

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ БЕНЗОСУЛЬФОНАТА 1-ЭТИЛ-3-МЕТИЛ-4,5-БИС(N-МЕТИЛКАРБОМОИЛ) ИМИДАЗОЛИЯ

УДК 615.1/4

<https://doi.org/10.7816/RCF183229-235>

© Л.К. Хныченко, Е.Н. Селина, О.М. Родионова, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Хныченко Л.К., Селина Е.Н., Родионова О.М., и др. Ранозаживляющее действие бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(N-метилкарбомойл) имидазолия. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 229–235. <https://doi.org/10.7816/RCF183229-235>

Поступила: 21.07.2020

Одобрена: 11.08.2020

Принята: 25.09.2020

Цель. Оценить ранозаживляющее действие производного имидазола — бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(N-метилкарбомойл) имидазолия (ИЭМ-1181) на моделях асептических полнослойных линейной и плоскостной кожных ран у крыс. **Методы.** В опытах на 180 самцах крыс массой 180–200 г оценивали ранозаживляющее действие ИЭМ-1181 в виде 10 % мази (на основе ланолина) на моделях асептических полнослойных линейной и плоскостной кожных ран. **Результаты.** Установлено, что соединение ИЭМ-1181 в виде 10 % мази оказывает выраженное ранозаживляющее действие, проявляющееся в качественных особенностях регенераторного процесса заживления. При местном применении мази, содержащей тестируемое соединение, увеличивалась прочность ткани, образовавшейся на месте полнослойной линейной кожной раны при растяжении ее краев, сокращались сроки заживления полнослойных

плоскостных ран. Морфологическая картина ткани, образовавшейся на месте раневого дефекта, соответствовала полному заживлению первичным натяжением с завершенной эпителизацией поверхности и плоскоклеточной дифференцировкой эпителиального регенерата без признаков воспаления и формирования рубца. **Заключение.** Результаты исследования на экспериментальных моделях асептических полнослойных линейной и плоскостной кожных ран показали, что ранозаживляющий эффект тестируемой мази обусловлен противовоспалительной активностью соединения ИЭМ-1181 и стимулирующим влиянием на регенераторные процессы.

◆ **Ключевые слова:** ранозаживляющее действие; крысы; полнослойные линейная и плоскостная кожные раны.

WOUND HEALING EFFECT BENZOSULFONATE 1-ETHYL-3-METHYL-4,5-BIS(N-METHYLCARBAMOYL) IMIDAZOLIUM

© L.K. Khnychenko, E.N. Selina, O.M. Rodionova, L.B. Piotrovskiy, P.D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Khnychenko LK, Selina EN, Rodionova OM, et al. Wound healing effect benzosulfonate 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(N-methylcarbamoyl) imidazolium. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(3):229-235. <https://doi.org/10.17816/RCF183229-235>

Received: 21.07.2020

Revised: 11.08.2020

Accepted: 25.09.2020

Materials and methods. In experiments on 180 male rats weighing 180–200 g, the wound-healing effect of derivatives of imidazole (IEM-1181) was evaluated as a 10% ointment on models of aseptic full-layer linear and planar skin wounds. **Results.** It was found that the compound IEM-1181 in the form of 10% ointment has a pronounced on skin wound healing effect, manifested in the qualitative features of the regenerative healing process. With local application of the ointment containing the tested compound, the strength of the tissue formed on the site of a full-layer linear skin wound was increased when its edges were stretched, and the healing time of full-layer planar wounds was reduced. The morphological picture of the

tissue formed at the site of the wound defect corresponded to complete healing by primary tension with complete epithelization of the surface and squamous cell differentiation of the epithelial regenerate without signs of inflammation and scar formation. **Conclusion.** The results of the study on experimental models of full-layer linear and planar skin wounds indicate that the wound healing effect of the tested ointment is due to the anti-inflammatory activity of the IEM-1181 compound and its stimulating effect on regenerative processes.

◆ **Keywords:** wound healing; rats; full-layer linear and planar skin wounds; derivatives of imidazole.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждения кожи, полученные в результате травм или оперативных вмешательств, являются очень распространенным явлением [1–4]. В комплексном лечении поражений кожи используются лекарственные соединения синтетического и природного происхождения из различных фармакологических групп. К ним относятся средства, стимулирующие регенерацию и эпителизацию кожи, регуляторы метаболических процессов, противовоспалительные средства, ферментативные препараты, антисептики, различные масла [2, 4–6]. Однако побочное действие и токсичность многих из них, а также многофазность протекания раневого процесса (воспаление, регенерация, образование и реорганизации рубца) свидетельствуют об актуальности создания новых соединений, оказывающих влияние на процессы репаративной регенерации и предотвращающих формирование рубцов.

В процессе изыскания новых ранозаживляющих средств внимание привлекли производные имидазола. Экспериментально установлено, что соединение этого ряда — бензосульфонат 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолий (ИЭМ-1181) повышает энергетические ресурсы, ускоряет процессы репарации в тканях нейрогенно поврежденных органов (желудка, сердца) [7].

Цель настоящего исследования — оценить ранозаживляющее действие бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия на моделях асептических полнослойных линейной и плоскостной кожных ран у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 180 самцах крыс массой 180–200 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Животные содержались в стандартных условиях (температура воздуха 21–23 °С при 12-часовом световом дне) со свободным доступом к пище и воде.

Ранозаживляющее действие мази, содержащей ИЭМ-1181, оценивали на моделях асептических полнослойных линейной и плоскостной кожных ран в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8]. Было проведено 2 серии опытов. В первой серии моделировали полнослойные линейные кожные раны, а во второй — полнослойные плоскостные кожные раны.

Мазь, содержащую 10 % соединения ИЭМ-1181, получали фармакопейным способом (по индивидуальному рецепту) на основе ланолина. Контролем служила группа животных с раневыми дефектами без лечения. В качестве препарата сравнения использовали мазь Солкосерил (Solco, Швейцария) с преимущественно ранозаживляющим свойством [5, 9].

В каждой серии опытов крыс делили на 3 группы. Животным первой (контрольной) группы на поверхность раны наносили основу мази, а второй и третьей (опытных групп) — мазь, содержащую соединение ИЭМ-1181 и препарат сравнения Солкосерил соответственно.

Линейные кожные раны наносили крысам в область спины. Операцию проводили под эфирным наркозом. На предварительно выстриженном участке кожи делали разрез по средней линии спины длиной 5 см и накладывали 3 шва, сближающие края раны, таким образом, чтобы средний шов делил ее пополам [8]. Обработку раны начинали через час после операции, а затем один раз в день до ее полного заживления. О ранозаживляющем действии тестируемого соединения судили по данным тензиометрических и патоморфологических исследований. При ежедневном осмотре экспериментальных животных отмечали изменения внешнего вида, активности, сроки срастания краев раны и полного отторжения образовавшегося струпа. На 8-е сутки после операции животных выводили из эксперимента парами эфира. После эвтаназии от каждого животного вырезали по два лоскута кожи, включающих зажившую линейную рану. Один использовали для оценки прочности рубца на разрыв методом тензиометрии [8, 10], а второй — для проведения морфологического обследования.

При моделировании полнослойных плоскостных ран у крыс, находящихся под эфирным наркозом, на выстриженной области спины по трафарету вырезали лоскут кожи округлой формы (с подкожной жировой клетчаткой) площадью 2,5 см². После операции крысы содержались в индивидуальных клетках, дефекты кожи оставляли открытыми на протяжении всего периода наблюдений. Прооперированных крыс делили на 3 группы, так же как и в первой серии опытов. Лечение начинали через 24 ч после моделирования плоскостной раны и продолжали до полного заживления. Ежедневно осматривали животных, отмечали изменения внешнего вида и активности. О темпах заживления раневых повреждений судили по изменению их размера. Площадь раневой поверхности измеряли на 5, 10, 15 и 20-е сутки после операции, поскольку указанные сроки соответствуют трем фазам заживления ран. На 5-е сутки заканчивается первая фаза травматического воспаления; на 10-е — фаза регенерации, образования и развития грануляционной ткани, а на 15–20-е — формирование рубца и эпителизация раны [11–13]. У животных каждой группы в указанные сроки фиксировали размер ран с помощью цифровой фотокамеры и определяли их площадь с использованием программы PhotoShop 6.0.

Результаты повторных измерений площади раны характеризовали динамику регенеративных процессов эпителия, покрывающего рану, и подлежащей грануляционной ткани. После эвтаназии животных (на 5, 10, 15-е сутки после операции), проводили

морфологическое обследование области дефекта кожи на месте полнослойной плоскостной раны.

Для проведения морфологического обследования образцы кожи фиксировали в 10 % растворе формалина и заливали в парафиновые блоки. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Сравнительная оценка заживления линейных и плоскостных кожных ран проводилась по комплексу морфологических показателей, характеризующих регенераторный процесс: сроки и особенности очищения раны, уровень дифференцировки регенерирующего эпителия в дне раны; топография, распространение соединительнотканного регенерата; наличие и выраженность воспалительной реакции.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования показали, что на 2-е сутки после моделирования полнослойной линейной раны у крыс контрольной группы на раневой поверхности отмечалось значительное воспаление с отеком окружающих тканей и гиперемией. В последующие сроки (3–5-е сутки) образовывался струп с бугристым белым налетом. Следует отметить, что на 7-е сутки отмечалось пол-

ное закрытие раневого дефекта и отторжение струпа с формированием грубоволокнистого рубца только у 80 % крыс этой группы.

Иную картину наблюдали при обработке раны мазью, содержащей ИЭМ-1181 или препарат сравнения. Так, на 2-е сутки после операции края раны были без отека, на месте раневого дефекта образовывался струп, полное отторжение которого завершалось к 7-м суткам с образованием эластичного, мягкого рубца.

Для качественной оценки ткани, образовавшейся на месте разреза, определяли механическую прочность сращения краев полнослойной линейной раны методом тензиометрии. Установлено, что у животных, раны которых обрабатывали мазью, содержащей ИЭМ-1181 или препарат сравнения, масса груза необходимого для разрыва в 1,4 и 1,3 раза соответственно превышала таковую в контроле (табл. 1), что указывает на увеличение предела прочности сформированной ткани при ее растяжении.

Для оценки полноценности процесса заживления проводили микроскопическое обследование образцов кожи, включающих область раны. Морфологическая картина области раневого дефекта кожи крыс контрольной группы, не получавших лечения, свидетельствовала о выраженной воспалительной инфильтрации с отеком окружающих тканей и преобладанием нейтрофильных лейкоцитов. Заживление между краями линейной раны происходило вторичным натяжением с явлениями рубцевания. Эпителизация наблюдалась только в краях формирующегося рубца (рис. 1, а).

■ Таблица 1. Влияние мази с соединением ИЭМ-1181 на прочность рубцовой ткани при тензиометрии ($M \pm m$)

Группа животных	Масса груза, необходимая для разрыва рубца	
	граммы	%
Контроль (плацебо)	441,0 ± 24,9	100
ИЭМ-1181 (10 % мазь)	636,0 ± 32,4*	143
Солкосерил (мазь)	584,0 ± 25,9*	132

Примечание. * Отличия достоверны при $p < 0,05$.

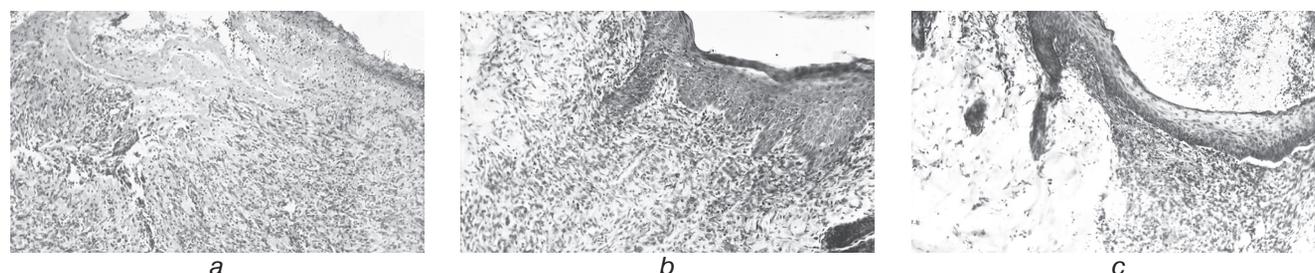


Рис. 1. Морфологическая картина изменений раневого дефекта на 8-е сутки после моделирования асептической полнослойной линейной раны: а — контрольная группа. Заживление раны вторичным натяжением. Участок дна раны без очищения поверхности с выраженной воспалительной инфильтрацией соединительнотканного регенерата. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 20$; б — лечение мазью Солкосерил. Заживление раны первичным натяжением. Синхронная регенерация эпителия и соединительной ткани. Эпителий с явлениями акантоза, соединительнотканый регенерат с очаговой воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$; в — лечение мазью, содержащей соединение ИЭМ-1181. Заживление раны первичным натяжением. Эпителиальный регенерат равномерной толщины с выраженной плоскостной дифференцировкой. Соединительнотканый регенерат небольшой протяженности с созреванием без рубцевания. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

Заживление раневого дефекта кожи при лечении Солкосерилом происходило первичным натяжением. Однако следует отметить, что в дне раны наблюдался эпителий с явлениями акантоза и соединительнотканый регенерат с очаговой воспалительной инфильтрацией (рис. 1, *b*). Явления воспаления при терапии кожных ран Солкосерилом отмечали и другие исследователи [3, 4].

Морфологическая картина срезов образцов кожи, полученных от животных, которых обрабатывали мазью с соединением ИЭМ-1181, характеризовалась синхронным разрастанием эпителия по поверхности, созревающая соединительная ткань в дне линейной раны без воспалительной инфильтрации и склонности к рубцеванию. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о полном заживлении линейной раны первичным натяжением с завершённой эпителизацией и плоскоклеточной дифференцировкой эпителиального регенерата (рис. 1, *c*). Не исключено, что образование эластичного эпителиального регенерата опосредовано противовоспалительным свойством ИЭМ-1181, поскольку воспалительный процесс способствует избыточной продукции коллагена [11, 14, 15], в результате чего формируется грубая рубцовая соединительная ткань.

Таким образом, результаты исследования прочности ткани, образовавшейся на месте линейной кожной раны, и ее морфологический анализ свидетельствуют о ранозаживляющем действии мази, содержащей соединение ИЭМ-1181.

Для более углубленного исследования ранозаживляющего действия мази, содержащей ИЭМ-1181, использовали модель полнослойной плоскостной кожной раны, характеризующейся большей площадью поражения и длительным периодом заживления.

Наблюдения за характером процесса заживления полнослойной плоскостной кожной раны показали, что на 5-е сутки в контрольной группе крыс раневой дефект характеризовался выраженным воспалением, его площадь увеличивалась на 6,9 % по сравнению с исходным размером (рис. 2). Следует отметить, что заполнение раневого дефекта происходило медленно и сопровождалось присоединением вторичной инфекции.

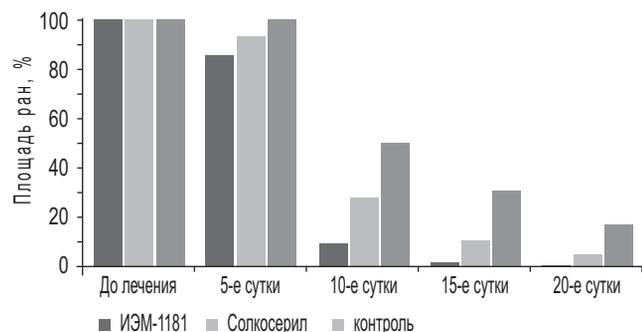


Рис. 2. Размер полнослойной плоскостной раны (в процентах к исходной площади) при терапии мазью, содержащей ИЭМ-1181

При обработке раны мазью, содержащей соединение ИЭМ-1181 или Солкосерил, явления воспаления были менее выраженными, а средняя площадь плоскостных кожных ран уменьшалась в указанных группах на 16 и 10,8 % соответственно.

Сравнительный анализ динамики заживления раневого дефекта показал, что на 10-е сутки после операции площадь полнослойной плоскостной кожной раны у животных контрольной группы уменьшилась на 56,2 %, а при обработке мазью с соединением ИЭМ-1181 — на 91,9 %, что на 14,5 % больше, чем в группе животных, леченых Солкосерилом. На 15-е сутки эксперимента площадь раневой поверхности продолжала сокращаться у животных всех исследованных групп, но различалась в зависимости от применяемого фармакологического средства. У животных контрольной группы и получавших препарат сравнения Солкосерил размер раны уменьшился на 75,9 и 89,6 % соответственно. Площадь раневого дефекта при обработке полнослойных плоскостных кожных ран мазью с соединением ИЭМ-1181 уменьшалась на 99,6 % (рис. 2). Следует отметить, что при применении мази с тестируемым соединением период времени, необходимый для полного заживления плоскостных кожных ран, сокращался на 42,5 %, по сравнению с контрольной группой, тогда как продолжительность заживления плоскостной раны при применении мази Солкосерил уменьшалась только на 17,8 % (табл. 2).

Сравнительную морфологическую оценку ранозаживляющего процесса проводили по показателям, характеризующим процесс регенерации в выделенном интервале времени. Несмотря на то что в пределах группы отмечались некоторые различия, они отражали определенные тенденции, сложившиеся в исследуемых группах. Так, в контрольной группе отмечалось неполное удаление массивной пленки (некротические массы, фибрин, лейкоциты) со дна раны, которое наблюдали у некоторых животных даже на 15-е сутки эксперимента. Регенерация эпителия была слабой, устанавливалась в пограничных участках раны и не сопровождалась дифференцировкой плоских клеток. Наблюдался значительный рост грануляционных тканей на дне раны с нечетким созреванием и сопутствующей воспалительной

■ Таблица 2. Влияние мази с соединением ИЭМ-1181 на продолжительность заживления полнослойной плоскостной раны

Группа животных	Длительность заживления, сут
Контроль (без лечения)	29,2 ± 0,9
ИЭМ-1181 (10 % мазь)	16,8 ± 1,9*
Солкосерил (мазь)	24,0 ± 1,2*

Примечание. * Различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

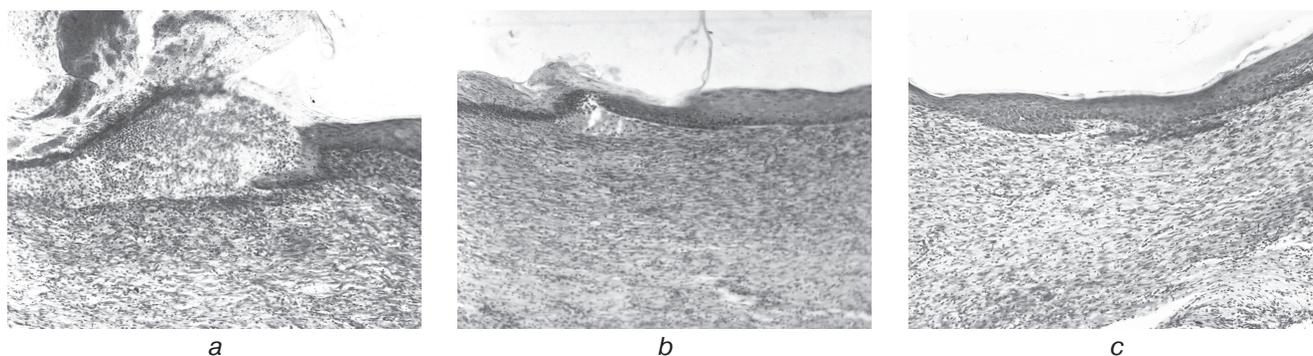


Рис. 3. Морфологическая картина изменений раневого дефекта на 15-е сутки после моделирования асептической полнослойной плоскостной кожной раны: *a* — контрольная группа. Очистка раны не завершена. Соединительнотканый регенерат дна представлен зрелой соединительной тканью с выраженной воспалительной инфильтрацией. Увел. $\times 120$; *b* — лечение мазью Солкосерил. Очищенная рана с незавершенной, но значительно выраженной эпителизацией поверхности. Эпителиальный пласт неравномерной толщины, с неравномерной плоскоклеточной дифференцировкой. Соединительная ткань дна с выраженным созреванием, неравномерной воспалительной инфильтрацией. Увел. $\times 120$; *c* — лечение мазью, содержащей соединение ИЭМ-1181. Эпителизация поверхности раны с завершенной дифференцировкой эпителиального пласта в многослойный плоский. Соединительнотканый регенерат представлен зрелой соединительной тканью с правильной ориентацией волокон, четкими границами, слабо выраженной клеточной инфильтрацией. Увел. $\times 120$

инфильтрацией, а также отсутствием синхронности пролиферации в эпителии и соединительной ткани, что, в совокупности с воспалением, определяло тенденцию к заживлению вторичным натяжением (рис. 3, *a*).

У животных, которых обрабатывали мазью Солкосерил, морфологическая картина раневого дефекта показала, что отделение пленки и очищение раны наблюдали на более поздней стадии, что создавало условия, способствующие воспалению в регенерирующей соединительной ткани. Результаты коррелировали с неполной эпителизацией раны и возможностью деградации лейкоцитов регенерирующего эпителия, что создавало предпосылки для заживления раны вторичным натяжением (рис. 3, *b*).

По пролиферативному потенциалу мазь Солкосерил сопоставима с тестируемым соединением, однако при терапии мазью с соединением ИЭМ-1181 отмечались существенные отличия морфологической картины раневого дефекта. Так, уже на 5-е сутки после обработки мазью с соединением ИЭМ-1181 отмечалось фокальное очищение раневой поверхности от пленки; регенерация эпителия с признаками дифференцировки плоских клеток у краев раны. На 10-е сутки наблюдали одновременную регенерацию эпителия и соединительной ткани, а также тенденцию к созреванию регенерирующей ткани. Следует отметить, что регенерирующий эпителий под пленкой образовывался даже в том случае, когда пленка частично оставалась на раневой поверхности. На 15-е сутки у большинства животных отмечалось завершение процесса заживления первичным натяжением с дифференцировкой плоских клеток и без признаков патологической регенерации или рубцевания соединительной ткани (рис. 3, *c*).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что по срокам полного заживления пол-

нослойных плоскостных кожных ран, качественной характеристике морфологической картины раневого дефекта мазь, содержащая ИЭМ-1181, оказывает ранозаживляющее действие, превосходящее по силе эффекта препарат сравнения Солкосерил.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что заживление ран — это сложный процесс, в результате которого происходит восстановление функционально активного кожного покрова с формированием или без формирования рубца. В результате проведенного исследования на моделях полнослойных линейной и плоскостной кожных ран установлено, что бензосульфонат 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия оказывает выраженное ранозаживляющее действие, проявляющееся в качественных особенностях регенераторного процесса заживления. Так, при местном применении мази, содержащей соединение ИЭМ-1181, увеличивалась прочность ткани, образовавшейся на месте полнослойной линейной кожной раны при растяжении ее краев, сокращались сроки заживления полнослойных плоскостных ран. Морфологическая картина ткани, образовавшейся на месте раневого дефекта, при этом соответствовала полному заживлению первичным натяжением с завершенной эпителизацией поверхности и плоскоклеточной дифференцировкой эпителиального регенерата без признаков воспаления и рубцевания. Поскольку известно, что процессы воспаления способствуют избыточной активации фибробластов, продуцирующих коллаген, избыток которого нарушает естественный процесс заживления и способствует формированию грубоволокнистого рубца [15–17], правомерно предположить, что образование эластичного

эпителиального регенерата опосредовано противовоспалительным действием соединения ИЭМ-1181.

Таким образом, результаты исследования на экспериментальных моделях полнослойных линейной и плоскостной кожных ран свидетельствуют о ранозаживляющем действии тестируемой мази, обусловленном стимулирующим влиянием на регенераторные процессы и противовоспалительной активностью соединения ИЭМ-1181.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин М.И., Костюченко Б.М., Карлов В.А. Краткий обзор учения о ранах. В кн.: Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1981. – С. 13–54. [Kuzin MI, Kostyuuchenok BM, Karlov VA. Kratkiy obzor ucheniya o ranakh. In: Rany i ranevaya infektsiya. Moscow: Meditsina; 1981. P. 13-54. (In Russ.)]
2. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Нагорняк Ю.Г., и др. Механизмы влияния комплексных и выделенных веществ на репаративную активность тканей в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 3. – С. 40–43. [Nesterova YuV, Povetieva TN, Nagorniyak YG, et al. Experimental study of the mechanisms of the skin repair activity of complex and individual agents isolated from delphinium elatum. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(3):40-43. (In Russ.)]
3. Федосов П.А., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., и др. Современные подходы к выбору ранозаживляющих средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – № 4. – С. 41–48. [Fedosov PA, Nikolaevskii VA, Chernov YuN, et al. Modern approaches to selecting remedies for wound healing (a review). *Experimental and clinical pharmacology*. 2018;81(4):41-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-41-48>.
4. Высокова О.А., Жданова А.В., Петрова И.М., и др. Оценка ранозаживляющего действия спиросочлененного 1,2,3-триазоло[5,1-*b*]-1,3,4-тиадиазина на модели линейной кожной раны // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – № 7. – С. 41–44. [Vysokova OA, Zhdanova AV, Petrova IM, et al. Wound-healing effect of spiroconjugated [1,2,3]triazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazine on a linear skin wound model. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2019;53(7):41-44. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-7-41-44>.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. – М.: Новая волна, 2014. [Mashkovskiy MD. *Lekarstvennye sredstva*. 16th ed. Moscow: Novaya volna; 2014. (In Russ.)]
6. Мыльников А.М., Нечаева О.В., Заярский Д.А., и др. Оценка ранозаживляющей способности гелевой формы препарата «Меллисол» на модели экспериментальных плоскостных ран // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 635–640. [Mylnikov AM, Nechaeva OV, Zayarskiy DA, et al. Evaluation of the wound healing capacity of the gel form of the preparation “Mel-
7. Патент РФ на изобретение № 1075668/5.05.1999. Пиотровский Л.Б., Марасанова Н.Ю., Хромов-Борисов Н.В., и др. Бензолсульфонаты 1,3-диалкил-4,5-бис-(*N*-метилкарбомоил)имидазолия, проявляющие стимулирующее действие на тканевой энергетический обмен. [Patent RUS № 1075668/ 5.05.1999. [Piotrovskiy LB, Marasanova NYu, Khromov-Borisov NV, et al. Benzolsul'fonaty 1,3-dialkil-4,5-bis-(*N*-metilkarbomoil)imidazoliya, proyavlyayushchie stimuliruyushchee deystvie na tkanevoy energeticheskiy obmen. (In Russ.)]
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунатян. – М.: Гриф и К, 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ed. by A.N. Mironov, N.D. Bunatyan. Moscow: Grif and K; 2012. (In Russ.)]
9. Афанасьев В.В. Солкосерил. Итоги и перспективы. – СПб., 1997. [Afanas'ev VV. *Solkoseril. Itogi i perspektivy*. Saint Petersburg; 1997. (In Russ.)]
10. Раны и их лечение в тибетской медицине / под ред. Э.Г. Базарона. – Новосибирск: Наука, 1990. [Rany i ikh lechenie v tibetskoy meditsine. Ed. by E.G. Bazaron. Novosibirsk: Nauka; 1990. (In Russ.)]
11. Саркисов Д.С., Пальцин А.А., Музыкант Л.И. Морфология раневого процесса. В кн.: Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1981. [Sarkisov DS, Paltzin AA, Musykant LI. Morfologiya ranevogo protsesssa. In.: Rany i ranevaya infektsiya. Moscow: Meditsina; 1981. (In Russ.)]
12. Шапошников Ю.Г., Решетникова Е.А. Развитие учения о ране и раневой инфекции. В кн.: Диагностика и лечение ранений. – М.: Медицина, 1984. – С. 7–13. [Shaposhnikov YuG, Reshetnikova EA. Razvitie ucheniya o rane i ranevoy infektsii. In: Diagnostika i lechenie raneniy. Moscow: Meditsina; 1984. P. 7-13. (In Russ.)]
13. Murthy S, Gautam MK, Shalini G, et al. Evaluation of *in vivo* wound healing activity of *Bacopa monniera* on different wound model in rats. *Biomed Res Int*. 2013;2103:972028. <https://doi.org/10.1155/2013/972028>.
14. Фенчик К.М. Заживление ран. – Киев: Здоров'я, 1979. [Fenchik KM. *Zazhivlenie ran*. Kiev, Zdorov'ya; 1979. (In Russ.)]
15. Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Кенсовская И.М. Использование пролактина для заживления кожных ран в эксперименте // Бюллетень ВСНЦ СЗО РАМН. – 2008. – № 6. – С. 35–36. [Izatulin VG, Lebedinskiy VYu, Kosovska IM. Use of prolactin in skin wound healing in experiment. *Bull Vost Sib Nauchn Sent*. 2008;(6):35-36. (In Russ.)]
16. Спасов А.А., Мазанова Л.С., Мотов А.А., и др. Влияние мази минерала бишофит на прочность рубца инфицированных и неинфицированных ран кожи // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 4. – С. 43–45. [Spasov AA, Mazanova LS, Motov AA, et al. Effects of bischofit-based ointment on the

tensile strength of scar tissues in infected and uninfected skin wounds. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(4):43-45. (In Russ.)]

17. Chodorowska G, Roguś-Skorupska D. Cutaneous Wound Healing. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(2):403-407.

♦ Информация об авторах

Людмила Константиновна Хныченко — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Елена Николаевна Селина — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Ольга Михайловна Родионова — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Левон Борисович Пиотровский — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Lydmila K. Khnychenko — PhD, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Leading Researcher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Elena N. Selina — Scientific Associate, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Olga M. Rodionova — PhD, Scientific Associate, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Levon B. Piotrovskiy — Dr. Biol. Sci., Professor, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci., Professor and Head, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.