса и содержащие $\text{Cu}(\text{Ala})_2$, показали лучшую эффективность в динамике заживления ожоговой травмы в сравнении с другими исследуемыми субстанциями, что сочеталось с низкой смертностью экспериментальных животных в данных группах (3 случая и 2 случая из 9 особей, соответственно). Препарат сравнения – Депантол®, в свою очередь, показал самый лучший результат, вероятно обусловленный содержанием в его составе, помимо декспантенола, характеризующегося ранозаживляющим действием, антисептика хлоргексидина, и жировой основы, уменьшающей дегидратацию травмированной области.

Заключение. Экспериментальные субстанции, основанные на водных растворах МК аденозина-полимер, показали умеренный ранозаживляющий эффект, сопоставимый с референтным лекарственным средством, что, однако, представляет достаточный интерес для дальнейшего изучения подобных композиций, или их модифицированных вариантов с добавлением противомикробных компонентов на моделях термического ожога, с целью создания новых, более эффективных лекарственных препаратов для заживления раневых поверхностей.

Ключевые слова: ожог, травма, молекулярные комплексы, полимеры, аденозин, координационные соединения, гистология

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

© Семивеличенко Е. Д., Ермолаева А. А., Пономаренко В. В., Новоселов А. В., Плиско Г. А., Ивкин Д. Ю., Антонов В. Г., Карев В. Е., Титович И. А., Ерёмин А. В., 2022

© Semivlichenko E. D., Ermolaeva A. A., Ponomarenko V. V., Novoselov A. V., Plisko G. A., Ivkin D. Yu., Antonov V. G., Karev V. E., Titovich I. A., Eremin A. V., 2022

Вклад авторов. А. В. Еремин осуществлял синтез металлсодержащих координационных соединений, получение и исследование образцов полимеров, написание статьи. А. В. Новоселов осуществлял отработку оптимальных составов препаратов, приготовление образцов растворов, содержащих МК, оценку их физико-химических свойств, а также корректировку статьи. А. А. Ермолаева, В. В. Пономаренко и Г. А. Плиско осуществляли уход за лабораторными животными и непосредственное проведение биологических экспериментов и первичную обработку полученных данных. Е. Д. Семивеличенко и Д. Ю. Ивкин осуществляли общее руководство экспериментами с животными, финальную обработку и описание полученных результатов, рецензирование и корректировку статьи. В. Г. Антонов осуществлял общую концептуализацию и методологию исследования, а также рецензирование и корректировку статьи. В. Е. Карев проводил гистологические исследования биологических образцов, критику и корректировку статьи. Статья была написана при участии всех соавторов. Все вышеуказанные авторы согласовали итоговую версию статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием ресурсов ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Семивеличенко Е. Д., Ермолаева А. А., Пономаренко В. В., Новоселов А. В., Плиско Г. А., Ивкин Д. Ю., Антонов В. Г., Карев В. Е., Титович И. А., Еремин А. В. Исследование эффективности действия препаратов на основе молекулярных комплексов аденозин-полимер на модели термического ожога. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):209–219. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-209-219>

Study of the Effectiveness of Drugs Based on Molecular Complexes of Adenosine-polymer on the Model of Thermal Burn

Evgeniy D. Semivelichenko^{2✉}, Anastasia A. Ermolaeva², Veronika V. Ponomarenko², Anton V. Novoselov¹, Grigoriy A. Plisko², Dmitry Yu. Ivkin², Victor G. Antonov³, Vadim E. Karev⁴, Irina A. Titovich², Alexei V. Eremin¹

¹ Institute of macromolecular compounds, 199004, 31, Bolshoy pr., Saint-Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russia

⁴ Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia

✉ Corresponding author: Evgeniy D. Semivelichenko. E-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

ORCID: Evgeniy D. Semivelichenko – <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>; Anastasia A. Ermolaeva – <https://orcid.org/0000-0002-6040-2795>;

Veronika V. Ponomarenko – <https://orcid.org/0000-0002-8077-3358>; Anton V. Novoselov – <https://orcid.org/0000-0002-3042-2269>;

Grigoriy A. Plisko – <https://orcid.org/0000-0003-0869-3430>; Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; Victor G. Antonov – <https://orcid.org/0000-0001-9910-5395>;

Vadim E. Karev – <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>; Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>; Alexei V. Eremin – <https://orcid.org/0000-0003-3325-187X>.

Received: 07.06.2022

Revised: 18.08.2022

Published: 25.08.2022

Abstract

Introduction. In modern pharmacology, more and more widely used molecular complexes (MC) based on donor-acceptor or, on weaker, intermolecular interactions, to stabilize dosage forms in the composition of pharmaceutical substances or their targeted delivery. This trend is actively developing, because the molecules forming MC, which has a certain composition and spatial structure, are preserved and can be released unchanged. The use of MC in tandem with "classical" metal-containing coordination compounds, which enhance or modify the action of the active component, allows the development of new, more effective drugs with optimized bioavailability and activity.

Aim. Evaluation of the wound-healing effect of new substances based on aqueous systems containing coordination compounds of copper(II) or zinc with MC adenosine-copolymer of N-vinylpyrrolidone, in comparison with the drug Depantol® on a model of thermal burn in mice.

Materials and methods. Mononuclear alainate complexes $\text{Cu}(\text{Ala})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Zn}(\text{Ala})_2$ (Ala – alainate-anion), copolymer of N-vinylpyrrolidone with crotonic acid (PVP-CA) have been synthesized. The composition of the obtained compounds was confirmed by the data of elemental analysis on a CHN (S) analyzer LECO CHNS (O) 932 (Elemental Microanalysis Ltd, Great Britain). IR spectra of the samples were recorded on a IRAffinity-1 (Shimadzu, Japan) instrument (by tableting a sample with KBr) and a IRTTracer-100 (Shimadzu, Japan) instrument equipped with a Specac Quest ATR attachment (Shimadzu Corporation, Japan). Potentiometric titration of the functional groups of the VP copolymer was performed using a PP-20 pH meter (Sartorius AG, Germany). The solutions of the preparations were prepared by dissolving PVP-KK in polyethylene glycol (PEG-400), followed by the addition of an aqueous dispersion of adenosine (Ad) and the corresponding complex of copper(II) or zinc into the preparation. After modeling a thermal burn of the third degree, the overall mortality in the groups and the dynamics of healing of the injured area were assessed. During the experiment, histological studies of areas of damaged tissue after staining of preparations with hematoxylin and eosin were carried out and a generalized scoring assessment of the characteristics of the burn process was carried out, including an assessment of the width and depth of the formed scar tissue, the severity of inflammatory infiltration and the presence of hemosiderosis in the tissues.

Results and discussion. The formation of the MC of the copolymer of N-vinylpyrrolidone with crotonic acid with adenosine made it possible to prepare solutions of preparations containing up to 5 % (wgt.) Of the latter. In the obtained samples, the molar ratio of PVP-CA:Ad:M(Ala)₂ was 100:10:1 (M = Cu^{II}, Zn), the pH level of the obtained preparations was 7.0–7.1. The resulting funds were applied to the damaged area of the skin in a volume of 0.1 ml/day, each individual, daily for 4 weeks. Introductory substances based on MC PVP-CA:Ad:M(Ala)₂ showed a moderate wound healing effect in comparison with the drug Depantol®, based on a water-fat emulsion. Substances that do not contain a metal complex and contain Cu(Ala)₂ showed better efficiency in the dynamics of healing a burn injury in comparison with other studied substances, which was combined with a low mortality rate of experimental animals in these groups (3 cases and 2 cases out of 9 individuals, respectively). The reference drug – Depantol®, in turn, showed the best result, probably due to the content in its composition, in addition to dexpanthenol, which is characterized by a wound-healing effect, chlorhexidine antiseptic, and a fatty base, which reduces the dehydration of the injured area.

Conclusion. Experimental substances based on aqueous solutions of adenosine-polymer MK showed a moderate wound healing effect comparable to the reference drug, which, however, is of sufficient interest for further study of such compositions, or their modified versions with the addition of antimicrobial components on thermal burn models, in order to creation of new, more effective drugs for the healing of wound surfaces.

Keywords: burns, trauma, molecular complexes, polymers, adenosine, coordination compounds, histology

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

Contribution of the authors. Alexei V. Eremin carried out the synthesis of metal-containing coordination compounds, obtaining and researching polymer samples, writing an article. Anton V. Novoselov worked out the optimal compositions of the preparations, prepared samples of solutions containing MC, assessed their physicochemical properties, and also corrected the article. Anastasia A. Ermolaeva, Veronika V. Ponomarenko and Grigoriy A. Plisko took care of laboratory animals and directly carried out biological experiments and primary processing of the obtained data. Evgeniy D. Semivelichenko and Dmitry Yu. Ivkin carried out the general management of experiments with animals, final processing and description of the results obtained, reviewing and correcting the article. Victor G. Antonov carried out the general conceptualization and research methodology, as well as reviewing and correcting the article. Vadim E. Karev conducted histological studies of biological samples, criticized and corrected the article. The article was written with the participation of all co-authors. All of the above authors agreed on the final version of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the resources of the Center for Collective Use "Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Semivelichenko E. D., Ermolaeva A. A., Ponomarenko V. V., Novoselov A. V., Plisko G. A., Ivkin D. Yu., Antonov V. G., Karev V. E., Titovich I. A., Eremin A. V. Study of the effectiveness of drugs based on molecular complexes of adenosine-polymer on the model of thermal burn. *Drug development & registration*. 2022;11(3):209–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-209-219>

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является первичным барьером физической и иммунной защиты организма против попадания микроорганизмов. Повреждение или инфицирование кожных покровов может иметь фатальные последствия для всего организма. Ожог – термическое повреждение кожи [1] и подлежащих тканей, приводит к денатурации входящих в их состав белков, обезвоживанию, тромбозу кровеносных сосудов кожи и в результате – к гибели клеток и повреждению тканей [2], что, при неблагоприятных обстоятельствах приводит к возникновению вторичных инфекций [3]. При возникновении которых, даже несмертельные и изначально незначительные ожоги могут стать причиной длительного лечения, госпитализации и привести к инвалидности¹. В целом, по оценкам ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более стапятидесяти тысяч случаев смерти от ожоговых травм [4].

Как правило, роль биосовместимых полимеров в современной фармакологии ограничивается или областью вспомогательных веществ или основы буферной системы растворов препаратов или функцией стабилизации лекарственной формы в составе фарм-субстанции или в растворе. Однако, все чаще появляются примеры, когда биосовместимые полимеры становятся носителями биологически активных молекул, позволяющих повысить концентрацию действующего вещества в зоне фармакологической мишени или регулировать поступление активного компонента препарата в систему [5, 6]. Одновременно биополимеры, образуя молекулярные комплексы на основе слабых, невалентных взаимодействий полимер-активное ве-

щество могут заметно изменять физиологическое действие препарата, например уменьшать токсичность или повышать биодоступность действующего вещества.

Как пример можно привести «Катапол» – полимерный антисептик, представляющим собой эквимольный молекулярный комплекс ПВП-КК (рисунок 1) с Катамином АБ [катионом диметилбензилалкиламмония, $(\text{CH}_3)_2\text{BzN}^+(\text{C}_{12-16}\text{H}_{25-33})$]. По сравнению с Катамином АБ, в виде хлоридной соли, Катапол, активный в отношении стафилококков, стрептококков, грамотрицательных бактерий (в том числе кишечной и синегнойной палочек, протей, клебсиеллы), анаэробных бактерий, грибов, плесеней и вирусов имеет меньшую острую токсичность и характеризуется существенно меньшим кожно-раздражающим действием [7]. Еще одним современным примером может быть использование гидрогелей оксида графена для стабилизации вакцин [8] или пегилированных (пегилирование или пэгилирование – ковалентное модифицирование пептидов, белков и других объектов (липосом, наночастиц, лекарственных средств) фраг-

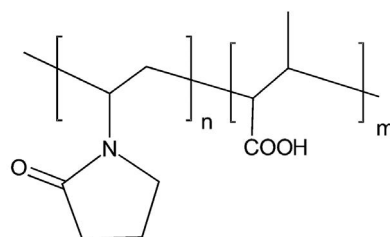


Рисунок 1. Схематическая графическая формула ПВП-КК (n : m = 91 : 9)

Figure 1. Schematic graphic formula of PVP-KK (n : m = 91 : 9)

¹ Всемирная организация здравоохранения. Ожоги. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Ссылка активна на 20.04.2022.

ментами полиэтиленгликоля (ПЭГ)) липидов в вакцинах от COVID-19 [как в BioNTech (Pfizer Inc., США), так и в Moderna (Moderna Inc., США)] [9, 10].

С точки зрения регенеративной функций чрезвычайно интересен аденозин – эндогенный, биологически важный нуклеозид, модулирующий многие физиологические и патологические процессы, в частности, являющийся сильным противовоспалительным агентом, действующим на 4 рецептора, связанных с G-белком [11]. Показано, что местное применение аденозина для лечения ран конечностей у лабораторных животных существенно ускоряет заживление тканей [12, 13]. Однако из-за малой растворимости и малой биодоступности до настоящего времени он не используется в дерматовенерологии.

В целом можно сказать, что в ответ на стресс или ранение аденозин проявляет в основном цитопротекторное и противовоспалительное действие [14]. В молекуле Ad пять атомов азота, три из которых (N1, N3 и N7) обладают заметно выраженными основными свойствами, что позволяет в сильноокислой среде Ad образовывать катион $H_3(Ad)^{3+}$ [15]. Донорные атомы азота можно расположить в ряд по уменьшению их основности: $N1 > N7 > N3$, но из-за таутомерии, при протонировании молекулы Ad в водном растворе до иона $H(Ad)^+$ статистическое распределение протона по атомам азота будет следующим: 96 % для формы $N7(Ad)N1 \cdot H^+$, 3,2 % для $^+H \cdot N7(Ad)N1$, и 0,7 % мольн. для $^+H \cdot N3(Ad)N1$, $N7$ [15]. В водном растворе слабой полимерной кислоты ПВП-КК, сравнимой по силе с уксусной кислотой (pK_a 4,76), наиболее вероятен вариант образования слабого молекулярного комплекса $[(PVP-KK) \cdots H^+ \cdots Ad]$, возможно, дополнительно стабилизированного слабыми невалентными взаимодействиями между лактамным фрагментом ВП и пуриновым фрагментом Ad. Высказанное предположение косвенно подтверждается заметным увеличением растворимости Ad в растворах ПВП-КК относительно чисто водных растворов (при нейтральном уровне pH):

Подобный молекулярный комплекс способен выступать как своеобразное «депо» нахождения Ad в зоне поражения/регенерации и осуществлять постепенное освобождение Ad [5].

Комплексы металлов (координационные соединения, КС) достаточно активно используются в современной фармакологии, однако основной областью их использования являются цитостатические препараты ряда цисплатина [16]. Примеров усиления действия биологически активных соединений в присутствии КС чрезвычайно мало [17], однако их число постепенно растет. Например КС $Cu(II)$ способны выступать как модуляторы фармакологической активности, запуская или активируя процессы клеточной регенерации [18] или $Pt(II)$ – способные предотвращать инвазию и метастазирование раковых опухолей [19, 20]. В рамках данного исследования были использованы достаточно простые аламинатные комплексы меди(II) и цинка $M(Ala)_2$ с геометрией плоского квадрата, имеющие легкодоступные координаци-

онные сайты и способные легко взаимодействовать с молекулами-лигандами. Выбор центральных ионов металлов комплексов обусловлен ролью ионов меди и цинка в составе комплексов с аминокислотами в активации процессов регенерации тканей [21–23].

Как правило, наиболее широкоприменяемые современные препараты лечения ожоговых травм, в качестве активных компонентов содержат комбинацию из антиоксиданта, противомикробного компонента и препарата, ускоряющего процессы регенерации тканей (таблица 1). В качестве антиоксиданта – ингибитора радикальных процессов используют производные фенола: парабыны (alkyl *p*-hydroxybenzoates), бутилгидрокситолуен (ионол, агидол-1,2,6-ди-*трет*-бутил-4-метил-фенол) и бутилгидроксианизол (ВНА, смесь 2-*трет*-бутил-4-гидроксианизола и 3-*трет*-бутил-4-гидроксианизола) [24]. В настоящее время проявляется интерес к дигидрокверцетину, как к сильному антиоксиданту естественного происхождения и, одновременно – соединению, стимулирующему синтез и стабилизацию структуру волокон коллагена к тканях [25].

Основными препаратами ускоряющими процессы регенерации тканей, применяемыми при лечении ожоговых травм является дексапантенон, препараты облепихового масла (содержащего сумму каротиноидов, дополнительно проявляющего еще противовоспалительные и антибактериальные свойства [27]), метилурацил и препараты ультрафильтратов телачьей крови (Солкосерил®, Актовегин®) [26]. Однако последние состоят из более 200 отдельных соединений и, вероятно наиболее эффективны, как нейротропные. При этом многие авторы указывают на их недоказанную клиническую эффективность [28] и они запрещены к применению в США, Канаде и Евросоюзе.

Целью данного исследования явилась оценка ранозаживляющего действия новых субстанций на основе систем, содержащих координационные соединения меди(II) или цинка с молекулярным комплексом «аденозин-полимер» на основе сополимера винилпирролидона в сравнении с препаратом Депантол® (крем на основе дексапантенола с хлоргексидином, АО «Нижфарм», Россия) на модели термического ожога у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез исследуемых соединений

CHN полученных соединений проводили на элементном анализаторе LECO CHNS(O)-932. ИК-спектры образцов регистрировались на приборах IRAffinity-1 (Shimadzu, Япония) (методом таблетирования образца с KBr) и IRTTracer-100 (Shimadzu, Япония), оснащенном приставкой НПВО Specac Quest (Shimadzu Corporation, Япония). Потенциометрические измерения проводились на анализаторе PP-20 (Sartorius AG, Германия).

Таблица 1. Состав некоторых препаратов, используемых для лечения ожоговых травм [24]

Table 1. Composition of some diseases, treatment for the treatment of burn injuries [24]

Название (лек. форма) Name (dosage form)	Действующее вещество Active substance	Вспомогательные вещества Excipients
Пантенол (мазь) Panthenol (ointment)	декспантенол, метилпарабен dexpanthenol, methylparaben	вазелин, ланолин, парафин жидкий, воск эмульсионный, цетостеариловый спирт, вода petroleum jelly, lanolin, liquid paraffin, emulsion wax, cetostearyl alcohol, water
Бепантен плюс (мазь) Bepanten plus (ointment)	декспантенол, хлоргексидина гидрохлорид dexpanthenol, chlorhexidine hydrochloride	пантолактон, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, парафин белый мягкий, парафин жидкий, макрогола стеарат, вода pantolactone, cetyl alcohol, stearyl alcohol, lanolin, white soft paraffin, liquid paraffin, macrogol stearate, water
Олазол (аэрозоль) Olazol (aerosol)	облепиховое масло, левомицетин, борная кислота sea buckthorn oil, chloramphenicol, boric acid	триэтаноламин, ланолин, стеариновая кислота, глицерин, вода triethanolamine, lanolin, stearic acid, glycerin, water
Радевит(мазь) Radevit (ointment)	ретинола пальмитат (вит. А), α-токоферола ацетат (вит. Е), колекальциферол (вит. D), бутилгидрокситолуен, бутилгидроксианизол retinol palmitate (vit. A), α-tocopherol acetate (vit. E), colecalciferol (vit. D), butylhydroxytoluene, butylhydroxyanisole	воск эмульсионный, вазелиновое масло, глицерин, этанол, вода emulsion wax, vaseline oil, glycerin, ethanol, water
Солкосерил (мазь) Solcoseryl (ointment)	депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят [27], метилпарабен, пропилпарабен deproteinized dialysate from the blood of healthy dairy calves [27], methylparaben, propylparaben	цетиловый спирт, холестерол, вазелин белый, вода cetyl alcohol, cholesterol, white petrolatum, water
Солкосерил (гель) Solcoseryl (gel)	депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят [27], пропилпарабен deproteinized dialysate from the blood of healthy dairy calves [27], propylparaben	пропиленгликоль, натрия кармеллоза, лактат кальция, вода propylene glycol, carmellose sodium, calcium lactate, water
Левомеколь (мазь) Levomekol (ointment)	метилурацил, левомицетин methyluracil, chloramphenicol	ПЭГ-1500, ПЭГ-400 PEG-1500, PEG-400

$\text{Cu(Ala)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Ala – алаинат-анион) был синтезирован по модифицированной методике, описанной в [29]. В холодный раствор 3,34 г $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (13,4 ммоль) в 135 мл воды быстро приливали раствор 1,1 г (27,6 ммоль) гидроксида натрия в 17 мл воды. Выпавший осадок гидроксида меди(II) обильно промыли ледяной дистиллированной водой на воронке Бюхнера и переносили в стакан, содержащий 2,4 г (27,0 ммоль) L-аланина в 20 мл воды. Нагретый до 60–70 °C реакционный раствор фильтровали и упаривали на ротаторном испарителе до начала кристаллизации комплекса. Темно-голубые призматические кристаллы. Выход ~60 %. Найдено Н – 5,6 %; С – 27,6 %; N – 10,8 %. Вычисленно для $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{CuN}_2\text{O}_5$: Н – 5,5 %; С – 28,0 %; N – 10,9 %. ИК: 627,5; 657,7; 895,8; 977,4; 1023,5; 1079,8; 1137,1; 1164,9; 1273,0; 1295,6; 1327,5; 1381,2; 1425,1; 1461,2; 1473,1; 1552; 1562,4; 1653; 3315,6.

Zn(Ala)_2 был синтезирован по модифицированной методике, описанной в [30], медленной кристаллизацией из раствора, содержащего эквимольные количества L-аланина и $\text{ZnSO}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (2:1) в присутствии небольших количеств Ca(OH)_2 при 35 °C. Крупные бесцветные пластинчатые кристаллы. Выход ~40 %. Найдено Н – 5,2 %; С – 29,6 %; N – 11,4 %. Вычислено для

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Zn}$: Н – 5,0 %; С – 30,0 %; N – 11,7 %. ИК: 402,3; 539,1; 576,1; 654,1; 847,6; 886,2; 945,3; 991,4; 1064,6; 1158,1; 1263,2; 1294,2; 1334,5; 1390,0; 1466,1; 1511,0; 1579,0; 1633,0; 2208,3; 2884,2.

ПВП-КК сополимер N-винилпирролидона (ВП) с кротоновой кислотой (КК) (см. рисунок 1) был получен термической полимеризацией компонентов в присутствии 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила, как инициатора в диоксановом растворе аналогично методу, описанному в [31]. Полимер выделен высаливанием диэтиловым эфиром и очищен диализом против воды. ММ 12500 Да, мольное соотношение ВП:КК = 91:9 (кондуктометрическое титрование NaOH). ИК: 479,8; 575,2; 650,3; 735,8; 845,4; 995,3; 1065,4; 1213,2; 1291,3; 1375,2; 1424,5; 1464,6; 1495,2; 1675,0; 2961,0.

Растворы препаратов были приготовлены по общей методике: навеску 1 г сополимера ВП-КК вносили в 10 г ПЭГ-400 (ПЭГ) при нагревании, отдельно 1 г аденозина (Ad) диспергировали в 10 мл дистиллированной воды и при перемешивании подкисляли конц. HCl до полного растворения (pH реакционной системы ~7) последнего. Далее в растворе аденозина растворяли необходимое количество соответствующего комплекса меди(II) или цинка. Полученные

растворы сополимера и аденозина смешивались. В случае выпадения осадка растворы подкислялись концентрированной соляной кислотой при перемешивании до его полного растворения. Во всех случаях pH полученных препаратов составлял 7.0–7.1. В полученных образцах мольное соотношение ПВП-КК:Ad:комплекс составляло 100:10:1, при массовой доле Ad порядка 5 % масс.

Изучение ранозаживляющего действия субстанций

Исследование проведено на 63 белых беспородных мышках-самцах массой $19,0 \pm 1,0$ г на момент начала эксперимента, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово». Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента соответствовало требованиям ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Все манипуляции, проводимые с животными, были согласованы биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ, протокол № MICE-AD-21 от 12.01.2021.

Животные были рандомизированы по массе на 7 групп по 9 особей в каждой. В ходе эксперимента перед моделированием ожога в крестцовой и хвостовой областях у мышей была выбрита шерсть, затем наркотизированным животным (смесью препаратов Золетил – Ксилазин) раскаленным круглым предметом (диаметром 19,5 мм), наносился ожог на кожу в течение 1 минуты [32].

Пораженный участок оценивался и измерялся при помощи микрометра. Синтезированные средства наносили на поврежденный участок кожи в объеме по 0,1 мл, каждой особи, ежедневно в течение 4 недель (таблица 2).

Таблица 2. Состав исследуемых соединений

Table 2. Composition of the studied compounds

№ группы Group No.	Обозначение препарата Designation of the drug	Состав препарата, % масс The composition of the drug % mass	
1	IBC 3A IVS 3A	ПВП-КК	5
		Ad	5
		ПЭГ	50
		Вода	40
		Cu(Ala) ₂	
		PVP-KK	5
		Adenosine	5
		PEG	50
		Water	40
		Cu(Ala) ₂	

№ группы Group No.	Обозначение препарата Designation of the drug	Состав препарата, % масс The composition of the drug % mass	
2	IBC 4 IVS 4	ПВП-КК	5
		Ad	5
		ПЭГ	50
		вода	40
		Zn(Ala) ₂	
		PVP-KK	5
		Adenosine	5
		PEG	50
		water	40
		Zn(Ala) ₂	
3	Депантол® Dexpanthenol®	Декспантенол	5,25
		Хлоргексидина биглюконат	0,15
		Пропиленгликоль	10
		Макрогола цетостеарат	1,6
		Цетостеариловый спирт*	5,4
		Парафин жидкий	10
		Вазелин	10
		Na ₂ HPO ₄ · 10H ₂ O	0,02
		KH ₂ PO ₄	0,78
		Вода	56,8
		Dexpanthenol	5,25
		Chlorhexidine bigluconate	0,15
		Propylene glycol	10
		Macrogol cetostearate	1,6
		Cetostearyl alcohol*	5,4
		liquid paraffin	10
		Vaseline	10
		Na ₂ HPO ₄ · 10H ₂ O	0,02
		KH ₂ PO ₄	0,78
		Water	56,8
4	IBC 4A IVS 4A	ПВП-КК	4
		Ad	4
		ПЭГ	40
		Вода	52
		Zn(Ala) ₂	
		PVP-KK	4
		Adenosine	4
		PEG	40
		Water	52
		Zn(Ala) ₂	
5	IBC 1A IVS 1A	ПВП-КК	5
		ПЭГ	50
		Вода	45
		PVP-KK 5	5
		PEG 50	50
		Water 45	45
6	IBC 2A IVS 2A	ПВП-КК	5
		Ad	5
		ПЭГ	50
		Вода	40
		PVP-KK 5	5
		Adenosine 5	5
		PEG 50	50
		Water 40	40
7	Контроль Control		

Примечание. * Смесь цетилового (<60 %) и стеарилового спирта (>40 % масс).

Note. * Mixture of cetyl (<60 %) and stearyl alcohol (>40 % by weight).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате моделирования ожогового поражения у животных всех групп сформировался стандартизированный термический ожог кожи III степени, характеризующийся распространением на нижележащие мышцы. Зона повреждения плотная, нечувствительная к болевым раздражителям, образовался рыхлый, неравномерный по толщине струп [33]. Динамика заживления ожога оценивалась расчетом площади зоны повреждения, данные динамики заживления отображены в таблицах 3, 4 (рисунок 2).

Таблица 4. Динамика уменьшения зоны повреждения

Table 4. Damage zone reduction dynamics

№ группы Group No.	Размер площади ожога, % Burn area size, %			
	1 неделя Week 1	2 неделя Week 2	3 неделя Week 3	4 неделя Week 4
1. ИВС 3А 1. IVS 3A	100	86	69	50
2. ИВС 4 2. IVS 4	100	91	87	81
3. Депантол 3. Dexpanthenol	100	55	39	21
4. ИВС 4А 4. IVS 4A	100	88	78	66
5. ИВС 1А 5. IVS 1A	100	91	80	69
6. ИВС 2А 6. IVS 2A	100	86	75	56
7. Контроль 7. Control	100	95	89	84

В ходе эксперимента самая высокая смертность была отмечена в контрольной группе, не получавшей

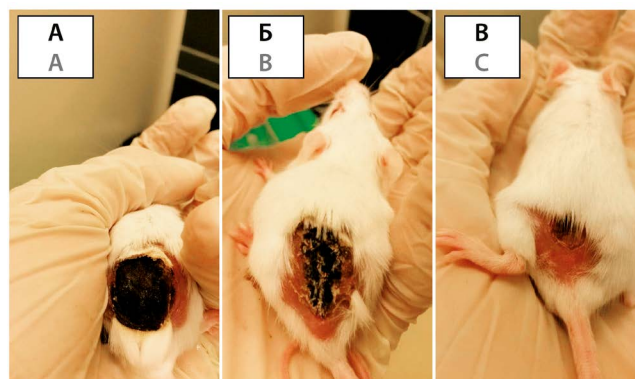


Рисунок 2. Динамика заживления.

А – смоделированный ожог; Б – струп плотный, сухой, повреждена подкожная клетчатка; В – сужение площади ожога, регенерация

Figure 2. Dynamics of healing.

А – simulated burn; Б – dense scab, dry, damaged subcutaneous tissue; В – narrowing of the burn area, regeneration

терапию, наименьшая – в группе № 4, получавшей препарат ИВС 4А, которая сопоставима с группой № 3, получавшей препарат сравнения.

Гистологическое исследование

Полученные ткани были помещены в 10%-й забуференный формалин и фиксировались в течение 24 ч. Образцы тканей подвергались стандартной гистологической проводке в гистопроцессоре Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Великобритания), после чего происходила заливка в парафин и микротомия с использованием ротационного микротомы. Срезы тол-

Таблица 3. Оценка динамики заживления ожогов по площади

Table 3. Evaluation of the dynamics of healing of burns by area

№ группы препарат Group no. drug	Площадь повреждения, мм ² Damage area, mm ²				Выживаемость, % Survival, %
	1 неделя Week 1	2 неделя Week 2	3 неделя Week 3	4 неделя Week 4	
1. ИВС 3А 1. IVS 3A	292,25 ± 10,20	250,87 ± 11,99	203,88 ± 23,05	148,06 ± 32,48	67
2. ИВС 4 2. IVS 4	303,11 ± 7,43	276,93 ± 7,99	262,18 ± 10,34	244,26 ± 13,49	66
3. Депантол 3. Dexpanthenol	298,52 ± 9,29	164,10 ± 20,96	116,91 ± 19,65	61,52 ± 21,81	88
4. ИВС 4А 4. IVS 4A	292,26 ± 7,82	257,6 ± 2,93	226,55 ± 12,74	193,1 ± 22,33	88
5. ИВС 1А 5. IVS 1A	293,64 ± 10,50	268,52 ± 9,55	237,72 ± 13,35	204,8 ± 27,16	66
6. ИВС 2А 6. IVS 2A	294,16 ± 7,82	255,62 ± 4,78	221,41 ± 13,61	164,58 ± 26,24	66
7. Контроль 7. Control	292,76 ± 9,01	282,81 ± 11,43	264,97 ± 6,39	249,54 ± 7,71	44

Таблица 5. Обобщенная балльная характеристика ожогового процесса

Table 5. Generalized score characteristics of the burn process

№ группы Group No.	Ширина рубцовой ткани Scar tissue width	Глубина распространения рубца Depth of the scar	Выраженность воспалительной инфильтрации рубцовой ткани The severity of inflammatory infiltration scar tissue	Выраженность гемосидероза The severity of hemosiderosis	Наличие изъяз- вления Presence of ulceration
1. ИВС 3А 1. IVS 3A	10	9	3	1	0
2. ИВС 4 2. IVS 4	10	11	10	4	2
3. Депантол 3. Dexpanthenol	16	14	7	2	0
4. ИВС 4А 4. IVS 4A	17	16	13	4	0
5. ИВС 1А 5. IVS 1A	15	13	10	3	0
6. ИВС 2А 6. IVS 2A	14	15	8	0	0
7. Контроль 7. Control	9	9	8	4	1

щиной 3–3,5 мкм помещались на предметные стекла, окрашивались гематоксилином и эозином. Аналитический этап работы проводился с использованием проходящего света и микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия) (рисунок 3).

В таблице 5 представлены обобщенные балльные характеристики, включающие оценку ширины и глубины образующейся рубцовой ткани, выраженности воспалительной инфильтрации и наличие гемосидероза в тканях.

Группа № 1 (ИВС 3А)

Во всех случаях наблюдается образование рубцовой ткани. Наиболее выраженные изменения в данной группе определялись у одной особи и были представлены широким, умеренно глубоким рубцом со слабовыраженной инфильтрацией и очаговым гемосидерозом. Минимальное распространение фиброзной ткани определялось у нескольких животных в группе, в остальных случаях распространение рубцовой ткани можно оценить как умеренное. Слабовыраженная воспалительная инфильтрация так же присутствует у двух особей, в остальных случаях она не определяется или минимальна.

Группа № 2 (ИВС 4)

В группе во всех случаях наблюдается образование рубцовой ткани. Наиболее выраженные изменения в группе определялись как обширный язвенно-некротический дефект, с распространением рубцовой ткани до кости. В нескольких случаях изменения умеренно выраженные, эпидермис сохранен. Слабовыраженный гемосидероз определяется у всех.

Группа № 3 (Депантол®)

Во всех случаях отмечалось образование рубцовой ткани, распространяющаяся на подкожно-жировую клетчатку. Наиболее выраженные изменения определяются у двух особей, где отмечалась рубцовая ткань с умеренно выраженной инфильтрацией, и большой по площади рубец. Минимальные изменения представлены у нескольких особей, где инфильтрация рубцовой ткани не определялась или была минимальна.

У всех остальных площадь фиброзной ткани определялась как умеренная (за исключением обширного рубца у одной особи) и в ней определяется слабовыраженная инфильтрация. Умеренно выраженный гемосидероз присутствует только у одной особи. Целостность эпидермиса сохранена у всех подопытных животных.

Группа № 4 (ИВС 4А)

Во всех случаях в группе отмечалось наличие рубцовой ткани. Самые выраженные изменения присутствуют у четырех особей и представлены обширными рубцами, распространяющимися глубже подкожно-жировой клетчатки, и умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией (отмечалось присутствие очаговой нейтрофильной инфильтрации). Минимальные изменения определялись у двух особей, в виде небольшого участка фиброзной ткани в пределах дермы и с минимальной инфильтрацией. У одной из особей изменения оцениваются как умеренно выраженные. Слабовыраженный гемосидероз определялся у четырех особей, у остальных гемосидероз не наблюдался.

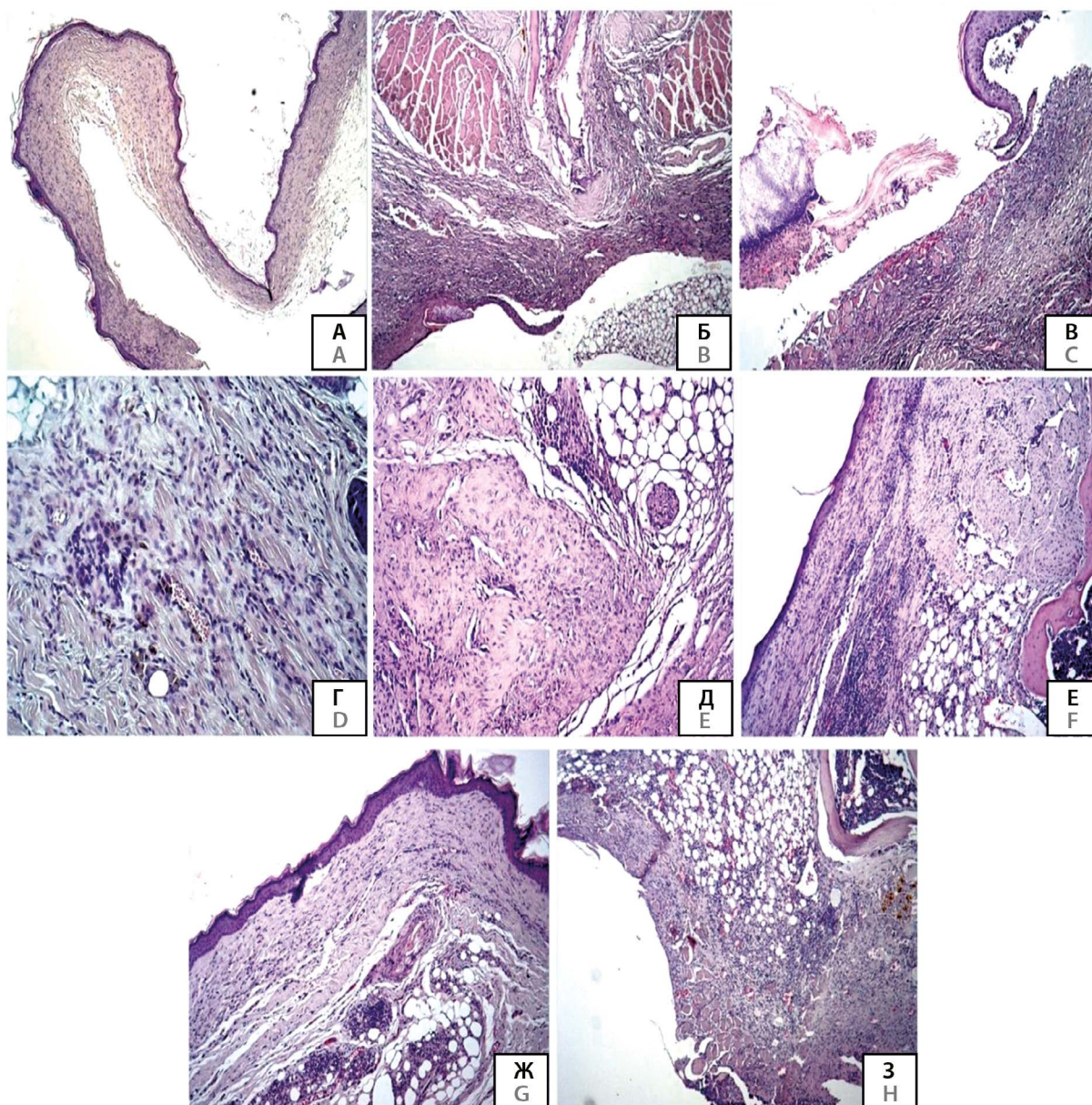


Рисунок 3. Гистологическое исследование при окраске гематоксилином и эозином:

А – крупноочаговый фиброз кожи; Б – крупноочаговый фиброз кожи, язвенно-некротический дерматит; В – язвенно-некротический дерматит; Г – крупноочаговый фиброз кожи, умеренно выраженный гемосидероз; Д-Ж – крупноочаговый фиброз кожи с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией; З – язвенно-некротический дерматит, крупноочаговый фиброз кожи, очаговый гемосидероз

Figure 3. Histological examination with hematoxylin and eosin staining:

А – macrofocal skin fibrosis; Б – macrofocal skin fibrosis, ulcerative necrotic dermatitis; В – ulcerative necrotic dermatitis; Д – macrofocal skin fibrosis, moderate hemosiderosis; Е-Ж – macrofocal skin fibrosis with moderate inflammatory infiltration; Н – ulcerative necrotic dermatitis, macrofocal skin fibrosis, focal hemosiderosis

Группа № 5 (ИВС 1А)

Во всех случаях наблюдаются обширные участки рубцовой ткани. Наиболее выраженные изменения определялись в одном случае, где рубец с выраженной воспалительной инфильтрацией распространялся до кости. Остальные случаи характеризовались умеренно выраженной инфильтрацией фиброзной ткани. Слабовыраженный гемосидероз определялся у троих особей, а у остальных он не наблюдается.

Группа № 6 (ИВС 2А)

В группе во всех случаях отмечалось наличие рубцовой ткани. Наиболее выраженные изменения характеризовались обширным и глубоким распространением фиброзной ткани с выраженной очаговой нейтрофильноклеточной инфильтрацией.

В большинстве случаев изменения отмечались как умеренные. Гемосидероз в группе не наблюдается.

Группа № 7 (Контроль)

Во всех случаях группы участки рубцовой ткани обширны и распространяются до кости. Наиболее выраженные выявлены в виде язвенно-некротического дефекта с преимущественно нейтрофильноклеточной выраженной инфильтрацией рубцовой ткани. У всех особей отмечался слабовыраженный гемосидероз, а в одном случае умеренно выраженный очаговый гемосидероз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные водные субстанции на основе молекулярного комплекса сополимер поливинилпирролидона-аденозин, содержащие координационные соединения, показали умеренное ранозаживляющее действие на экспериментальной модели термического ожога в сравнение с препаратом Депантол®, основанным на водо-жировой эмульсии. Субстанции ИВС 3А [содержит в составе $\text{Cu}(\text{Ala})_2$] и ИВС 2А (не содержит КС), показали лучшую эффективность в отношении динамики заживления ожогов в сравнении со другими исследуемыми субстанциями, что сочеталось с низкой смертностью экспериментальных животных в данных группах (3 случая и 2 случая из 9 особей, соответственно). Препарат сравнения Депантол®, в свою очередь, показал самый лучший результат, вероятно обусловленный наличием в его составе противомикробного компонента. Возможно, несколько заниженные результаты серии экспериментальных препаратов относительно препарата сравнения объясняются их чисто водной природой, не обеспечивающей поддержания необходимого уровня увлажнения раны и отсутствием противомикробных компонентов в их составе. Синтезированные комплексы показали результаты, близкие к препарату сравнения по динамике заживления, гистологическому анализу и выживаемости.

Экспериментальные субстанции, основанные на водных растворах МК аденозина-полимер, показали умеренный ранозаживляющий эффект, сопоставимый с референтным лекарственным средством, что представляет достаточный интерес для дальнейшего изучения подобных композиций, или их модифицированных составов с добавлением противомикробных компонентов на экспериментальных моделях термического ожога, с целью создания новых, более эффективных лекарственных препаратов для заживления раневых поверхностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роуз Л. Х. Раны. Диагностика и лечение. Атлас-справочник. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2021. 536 с.
2. Jeschke M. G., van Baar M. E., Choudhry M. A., Chung K. K., Gibran N. S., Logsetty S. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1). DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
3. Janos C.-D., Gallagher J. J., Norbury W. B., Finnerty C. C., Herndon D. N., Culnan D. M. Treatment of Infection in Burn Patients. *Total Burn Care*. 2018;4:93–113. DOI: 10.1016/B978-0-323-47661-4.00011-3.

4. Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. В., Шальнова Л. И. Полимеры – носители биологически активных веществ. СПб: ЦОП «Профессия»; 2014. 304 с.
5. Панарин Е. Ф. Полимерные лекарства и биологически активные вещества. *Полимеры и медицина*. 2005;1:20–24.
6. Афиногенов Г. Е., Панарин Е. Ф. Антимикробные полимеры. СПб: Гиппократ; 1993. 264 с.
7. Cui D., Gao A., Liang H., Tian J., Li X., Shen Q. Nano coronavirus recombinant vaccine taking graphene oxide as carrier. Chinese patent CN202011031367.1A. 27.09.2020. Available at: <https://patents.google.com/patent/CN112220919A/en>. Accessed: 20.04.2022.
8. Veronese F. M. Peptide and protein PEGylation: a review of problems and solutions. *Biomaterials*. 2001;22(5):405–417. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00193-9.
9. Porfiruyeva N. N., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. PEGylated Systems in Pharmaceuticals. *Polymer Science, Series C*. 2020;62(1):62–74. DOI: 10.1134/S181123822001004X.
10. Nelson D. L., Cox M. M. Principles of Biochemistry (4th ed.). New York: W. H. Freeman and Company. 2000. 1120 p. DOI: 10.1007/978-3-662-08289-8.
11. Невская К. В. Роль модифицированных аденозином моноцитов в репаративной регенерации кожи при ожоговой травме. Дис. ... канд. мед. наук. Томск. 2015. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/rol-modifitsirovannyh-adenozinomonotsitov-v-reparativnoy-regeneratsii-kozhi-pri-ozhogovoy-travme>. Ссылка активна на 20.04.2022.
12. Звягинцева Т. В., Халин И. В. Метаболитотропная терапия хронических ран. СПб: ФОРМ Вировец А. П.; 2011. 183 с.
13. Haskó G. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends in Immunology*. 2004;25(1):33–39. DOI: 10.1016/j.it.2003.11.003.
14. Kapinos L. E., Operschal B. P., Larsen E., Sigel H. Understanding the Acid-Base Properties of Adenosine: The Intrinsic Basicities of N1, N3 and N7. *Chemistry – A European Journal*. 2011;17(29):8156–8164. DOI: 10.1002/chem.201003544.
15. Lippert B. Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug. Weinheim: Wiley-VCH. 2006. 576 p.
16. Marlin R., Balasubramanian S., Govindharaju R., Meenakshi V. M., Jayalakshmi B., Ramachandramoorthy T. Synthesis, spectral characterization and biopotential significance of Co (II) and Ni (II) complexes with biologically active ligands. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2020;12(1):22–28. DOI: 10.25004/IJPSDR.2020.120104.
17. Rajalakshmi S., Vimalraj S., Saravanan S., Preeth D. R., Shairam M., Anuradha D. Synthesis and characterization of silibinin/phenanthroline/neocuproine copper(II) complexes for augmenting bone tissue regeneration: an in vitro analysis. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2018;23(5):753–762. DOI: 10.1007/s00775-018-1566-4.
18. Gumireddy K., Li A., Cao L., Yan J., Liu L., Xu X., Pazoles C., Huang Q. NOV-002, A Glutathione Disulfide Mimetic, Suppresses Tumor Cell Invasion and Metastasis. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*. 2013;57:1–6. DOI: 10.4172/2157-2518.s7-002.
19. Jenderny S., Lin H., Garrett T., Tew K. D., Townsend D. M. Protective effects of a glutathione disulfide mimetic (NOV-002) against cisplatin induced kidney toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2010;64(1):73–76. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.09.009.
20. Warra A. A. Transition metal complexes and their application in drugs and cosmetics – A Review. *J. Chem. Pharm. Res*. 2011;3(4):951–958.
21. Mazurowska L., Mojski M. Biological activities of selected peptides: skin penetration ability of copper complexes with peptides. *Journal of Cosmetic Science*. 2008;59(1):59–69.
22. Abendrot M., Kalinowska-Lis U. Zinc-containing compounds for personal care applications. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018;40:319–327. DOI: 10.1111/ics.12463.
23. Толмачевой Е. А., ред. Видаль-2021. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 2021. М.: Видаль Рус. 2021. 1120 с.
24. Терехов Р. П., Селиванова И. А., Анурова М. Н., Жевлакова А. К., Никитин И. Д., Цонг Ж., Ма С., Янг Ф., Донг Ж., Ляо Й. Сравнительное изучение ранозаживляющих свойств псевдополиморфных модификаций дигидрохлоркверцетина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;10:452–456. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-10-452-456.

25. Machicao F., Muresanu D. F., Hundsberger H. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;322(1-2):222-227. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.069.
26. Koskovic M., Cupara S., Kipic M., Barjaktarevic A., Milovanovic O., Kojicic K., Markovic M. Sea Buckthorn Oil—A Valuable Source for Cosmeceuticals. *Cosmetics*. 2017;4(4):40. DOI: 10.3390/cosmetics4040040.
27. Уваров Д. А. Анализ структуры государственных закупок лекарственных средств с недоказанной эффективностью. *Электронный вестник*. 2020;80:86-107. DOI: 10.24411/2070-1381-2020-10065.
28. Calvo R., Sartoris R. P., Calvo H. L., Chagas E. F., Rapp R. E. Antiferromagnetic spin chain behavior and a transition to 3D magnetic order in Cu(D,L-alanine) 2 : Roles of H-bonds. *Solid State Sciences*. 2016;55:144-151. DOI: 10.1016/j.solidstatesciences.2016.03.005.
29. Priya A. P., Srinivasan V., Subhashini R., Vijayalakshmi A. Synthesis and physicochemical properties of a promising nonlinear optical metal organic crystal: Bis(L-alaninato)zinc(II). *Materials Letters*. 2020;266:127474. DOI: 10.1016/j.matlet.2020.127474.
30. Борисенко М. С. Водорастворимые реакционноспособные сополимеры N-винилпирролидона и сополимеры акриловой кислоты с 2-оксиэтилметакрилатом как носители противотуберкулезных препаратов. Дисс. ... канд. хим. наук. Санкт-Петербург; 2019. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/vodorastvorimye-reaktsionnosposobnye-sopolimery-n-vinilpirrolidona-i-sopolimery-akrilovoi>. Ссылка активна на 20.04.2022.
31. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke, M. G. Cellular and Molecular Life Sciences. *Animal models in burn research*. 2014;71(17):3241-3255.
32. Kordestani S. S. Atlas of wound Healing. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019. 180 p. DOI: 10.1016/C2018-0-03292-2.
33. Brownson E. G., Gibran N. S., Heimbach D. M. Evaluation of the burn wound: management decisions. In: *Total Burn Care*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2018. 87-92 p.
13. Haskó G. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends in Immunology*. 2004;25(1):33-39. DOI: 10.1016/j.it.2003.11.003.
14. Kapinos L. E., Operschall B. P., Larsen E., Sigel H. Understanding the Acid-Base Properties of Adenosine: The Intrinsic Basicities of N1, N3 and N7. *Chemistry – A European Journal*. 2011;17(29):8156-8164. DOI: 10.1002/chem.201003544.
15. Lippert B. Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anti-cancer drug. Weinheim: Wiley-VCH. 2006. 576 p.
16. Marlin R., Balasubramanian S., Govindharaju R., Meenakshi V. M., Jayalakshmi B., Ramachandramoorthy T. Synthesis, spectral characterization and biopotential significance of Co (II) and Ni (II) complexes with biologically active ligands. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2020;12(1):22-28. DOI: 10.25004/IJPSDR.2020.120104.
17. Rajalakshmi S., Vimalraj S., Saravanan S., Preeth D. R., Shairam M., Anuradha D. Synthesis and characterization of silibinin/phenanthroline/neocuproine copper(II) complexes for augmenting bone tissue regeneration: an in vitro analysis. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2018;23(5):753-762. DOI: 10.1007/s00775-018-1566-4.
18. Gumireddy K., Li A., Cao L., Yan J., Liu L., Xu X., Pazoles C., Huang Q. NOV-002, A Glutathione Disulfide Mimetic, Suppresses Tumor Cell Invasion and Metastasis. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*. 2013;S7:1-6. DOI: 10.4172/2157-2518.s7-002.
19. Jenderny S., Lin H., Garrett T., Tew K. D., Townsend D. M. Protective effects of a glutathione disulfide mimetic (NOV-002) against cisplatin induced kidney toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2010;64(1):73-76. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.09.009.
20. Warra A. A. Transition metal complexes and their application in drugs and cosmetics – A Review. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011;3(4):951-958.
21. Mazurowska L., Mojski M. Biological activities of selected peptides: skin penetration ability of copper complexes with peptides. *Journal of Cosmetic Science*. 2008;59(1):59-69.
22. Abendrot M., Kalinowska-Lis U. Zinc-containing compounds for personal care applications. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018;40:319-327. DOI: 10.1111/ics.12463.
23. Tolmacheva E. A., ed. Vidal-2021. The Vidal Handbook. Medicines in Russia. 2021. Moscow: Vidal Rus. 2021. 1120 p. (In Russ.)
24. Terekhov R. P., Selivanova I. A., Anurova M. N., Zhevlakova A. K., Nikitin I. D., Tsong J., Ma S., Young F., Dong J., Liao Y. Comparative study of the wound healing properties of pseudopolymeric modifications of dihydroquercetin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;10:452-456 (In Russ.) DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-10-452-456.
25. Machicao F., Muresanu D. F., Hundsberger H. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;322(1-2):222-227. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.069.
26. Koskovic M., Cupara S., Kipic M., Barjaktarevic A., Milovanovic O., Kojicic K., Markovic M. Sea Buckthorn Oil—A Valuable Source for Cosmeceuticals. *Cosmetics*. 2017;4(4):40. DOI: 10.3390/cosmetics4040040.
27. Uvarov D. A. State Procurement Structure of Medicines with Unproved Efficiency. *Electronic Bulletin*. 2020;80:86-107. (In Russ.) DOI: 10.24411/2070-1381-2020-10065.
28. Calvo R., Sartoris R. P., Calvo H. L., Chagas E. F., Rapp R. E. Antiferromagnetic spin chain behavior and a transition to 3D magnetic order in Cu(D,L-alanine) 2 : Roles of H-bonds. *Solid State Sciences*. 2016;55:144-151. DOI: 10.1016/j.solidstatesciences.2016.03.005.
29. Priya A. P., Srinivasan V., Subhashini R., Vijayalakshmi A. Synthesis and physicochemical properties of a promising nonlinear optical metal organic crystal: Bis(L-alaninato)zinc(II). *Materials Letters*. 2020;266:127474. DOI: 10.1016/j.matlet.2020.127474.
30. Борисенко М. С. Water-soluble reactive copolymers of N-vinylpyrrolidone and copolymers of acrylic acid with 2-hydroxyethyl methacrylate as carriers of anti-tuberculosis drugs. [Dissertation.] Saint Petersburg; 2019. Available at: <https://www.dissercat.com/content/vodorastvorimye-reaktsionnosposobnye-sopolimery-n-vinilpirrolidona-i-sopolimery-akrilovoi>. Accessed: 20.04.2022. (In Russ.)
31. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke, M. G. Cellular and Molecular Life Sciences. *Animal models in burn research*. 2014;71(17):3241-3255.
32. Kordestani S. S. Atlas of wound Healing. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019. 180 p. DOI: 10.1016/C2018-0-03292-2.
33. Brownson E. G., Gibran N. S., Heimbach D. M. Evaluation of the burn wound: management decisions. In: *Total Burn Care*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2018. 87-92 p.

REFERENCES

1. Rose L. H. Wounds. Diagnosis and treatment. Atlas-reference book. Moscow: GEPTAR-Media; 2021. 538 p. (In Russ.)
2. Jeschke M. G., van Baar M. E., Choudhry M. A., Chung K. K., Gibran N. S., Logsetty S. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1). DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
3. Janos C.-D., Gallagher J. J., Norbury W. B., Finnerty C. C., Herndon D. N., Culnan D. M. Treatment of Infection in Burn Patients. *Total Burn Care*. 2018;4:93-113. DOI: 10.1016/B978-0-323-47661-4.00011-3.
4. Panarin E. F., Lavrov N. A., Solovskii M. V., Shalnova L. I. Polymers are carriers of biologically active substances. St. Petersburg: COP "Professiya". 2014. 304 p. (In Russ.)
5. Panarin E. F. Polymer drugs and biologically active substances. *Polymers and medicine*. 2005;1:20-24. (In Russ.)
6. Afinogenov G. E., Panarin E. F. Antimicrobial polymers. St. Petersburg: Gippokrat. 1993. 264 p. (In Russ.)
7. Cui D., Gao A., Liang H., Tian J., Li X., Shen Q. Nano coronavirus recombinant vaccine taking graphene oxide as carrier. Chinese patent CN202011031367.1A. 27.09.2020. Available at: <https://patents.google.com/patent/CN112220919A/en>. Accessed: 20.04.2022.
8. Veronese F. M. Peptide and protein PEGylation: a review of problems and solutions. *Biomaterials*. 2001;22(5):405-417. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00193-9.
9. Porfiryeva N. N., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. PEGylated Systems in Pharmaceuticals. *Polymer Science, Series C*. 2020;62(1):62-74. DOI: 10.1134/S181123822001004X.
10. Nelson D. L., Cox M. M. Principles of Biochemistry (4th ed.). New York: W. H. Freeman and Company. 2000. 1120 p. DOI: 10.1007/978-3-662-08289-8.
11. Nevskaya K. V. The role of adenosine-modified monocytes in reparative skin regeneration in burn injury. [Dissertation.] Tomsk. 2015. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/rol-modifitsirovannyh-adenozinom-monotsitov-v-reparativnoy-regeneratsii-kozhi-pri-ozhogovoy-travme>. Accessed: 20.04.2022. (In Russ.)
12. Zvyagintseva T. V., Khalin I. V. Metabolitotropic therapy of chronic wounds. St. Petersburg: FOP Virovec' A. P.; 2011. 183 p. (In Russ.)