



УДК 616-001-021.4-085.28:546.47:57.085.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-39-47>



Исследование ранозаживляющих свойств комплексов цинка с гуминовыми веществами в эксперименте *in vivo* на модели асептической раны

Зыкова М.В.¹, Иванов В.В.¹, Ларионов К.С.², Азаркина Л.А.¹, Буйко Е.Е.¹,
Братишко К.А.¹, Уфандеев А.А.¹, Рабцевич Е.С.^{1,3}, Михалев Д.А.¹, Копнов И.С.¹,
Перминова И.В.², Белоусов М.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Цель – исследовать ранозаживляющие свойства цинксодержащих биоконпозиций на основе гуминовых лигандов (ГВ-Zn) в эксперименте *in vivo* на модели асептической раны и оценить их резорбтивные свойства.

Материалы и методы. Объекты исследования – пять образцов ГВ-Zn в форме комплексных солей, синтезированные в лаборатории природных гуминовых систем химического факультета МГУ, представляющие собой мелкодисперсные порошки черного цвета. Ранозаживляющее действие исследуемых веществ было изучено на 70 самцах крыс линии Wistar с использованием травматической модели плоскостной асептической кожной раны. Степень заживления пораженного участка кожи оценивали в течение 21 сут планиметрическим методом. Изучение резорбтивных свойств образцов ГВ-Zn проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в биоматериале (сыворотка крови, шерсть, кожа с раневой поверхностью).

Результаты. Установлено, что курсовое нанесение на раневую поверхность цинксодержащих биоконпозиций ГВ-Zn приводит к уменьшению площади раны в сравнении с площадью раны при нанесении ZnSO₄ с эквивалентной концентрацией элементарного Zn (1,67 мг/мл). Наиболее выраженный регенерирующий эффект проявили два образца: FA-Zn и Peat1-Zn. Отмечено увеличение уровня Zn в опытных участках кожи раневой поверхности, в шерсти и сыворотке крови, что указывает на резорбтивное действие цинксодержащих биоконпозиций ГВ-Zn при их курсовом применении, но показатели не превышали уровня допустимых предельных концентраций. Также отмечена неодинаковая зависимость между тестируемыми образцами, что свидетельствует о значительном влиянии исходной матрицы ГВ на биодоступность Zn.

Заключение. Обнаруженный репаративный эффект композиций цинка и гуминовых лигандов на фоне их низкой токсичности представляет интерес для дальнейшего изучения с целью разработки на их основе эффективных ранозаживляющих препаратов.

Ключевые слова: цинк, гуминовые вещества, лиганды, ранозаживление

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

✉ Азаркина Людмила Анатольевна, ludmila_logvinova@mail.ru

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, гранты № 20-65-47052 (исследования биологической активности и резорбтивного действия) и № 20-63-47070 (синтез цинксодержащих биоконпозиций на основе гуминовых лигандов).

Для цитирования: Зыкова М.В., Иванов В.В., Ларионов К.С., Азаркина Л.А., Буйко Е.Е., Братишко К.А., Уфандеев А.А., Рабцевич Е.С., Михалев Д.А., Копнов И.С., Перминова И.В., Белоусов М.В. Исследование ранозаживляющих свойств комплексов цинка с гуминовыми веществами в эксперименте *in vivo* на модели асептической раны. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):39–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-39-47>.

Study of wound-healing properties of humic substance – zinc complexes in the aseptic wound model *in vivo*

Zykova M.V.¹, Ivanov V.V.¹, Larionov K.S.², Azarkina L.A.¹, Buyko E.E.¹, Bratishko K.A.¹, Ufandeev A.A.¹, Rabtsevich E.S.^{1,3}, Mikhalev D.A.¹, Kopnov I.S.¹, Perminova I.V.², Belousov M.V.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University
1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University
36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The aim was to investigate wound-healing properties of zinc-containing biocomposites based on humic ligands (humic substance (HS) – Zn) in the *in vivo* experiment on the aseptic wound model and to evaluate their resorptive properties.

Materials and methods. The objects of the study were 5 samples of HS-Zn in the form of complex salts comprising fine black powders synthesized in the Laboratory for Natural Humic Systems of the Faculty of Chemistry at Moscow State University. The wound-healing effect of the substances was studied on 70 male Wistar rats using a traumatic model of an excisional aseptic skin wound. The degree of affected skin healing was evaluated during 21 days by the planimetric method. The resorptive properties of the HS-Zn samples were studied by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) in the biomaterial (blood serum, fur, skin from the wound surface).

Results. It was found that course application of zinc-containing HS-Zn biocomposites to the wound surface led to a decrease in the wound area in comparison with ZnSO₄ with the equivalent concentration of elemental Zn (1.67 mg / ml). Two samples FA-Zn and Peat1-Zn showed the most pronounced regenerating effect. We noted an increase in Zn level in the tested skin samples from the wound area, in fur, and in the blood serum, which indicates the resorptive effect of zinc-containing HS-Zn biocomposites during course application; however, the parameters did not exceed limiting permissible concentrations. The correlation between the tested samples was not equal, which indicates a significant impact of the initial HS matrix on the Zn bioavailability.

Conclusion. The observed reparative effect of zinc and HS complexes in the context of their low toxicity is of interest for further study to develop effective wound-healing preparations.

Keywords: zinc, humic substances, ligands, wound healing

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was financially supported by the Russian Science Foundation, grants No. 20-65-47052 (research on biological activity and resorption) and No. 20-63-47070 (synthesis of zinc-containing biocomposites based on humic ligands).

For citation: Zykova M.V., Ivanov V.V., Larionov K.S., Azarkina L.A., Buyko E.E., Bratishko K.A., Ufandeev A.A., Rabtsevich E.S., Mikhalev D.A., Kopnov I.S., Perminova I.V., Belousov M.V. Study of wound-healing properties of humic substance – zinc complexes in the aseptic wound model *in vivo*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):39–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-39-47>.

ВВЕДЕНИЕ

Приоритетной и актуальной проблемой для современной медицины, несмотря на внедрение самых передовых достижений в области высоких технологий, является травматизм, в частности ранения различной этиологии. Высокая вероятность получения асептических, инфицированных и гнойных поражений мягких тканей наблюдается в бытовых и производственных условиях, при возникновении и ликвидации последствий природных и техногенных катастроф [1]. Более того, обострению проблемы способствуют снижение активности естественных резистентных систем организма, стремительное изменение морфологической организации микрофлоры в раневом участке [1–3]. В результате наступает временная или пожизненная нетрудоспособность, значительно сокращаются производственные силы, наблюдается кратное увеличение государственных затрат [4]. Ввиду этого поиск веществ, оказывающих позитивное влияние на основные стадии репарационного процесса и отличающихся большей доступностью в сравнении с аппаратными способами, является актуальной задачей.

Благодаря успехам молекулярной биологии, медицинской элементарологии и ряду других естественно-научных направлений удалось доказать, что нормальное протекание заживления ран невозможно без участия биометаллов, в частности цинка (Zn) [5–7]. Цинк выполняет роль кофактора более чем в 300 матриксных металлопротеиназах, которые за счет как непосредственного ингибирования/активации ферментов, так и влияния на экспрессию генов оказывают противовоспалительное, антиоксидантное действие, обладают иммуномодулирующим, антибактериальным эффектом, индуцируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [6–8]. На сегодняшний день в виде оксида, в виде солей (сульфата, ацетата, глюконата и др.) цинк входит в состав ряда лекарственных препаратов для местного применения в целях лечения ран, опрелостей, дерматологических дефектов [6, 9–11].

Известно, что ионная форма Zn^{2+} обладает низкой биодоступностью, ввиду чего для локального достижения оптимальной концентрации необходим длительный прием, сопряженный с развитием как местных, так и системных побочных эффектов [5, 12]. Но в последнее время стало возможным одновременно

снизить токсичность и повысить биологическую активность, а иногда и достичь появления у Zn (а также у ряда других металлов) и его производных новых видов фармакологического действия, отсутствующего у ионной формы, благодаря образованию комплексов, лигандами которых являются полимеры [3, 5, 13, 14].

В качестве перспективных высокомолекулярных соединений выступают гуминовые вещества (ГВ) – продукты преобразования растительной материи под действием биотических и абиотических факторов. Имея в структуре большое разнообразие кислород- и азотсодержащих функциональных групп, ГВ могут взаимодействовать с различными соединениями живых клеток, образуя с ними связи по обменному, донорно-акцепторному и другим механизмам. В результате становится возможным влиять на активность клеток многих органов и систем и тем самым реализовывать плейотропную биологическую активность: иммуномодулирующую, противовоспалительную, антиоксидантную, антигипоксантную и др.

Влияние ГВ на клетки иммунной системы – одно из самых изученных видов их активности. Доказано, что они повышают гуморальный иммунный ответ у мышей, усиливают синтез фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-12 перитонеальными макрофагами животных и продукцию гамма-интерферона, ФНО- α мононуклеарами периферической крови здоровых доноров [15]. Ввиду наличия у Zn и ГВ общего вида фармакологического действия, но разного механизма его реализации, можно предположить, что создание комплексного координационного соединения цинка, содержащего в качестве лиганда ГВ, позволит достичь синергизма, благодаря которому будет возможно более экспрессное, не сопровождающееся развитием осложнений заживление ран. Поэтому цель настоящей работы – исследовать ранозаживляющие свойства цинксодержащих биокомпозиций на основе гуминовых лигандов (ГВ-Zn) в эксперименте *in vivo* на модели асептической раны и оценить их резорбтивные свойства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны пять образцов цинксодержащих биокомпозиций на основе гуминовых лигандов (ГВ-Zn), синтезированных

ные в лаборатории природных гуминовых систем химического факультета МГУ, характеристика которых представлена в табл. 1. Для синтеза образцов ГВ-Zn был приготовлен раствор ГВ с концентрацией 15 г/л, его центрифугировали при 5 000 об/мин для отделения балласта. Далее этот раствор смешивался с приготовленным раствором нитрата цинка с концентрацией 4,84 г/л в соотношении 1 : 5 ($Zn(NO_3)_2$; гумат). Концентрация гуматов в растворе была пересчитана с учетом массы отделенного балласта для сохране-

ния равных соотношений гумата к нитрату цинка. Синтез проводили в течение 4 ч без нагревания при поддержании pH = 9 с помощью гидроксида натрия. Затем образцы были лиофильно высушены. Для этого их замораживали до температуры $-50\text{ }^\circ\text{C}$ и помещали в систему лиофильного высушивания образцов Scientz-18ND Top Press multi-manifolds. Высушивание проводилось во внешних колбах в течение 2 сут. Образцы ГВ-Zn представляют собой комплексные соли, мелкодисперсные порошки черного цвета.

Таблица 1

Экспериментальные образцы цинксодержащих биокомпозиций на основе гуминовых лигандов (ГВ-Zn)		
Шифр образца ГВ (базового лиганда)	Описание образцов ГВ	Шифр образца ГВ-Zn
СНР	Гуминовые кислоты угля Powhumus («Гуминтех», Германия)	СНР-Zn
FA	Фульвокислоты торфа Fulvagra («Гуминтех», Германия)	FA-Zn
СНС	Гуминовые вещества угля («Сахалинские гуматы», Россия)	СНС-Zn
Peat1	Гуминовые кислоты верхового ангустифолиум-торфа (Томск, Россия)	Peat1-Zn
Peat2	Гуминовые кислоты верхового сфагново-мочажинного торфа (Томск, Россия)	Peat2-Zn

Ранозаживляющее действие исследуемых веществ было изучено на 70 самцах крыс линии Wistar массой 250–300 г. Все манипуляции и эвтаназию осуществляли с обязательным соблюдением правил Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Содержание животных и дизайн эксперимента соответствовали этическим нормам и принципам биомедицинских исследований и одобрены комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ((Комиссия IACUC ЦДИ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 02/21 от 02.02.2021)).

Перед началом эксперимента случайным образом животные были распределены на 7 групп ($n = 10$): группа 1 – интактные, в раны вводили физиологический раствор (ФЗ); группа 2 – контроль, раны обрабатывали препаратом сравнения – раствором $ZnSO_4$; группа 3 – обработку раневой поверхности осуществляли раствором СНР-Zn; группа 4 – FA-Zn; группа 5 – СНС-Zn; группа 6 – Peat1-Zn и группа 7 – Peat2-Zn. Для воспроизведения травматической модели плоскостной кожной раны у каждой крысы в асептических условиях под наркозом, вызванным комплексным введением препаратов «Золетил-100» и «КсилаВет», проводили депиляцию области лопаток с последующим формированием раны круглой формы ($d = 20$ мм) путем иссечения кожных покровов и слоя подкожной клетчатки. Обработку операционного поля проводили однократно 70%-м этиловым спиртом. Все вещества (ФР, раствор $ZnSO_4$,

ГВ-Zn) животным наносили на поврежденный участок ежедневно в продолжении 21 сут в объеме 0,5 мл (концентрация Zn в пересчете на элементарный Zn – 1,67 мг/мл). Анализ состояния животных, задействованных в эксперименте, оценивали ежедневно. Для комплексной оценки течения раневого процесса использовали метод планиметрического анализа ран на 3-и, 5-, 7-, 9-, 11-, 13-, 15-, 17-, 19- и 21-е сут с применением цифровой камеры в одинаковых условиях с последующим анализом изображения с помощью программы ImageJ.

Изучение резорбтивных свойств образцов ГВ-Zn проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) с целью установления способности цинка преодолевать клеточные барьеры и накапливаться в тканях и биологических субстратах. После курсового нанесения на раны образцов ГВ-Zn прижизненно у животных отбиралась кровь, с последующим получением сыворотки, а затем крыс подвергали эвтаназии посредством CO_2 асфиксии и некропсии с забором биоматериала для последующего определения содержания Zn в тканях животных, в частности у крыс отбирали шерсть и кожу с раневой поверхности. Для проведения анализа методом ИСП-МС исследуемые образцы высушивали и подвергались озолению в режиме $500\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Полученные зольные остатки переводили в раствор. Перевод в раствор осуществляли, используя предварительно очищенную концентрированную азотную кислоту (ос. ч.), перекись водорода и систему микроволнового разложения

Milestone Start D (200 °C, 700 Вт). После чего пробы высушивали при температуре 100–110 °C до состояния влажных солей, затем количественно переносили в одноразовые полипропиленовые пробирки объемом 50 мл с помощью фонового раствора – 15%-й азотной кислоты со следами плавиковой кислоты.

Параллельно с образцами готовили холостой опыт. Перед анализом в каждую пробирку с образцами и холостой пробой был добавлен внутренний стандарт – раствор индия. После чего все образцы были разбавлены до единого объема. Расчет конечных результатов включал в себя учет коэффициента разбавления, учет внутреннего стандарта, учет холостого опыта. Анализ проводили на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой низкого разрешения Agilent 7500cx (Agilent Technologies, США).

Статистический анализ полученных данных в случае *in vivo* экспериментов проводили с помощью программы Statistica 8.0. Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В том случае, когда распределение в экспериментальных группах было нормальным и соблюдалось межгрупповое равенство дисперсий, дальнейшую обработку проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод) с последующим апостериорным сравнением (post-hoc) с помощью тестов Бонферрони и Даннета. При распределении, отличном от нормального, и несоблюдении межгруппового

равенства дисперсий использовали критерии Краскела – Уоллиса и Фридмана (непараметрическая статистика).

Все результаты представлены в виде среднего и ошибки средней ($M \pm SE$). В исследовании резорбтивных свойств статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 8.0 и GraphPad Prism 8.0. Анализ уровня статистической значимости различий между выборками выполняли при помощи критерия Краскела – Уоллиса. Достоверность различий во всех экспериментах считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты планиметрического исследования по влиянию исследуемых цинксодержащих биокомпозиций на основе ГВ при ежедневном нанесении на асептические раны представлены в табл. 2 и 3. Начиная с 5-х сут внесения ФР, а также образцов CHS-Zn, Peat1-Zn и Peat2-Zn, отмечалось статистически значимое уменьшение доли от исходной площади раневой поверхности. Статистически значимое уменьшение доли от исходной площади раневой поверхности при внесении образцов СНР-Zn и FA-Zn наблюдалось позже (с 7-х сут) ($p < 0,05$). Важно отметить, что при внесении Peat1-Zn (на 5-, 7- и 11-е сут), FA-Zn (на 7-, 11-, 17-е сут) и СНР-Zn (на 21-е сут) у животных наблюдалось статистически значимое уменьшение доли от исходной площади раневой поверхности в сравнении с группой сравнения $ZnSO_4$ ($p < 0,05$).





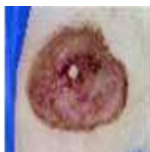









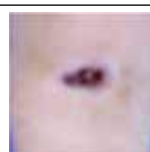
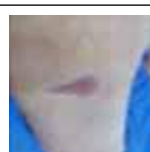



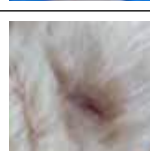

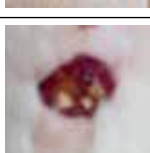





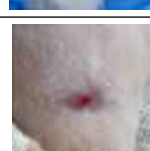
Таблица 2

Влияние цинксодержащих биокомпозиций (ГВ-Zn) на заживление асептических ран, $M \pm SE$										
Группа	Доля от исходной площади раневой поверхности в зависимости от срока заживления, %									
	3-и сут	5-е сут	7-е сут	9-е сут	11-е сут	13-е сут	15-е сут	17-е сут	19-е сут	21-е сут
ФР	94,02 ± 4,97	90,81 ± 5,61 [^]	69,43 ± 1,74 [^]	42,00 ± 5,33	27,83 ± 1,93 [^]	19,48 ± 3,05 [^]	12,42 ± 1,83 [^]	6,94 ± 1,03 [^]	3,09 ± 0,69 [^]	1,63 ± 0,63 [^]
ZnSO ₄	95,14 ± 4,70	91,75 ± 5,19	74,59 ± 4,09 [^]	46,57 ± 6,76 [^]	28,25 ± 2,32 [^]	19,48 ± 1,82 [^]	14,17 ± 1,65 [^]	7,31 ± 0,97 [^]	3,13 ± 0,81 [^]	2,04 ± 0,35 [^]
СНР-Zn	93,00 ± 4,09	85,17 ± 3,84	65,23 ± 3,19 [^]	39,24 ± 3,65 [^]	20,44 ± 1,27 [^]	15,12 ± 1,76 [^]	7,59 ± 1,32 [^]	3,22 ± 1,09 [^]	0,15 ± 0,15 [^]	0,00 ± 0,00 [#]
FA-Zn	86,37 ± 4,58	79,56 ± 4,71	59,66 ± 2,46 [#]	34,03 ± 2,06 [^]	17,05 ± 1,47 [#]	11,50 ± 1,03 [^]	6,91 ± 0,94 [^]	2,68 ± 0,79 ^{#*}	0,56 ± 0,28 [^]	0,27 ± 0,17 [^]
CHS-Zn	108,05 ± 4,02	95,07 ± 3,01 [^]	81,13 ± 3,47 [^]	48,66 ± 5,13 [^]	24,73 ± 1,76 [^]	22,85 ± 2,14 [^]	11,53 ± 1,63 [^]	8,37 ± 1,10 [^]	2,55 ± 0,94 [^]	1,56 ± 0,65 [^]
Peat1-Zn	95,50 ± 6,45	77,29 ± 5,51 [#]	58,06 ± 4,53 [#]	33,09 ± 2,86 [^]	16,05 ± 1,90 [#]	12,69 ± 1,65 [^]	8,14 ± 1,40 [^]	3,55 ± 0,65 [^]	1,61 ± 1,01 [^]	0,56 ± 0,56 [^]
Peat2-Zn	104,69 ± 6,17	90,25 ± 3,40 [^]	68,06 ± 4,34 [^]	41,82 ± 2,68 [^]	22,31 ± 1,35 [^]	17,42 ± 1,59 [^]	9,82 ± 0,76 [^]	3,63 ± 0,73 [^]	1,25 ± 0,53 [^]	0,46 ± 0,33 [^]

Различия статистически значимы: * с группой «ФР», $p < 0,05$; # с группой «ZnSO₄», $p < 0,05$; ^ с группой «3-и сут», $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика заживления плоскостной раны у крыс под влиянием цинксодержащих биокомпозиций (ГВ-Zn)

Группа	Вводимое вещество	Продолжительность лечения, сут			
		3	7	13	21
1	ФР				
2	ZnSO ₄				
3	CHP-Zn				
4	FA-Zn				
5	CHS-Zn				
6	Peat1-Zn				
7	Peat2-Zn				

Результаты оценки содержания Zn в участках кожи раневой поверхности, шерсти, сыворотке и в интактных участках при наружном нанесении на раневую поверхность цинксодержащих образцов (ГВ-Zn) представлены на рис. 1. Установлено, что содержание Zn в шерсти крыс, получавших ФР на раневую поверхность, сопоставимо с литературными данными $149,23 \pm 9,04$ мкг/мл [16]. У крыс, получавших препарат сравнения ZnSO₄, исследуемые образцы CHP-Zn и FA-Zn, значимых различий с контрольной группой по содержанию цинка в шерсти не выявлено (рис. 1, a).

При исследовании CHS-Zn, Peat1-Zn и Peat2-Zn наблюдалось статистически значимое увеличение содержания Zn в шерсти крыс на 82, 78 и 73% соответственно по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о наличии резорбтивного действия при их местном применении. Содержание Zn в раневой поверхности кожи согласуется с физиологическими показателями Zn в коже [17]. Показано, что все образцы кожи, на которые наносились ГВ-Zn, имели более высокую концентрацию Zn по сравнению с контрольной группой (см. рис. 1, b). Максимальная концентрация Zn в коже отмечена

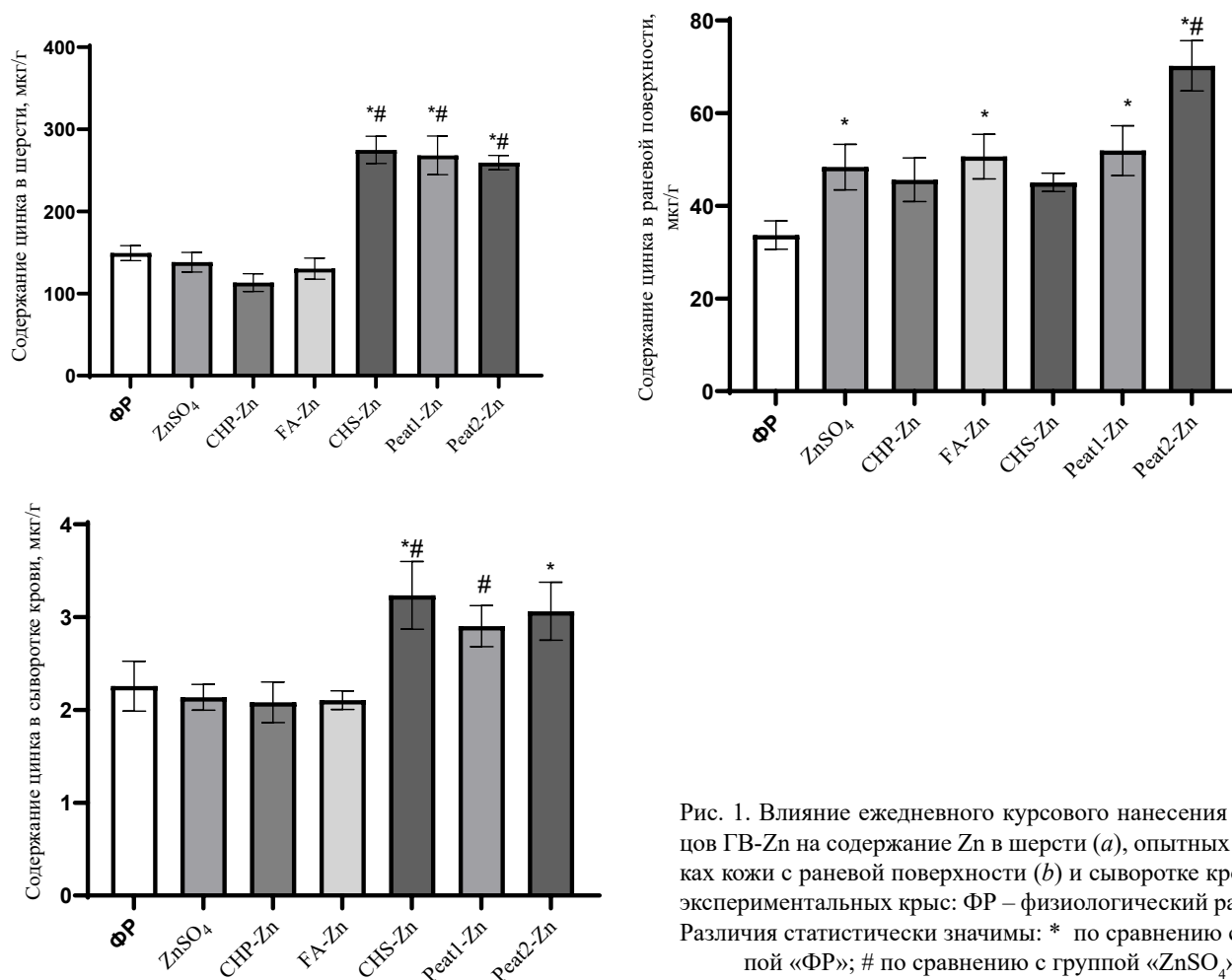


Рис. 1. Влияние ежедневного курсового нанесения образцов ГВ-Zn на содержание Zn в шерсти (a), опытных участках кожи с раневой поверхностью (b) и сыворотке крови (c) экспериментальных крыс: ФР – физиологический раствор. Различия статистически значимы: * по сравнению с группой «ФР»; # по сравнению с группой «ZnSO₄»

для образца Peat2-Zn ($70,2 \pm 5,4$ мкг/г), у остальных образцов CHP-Zn, FA-Zn, CHS-Zn, Peat1-Zn, в том числе у препарата сравнения ZnSO₄, отмечено повышение концентрации Zn по сравнению с контролем на 36, 51, 36, 54 и 45% соответственно, однако статистически значимых различий между образцами не наблюдалось. По результатам оценки содержания Zn в сыворотке крови крыс показано, что увеличение концентрации Zn наблюдалось только для образцов CHS-Zn, Peat1-Zn и Peat2-Zn в сравнении с контрольной группой ($3,2 \pm 0,37$; $2,9 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,3$ мкг/г). У остальных образцов ZnSO₄, CHP-Zn и FA-Zn значимых отличий не наблюдалось по сравнению с контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, курсовое нанесение цинксодержащих биокомпозиций FA-Zn и Peat1-Zn, содержащих элементарный цинк в концентрации 1,67 мг/мл, ускоряет заживление асептических ран, о чем свидетельствует уменьшение площади раневой поверхности в сравнении с площадью раны при нанесении

ZnSO₄ с эквивалентной концентрацией элементарного цинка. Установлено, что цинксодержащие биокомпозиции ГВ-Zn при курсовом применении обладают резорбтивным действием, но показатели содержания Zn в биоматериале не превышают уровня допустимых предельных концентраций.

Также отмечено, что базовые лиганды ГВ оказывают влияние на биодоступность Zn. Так, образцы CHP-Zn и FA-Zn не влияют на биодоступность Zn, а образцы CHS-Zn, Peat1-Zn и Peat2-Zn увеличивают биодоступность Zn по сравнению с группой контроля ZnSO₄. Обнаруженный репаративный эффект композиций цинка и гуминовых лигандов, на фоне их низкой токсичности, представляет интерес для дальнейшего изучения с целью разработки на их основе эффективных ранозаживляющих препаратов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кадомцева А.В., Зарубенко П.А., Логинова Л.Б. Роль иммобилизованных металлоорганических соединений в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей. *Новости хирургии*. 2021;3:334–336. DOI: 10.18484/2305-0047.2021.3.334.

2. Tacconelli E., Müller N.F., Lemmen S., Mutters N.T., Hangel S., Meyer E. Infection risk in sterile operative procedures. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(16):271–278. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0271.
3. Кузьмичев А.С., Богатиков А.А., Добрецов К.Г., Зайцева И.В. Применение наночастиц в лечении гнойных ран. *Российские биомедицинские исследования*. 2022;7(3):36–42.
4. Filipović M., Novinscak T. Errors in wound management. *Acta Medica Jugoslavica*. 2014;1:69–73.
5. Лебедева С.А., Галенко-Ярошевский (мл.) П.А., Мельник С.И., Козин С.В., Демура Т.А., Аршинов Я.Р. и др. Ранозаживляющее действие металлоорганического комплекса цинка на модели плоскостной кожной раны у крыс. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(1):71–81. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-5.
6. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;(6):100–116.
7. Лебедева С.А., Галенко-Ярошевский (мл.) П.А., Рычка В.О., Жаров Ю.В., Заборина Д.С., Козин С.В. Молекулярные аспекты ранозаживляющего действия цинка как эссенциального микроэлемента. *Микроэлементы в медицине*. 2022;23(1):14–23. DOI: 10.19112/2413-6174-2022-23-1-14-23.
8. Kogan S., Sood A., Garnick M.S. Zinc and wound healing: A review of zinc physiology and clinical applications. *Wounds*. 2017;29(4):102–106.
9. Cahú T.B., Silva R.A., Silva R.P.F., Silva M.M., Arrud I.R.S., Silva J.F. et al. Evaluation of chitosan-based films containing gelatin, chondroitin 4-sulfate and ZnO for wound healing. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2017;183(3):765–777. DOI: 10.1007/s12010-017-2462-z.
10. Cervantes J., Eber A.E., Perper M., Nascimento V.M., Nouri K., Keri J.E. The role of zinc in the treatment of acne: a review of the literature. *Dermatologic Therapy*. 2018;31(1):1–17. DOI: 10.1111/dth.12576.
11. Скальный А.В., Сотникова Т.И., Коробейникова Т.В., Тиньков А.А. Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор. *Сеченовский вестник*. 2022;13(4):4–17. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17.
12. Rahimzadeh M.R., Rahimzadeh M.R., Kazemi S., Moghadamnia A.A. Zinc poisoning – symptoms, causes, treatments. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2020;20(15):1489–1498. DOI: 10.2174/1389557520666200414161944.
13. Wang Y., Shi L., Wu H., Li Q., Hu W., Zhang Z. et al. Graphene oxide–IPDI–Ag/ZnO@Hydroxypropyl cellulose nanocomposite films for biological wound-dressing applications. *ACS Omega*. 2019;4(13):15373–15381. DOI: 10.1021/acsomega.9b01291.
14. Kantipudi S., Sunkara J.R., Rallabhandi M., Thonangi C.V., Cholla R.D., Kollu P. et al. Enhanced wound healing activity of Ag–ZnO composite NPs in Wistar albino rats. *IET Nanobiotechnology*. 2018;12(4):473–478. DOI: 10.1049/iet-nbt.2017.0087.
15. Зыкова М.В., Логвинова Л.А., Белоусов М.В. Высокомолекулярные соединения гуминовой природы – перспективные биологически активные соединения. *Традиционная медицина*. 2018;2(53):27–38.
16. Скальный А.А., Тиньков А.А., Медведева Ю.С., Алчинова И.Б., Бонитенко Е.Ю., Карганов М.Ю., Никонов А.А. Влияние введения цинка на его содержание в тканях лабораторных животных и активность антиоксидантных ферментов в сыворотке крови при физической нагрузке. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(5):862–868.
17. Senapati A., Thompson R.P.H. Zinc deficiency and the prolonged accumulation of zinc in wounds. *British Journal of Surgery*. 1985;72(7):583–584.

Вклад авторов

Зыкова М.В., Перминова И.В., Иванов В.В. – разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи. Ларионов К.С. – синтез цинксодержащих биокомпозиций на основе гуминовых лигандов. Братишко К.А., Азаркина Л.А., Уфандеев А.А., Рабцевич Е.С., Михалев Д.А., Копнов И.С. – исследования биологической активности и резорбтивного действия, анализ данных. Азаркина Л.А. – подготовка черновика рукописи. Перминова И.В., Белоусов М.В. – привлечение финансирования, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Зыкова Мария Владимировна – д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой химии, СибГМУ, г. Томск, zykova.mv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1973-8983>

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, руководитель Центра доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

Ларионов Константин Сергеевич – техник, студент химического факультета, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, ks.larionov@mail.ru

Азаркина Людмила Анатольевна – канд. фарм. наук, доцент кафедры химии, СибГМУ, г. Томск, ludmila_logvinova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0167-7043>

Буйко Евгений Евгеньевич – лаборант, Центр доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, buykoevgen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Братишко Кристина Александровна – ст. преподаватель, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск, kr-1295@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6571-4061>

Уфандеев Александр Анатольевич – мл. науч. сотрудник, Центр доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, ufandeev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3837-1179>

Рабцевич Евгения Сергеевна – канд. хим. наук, доцент кафедры химии, СибГМУ; инженер-исследователь, испытательная лаборатория, Аналитический центр геохимии и природных систем, НИ ТГУ, г. Томск, evgenia882-a@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9275-4453>

Михалев Дмитрий Александрович – ассистент, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск, diman021999@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5292-1368>

Копнов Иван Сергеевич – лаборант, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск, Россия, kopnov98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2973-8335>

Перминова Ирина Васильевна – д-р хим. наук, профессор, зав. научно-исследовательской лабораторией природных гуминовых систем кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, iperminova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9084-7851>

Белоусов Михаил Владимирович – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, mvb63@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2153-7945>

(✉) **Азаркина Людмила Анатольевна**, ludmila_logvinova@mail.ru

Поступила в редакцию 04.09.2023;
одобрена после рецензирования 12.09.2023;
принята к публикации 14.09.2023