

УДК 615.262.1

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННОГО
НАРУЖНОГО СРЕДСТВА ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ****¹Кунгуров Н.В., ²Чупахин О.Н., ¹Зильберберг Н.В., ²Хонина Т.Г.,
¹Кохан М.М., ¹Полищук А.И., ¹Евстигнеева Н.П.**¹*ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии
и иммунопатологии», Екатеринбург, e-mail: nauka-urnii@mail.ru;*²*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук, Екатеринбург, e-mail: khonina@ios.uran.ru*

Современная терапия заболеваний кожи во многом основана на использовании местных глюкокортикоидных и антибактериальных препаратов. Несмотря на известные преимущества данных групп наружных средств терапии, частое бесконтрольное применение их пациентами приводит к возникновению различных, системных и местных, побочных эффектов, возникновению устойчивости инфекционных возбудителей к антимикробным препаратам и стероидофобии у пациентов, что может снижать приверженность их к лечению. Учитывая данные особенности, представляется перспективной разработка инновационного топического средства для лечения осложненных дерматозов, эффективного и лишённого побочных действий топических глюкокортикоидов и антибактериальных препаратов. В ГБУ СО «УрНИИДВиИ» проведено изучение бактерицидной, антимикробной, антифунгальной активности вновь синтезированного в институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН кремнийорганического глицерогидрогеля, с дополнительным содержанием цинка и бора. Биохимические, бактериологические, токсикологические исследования нового геля показали его хорошую переносимость, безопасность, выраженную бактерицидную и бактериостатическую активность в отношении спектра бактерий и грибов, выраженную противовоспалительную, регенерирующую и транскутанную активность. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективах использования данного геля в наружной (топической) терапии острых и хронических дерматозов, в том числе сочетанной этиологии.

Ключевые слова: кремнийорганический глицерогидрогель, цинк, бор, дерматозы, топическая терапия**PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF INNOVATIVE
DERMATOSES TOPICAL TREATMENT****¹Kungurov N.V., ²Chupakhin O.N., ¹Zilberberg N.V., ²Khonina T.G.,
¹Kokhan M.M., ¹Polischuk A.I., ¹Evstigneeva N.P.**¹*Ural Research Institute for Dermatology, Venereology and Immunopathology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, e-mail: nauka-urnii@mail.ru;*²*Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, e-mail: khonina@ios.uran.ru*

Contemporary therapy of different skin diseases relies largely on topical glucocorticosteroids and antimicrobial drugs. Despite the known advantages of these topical agents, their frequent uncontrolled usage leads to various systemic and localized adverse effects, bacterial resistance to antibiotics, and steroidophobia in patients, which can cause patients' compliance decrease. Having this in mind, the development of an innovative topical drug for the treatment of complicated dermatoses without side effects of steroids and antibiotics appears to be promising. The team of Ural Research Institute for Dermatology, Venereology and Immunopathology studied antibacterial, antifungal activity of the new organosilicone glycerohydrogel (SGG-gel) with addition of zinc and boron, developed by Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of RAS. Biochemical, bacteriologic, toxicological studies showed its acceptability, safety, antimicrobial and bacteriostatic activity against a spectrum of bacteria and fungi, anti-inflammatory, regenerating and transcutaneous activity. Conducted studies show the potential of using SGG-gel in topical treatment of acute and chronic dermatoses, including those with mixed etiology.

Keywords: organosilicone glycerohydrogel, SGG-gel, zinc, boron, dermatosis, topical therapy

Наружное лечение является неотъемлемой частью терапевтического комплекса у больных с заболеваниями кожи, а у 60–80% пациентов с легкими и умеренными проявлениями дерматозов позволяет достигать выздоровления или стойкой клинической ремиссии [15, 27]. В современной клинической практике значительно возросли требования к лекарственным препаратам, используемым в терапии острых и хронических дерматозов. Препарат должен обладать

активным патогенетическим и/или симптоматическим воздействием, хорошо переноситься больными, иметь высокий профиль безопасности, обеспечивать приверженность пациентов к лечению [4, 7].

Базовой терапией воспалительных дерматозов в наше время являются топические препараты, содержащие глюкокортикоидные гормоны (ТГКС). Быстрота наступления и выраженность противовоспалительного действия ТГКС зачастую де-

лает их выбор в качестве терапевтического средства первой линии безальтернативным для лечения дерматозов аллергической, пролиферативной и аутоиммунной природы. Активное клиническое использование ТГКС объясняется их высокой противовоспалительной, противоаллергической, иммуносупрессивной активностью, а также сосудосуживающим и антимитотическим эффектом [21, 25].

В то же время повсеместное применение ТГКС без консультации врача-дерматовенеролога обуславливает развитие побочных эффектов. Системные побочные эффекты, такие как подавление эндокринной функции надпочечников, формирование синдрома Иценко – Кушинга, задержка роста, крайне редки. Из местных побочных эффектов наиболее распространенным считается развитие бактериальной, вирусной и микотической инфекции, стероид-зависимого розацеаподобного дерматита, телеангиэктазий, атрофии кожи, гипертрихоза, депигментации. Перечисленные потенциально возможные побочные явления и осложнения послужили причиной формирования явления стойкой стероидофобии – боязни применения гормональных препаратов, широко распространенной среди населения, особенно у родителей детей, больных дерматозами, что приводит к снижению приверженности больных к терапии [2].

Бактериальные инфекции кожи являются междисциплинарной проблемой, они встречаются в практике дерматовенерологов, хирургов, терапевтов, педиатров, гинекологов. Широкое применение антибиотикотерапии привело к распространению резистентности ко многим препаратам [17]. Также за последнее десятилетие в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих одновременно несколькими кожными заболеваниями различной этиологии [5, 8], в том числе бактериальной и грибковой. Частой причиной развития дерматозов сочетанной этиологии являлась длительная непрерывная терапия монокомпонентными топическими препаратами. Но и комбинированные средства, содержащие ТГКС, антимикробные и противогрибковые компоненты [8], не предотвращают возможные риски возникновения нежелательных явлений.

В настоящее время для топической терапии дерматозов в Российской Федерации доступны около ста препаратов для наружного применения, однако указанные для

их использования ограничения, являются основанием для поиска новых подходов к терапии, определяют перспективность создания инновационных топических лекарственных средств, эффективных и безопасных, комплаентных, в том числе при длительном использовании.

Цель исследования

Разработка нового отечественного инновационного топического средства на базе кремнийорганического глицерогидрогеля (КГГ) с добавлением микроэлементов цинка и бора для лечения хронических дерматозов, с последующей оценкой изучения бактерицидной, антимикробной, антифунгальной активности вновь синтезированного КГГ.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что глицеролаты кремния и гидрогели на их основе проявляют выраженную противовоспалительную, ранозаживляющую, регенерирующую активность и демонстрируют транскутанное проникновение самого геля и композиций КГГ с другими веществами [19]. Кремний, эссенциальный микроэлемент, входящий в их состав, выполняет различные функции в биологически активной форме в организме человека: в составе мукополисахаридов и их белковых комплексов образует остов соединительной ткани, определяет её механическую прочность, эластичность и упругость; обеспечивает рост и уплотнение соединительной ткани при заживлении ран; способствует биосинтезу коллагена и образованию костной ткани; играет существенную роль в метаболических процессах [6]. Глицеролаты кремния и гидрогели на их основе могут быть использованы как самостоятельные лекарственные средства для местного применения, так и в составе фармацевтических композиций для лечения различных заболеваний кожи и полости рта [10–13].

Бор, как и кремний, участвует в ферментативных процессах, влияет на функции щитовидной и половых желез, регулирует активность паратиреоидного гормона, способствует переходу витамина D в активную форму, влияет на всасывание и обмен макроэлементов, в частности кальция и фосфора, участвует в регуляции активности центральной нервной системы, а также, путем участия в обмене нуклеиновых кислот, моделирует процессы регенерации орга-

нов и тканей организма [1]. Известна также бис(глицеро)борная кислота $\text{HB}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)_2$, 10%-ный раствор в глицерине проявляет более выраженные кислотные свойства, и обладает антисептическим действием [9, 26]. Совместное использование глицеролатов кремния и бора в качестве предшественников в золь-гель процессе позволило получить гидрогель, сочетающий в себе положительные фармакологические свойства, характерные для эссенциальных элементов кремния и бора, в биологически активной и доступной форме.

Цинк является эссенциальным микроэлементом для человека; его важность обусловлена, тем что он входит в состав более чем 300 металлоэнзимов и более чем 2000 факторов транскрипции генов, необходимых для регулирования метаболизма липидов, белков, нуклеиновых кислот [30]. Цинк играет важную роль в поддержании нормальной репродуктивной функции, иммунного статуса; заживлении ран с помощью регулирования ДНК- и РНК-полимераз, тимидин-киназы и рибонуклеазы, поддерживает функции макрофагов и нейтрофилов, активность натуральных киллеров и фагоцитарную функцию гранулоцитов; стабилизирует плазматические субклеточные мембраны, особенно лизосомальные. Он ингибирует экспрессию интегринов кератиноцитами и уменьшает выработку ФНО- α и ИЛ-6, снижает выработку воспалительных медиаторов; влияет на функцию дендритных клеток и иммунные процессы [29]. Цинк как в виде топических, так и в виде системных препаратов широко применяется в лечении акне, что обусловлено его антибактериальным действием на *Propionibacterium acnes* путём ингибирования липаз; противовоспалительным эффектом за счёт уменьшения экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и ингибирования индуцибельной NO-синтазы кератиноцитов (iNOS), повышенной при акне. Цинк уменьшает себопродукцию за счёт ингибирования 5 α -редуктазы [24, 28, 31]. Ингибирующее влияние цинка (пиритиона) на жизнедеятельность грибов *Malassezia spp.* позволяет использовать его в лечении себорейного дерматита [18]. Моноглицеролат цинка $\text{Zn}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{O}]$ в составе фармацевтических композиций эффективно используется при местном лечении дерматитов, экземы, псориаза и других заболеваний кожи, в том числе, осложненных вирусной и антибактериальной инфекцией [23, 32, 33].

Институтом органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН был синтезирован новый комбинированный биологически активный кремнийцинксодержащий глицерогидрогель [14]; сочетающий в себе положительные фармакологические свойства, характерные для кремния и цинка. Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель обладает выраженной ранозаживляющей, регенерирующей активностью; оказывает умеренное антибактериальное действие, охватывая аэробные бактериальные формы ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель может быть рассмотрен как потенциально иммуномодулирующий топический препарат, нетоксичный, эффективный, в том числе для терапии герпесвирусных инфекций [3, 20, 22]. Учитывая имеющиеся данные о свойствах кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля и сведения об участии бора в биологических процессах, на базе кремнийорганического глицерогеля специалистами Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН был разработан новый КГТ, включающий в себя микроэлементы цинк и бор.

Новый комбинированный биологически активный КГТ синтезирован «золь-гель» методом с использованием в качестве прекурсоров глицеролатов кремния, моноглицеролата цинка и бисглицеролатов. Полученный гидрогель представляет собой белую непрозрачную коллоидную систему, лишенную текучести; гель устойчив к синерезису, при диспергировании легко переходит в мазеподобное состояние, хорошо распределяется на коже и слизистой оболочке. Гель не плавится до температуры разложения, нерастворим в обычных органических растворителях, частично растворим в воде.

Новое топическое средство было подвергнуто комплексу фармакологических и микробиологических исследований, исследованию ранозаживляющей и регенерирующей активности состава. Исследование острой и хронической токсичности исследуемого геля на лабораторных животных (мышах и крысах) показало безопасность его применения; полученный состав кремнийцинкборсодержащего глицерогеля относится к малотоксичным веществам (IV класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76).

ГБУ СО «УрНИИДВиИ» исследовал бактерицидную активность КГТ-ЦБ методом диффузии в агар в отношении следующих тест-штаммов микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC

25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. КГГ-ЦБ тестировали также в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*: 2 метициллинрезистентных штамма золотистого стафилококка с различным спектром антибиотикочувствительности, и на штаммах *Streptococcus pyogenes*, выделенных с кожи больных с дерматозами, осложненными вторичной инфекцией (табл. 1). Кроме того, данным методом была исследована активность кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля относительно штамма *Candida albicans* РКПГ – 401/NCTC-885-653. Оценку антимикробной активности проводили по стандартным критериям фиксации зоны задержки роста микроорганизмов [16].

Как следует из табл. 1, КГГ-ЦБ *in vitro* проявляет высокую бактерицидную активность в отношении наиболее частых возбудителей пиодермий (*S. aureus* как тест-штамма, так и клинических штаммов, и *S. pyogenes*), в том числе клинических штаммов *S. aureus*, демонстрирующих устойчивость к метициллину (MRSA) и являющихся эпидемиологически опасными и полирезистентными к широко применяемым антимикробным препаратам; высокую активность в отноше-

нии тест-штамма *E. coli*. и наиболее низкую – в отношении тест-штамма *P. aeruginosa*. Кроме того, исследуемый глицерогидрогель проявляет высокую фунгицидную активность относительно штамма *Candida albicans* (величина зоны подавления – 24 мм).

Противогрибковую (фунгистатическую) активность исследовали методом серийных разведений в отношении следующих тест-штаммов грибов из Российской коллекции патогенных грибов (табл. 2).

Как следует из табл. 2, образец КГГ-ЦБ проявляет высокую антифунгальную активность в отношении всех исследуемых тест-культур дерматофитов в разведении 1:10 – 1:20, при этом в отношении *Candida albicans* – высокую активность только в нативном состоянии (метод диффузии в агар). В разведении 1:40 отмечено фунгистатическое действие кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля в отношении *Tr. rubrum*, *Tr. violaceum*, *Tr. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Tr. schoenleinii*, *E. floccosum*. В разведении 1:80 кремнийцинкборсодержащий глицерогидрогель еще проявляет фунгистатическое действие в отношении *Tr. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Tr. schoenleinii*, *E. floccosum*.

Таблица 1

Величина зон угнетения роста тест-культур для заявляемого КГГ-ЦБ

Тест-культура	Величина зоны подавления роста, мм
<i>E. coli</i> ATCC 8739	22
<i>S. aureus</i> 25925	23
Клинический штамм <i>S. aureus</i> (MRSA 1)	24
Клинический штамм <i>S. aureus</i> (MRSA 2)	26
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	16
Клинический штамм <i>S. pyogenes</i>	28
<i>Candida albicans</i> РКПГ _F 401/NCTC- 885-653	24

Таблица 2

Противогрибковая активность кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля

Культура гриба	Разведения исследуемого КГГ-ЦБ							К*
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	
<i>Trichophyton rubrum</i>	–/–	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>gypseum</i>	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Trichophyton tonsurans</i>	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Trichophyton violaceum</i>	–/–	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	–/–	–/–	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	–/–	–/–	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Epidermoph. floccosum</i>	–/–	–/–	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Microsporum canis</i>	–/–	–/–	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>Candida albicans</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+

Примечания: (+) – наличие роста гриба, (–) – отсутствие роста гриба. К* – контроль без исследуемого КГГ-ЦБ.

КГГ-ЦБ оценивали с точки зрения ранозаживляющей и регенерирующей активности на модели термических повреждений кожи крыс. Так, при нанесении на поверхность термического ожога КГГ-ЦБ наблюдались более короткие сроки заживления травматических повреждений (9–13 суток при лечении исследуемым гелем против 15–21 суток в контрольной группе) с тенденцией к более быстрому отхождению струпа и восстановлению кожного покрова. Присоединения вторичной флоры и возникновения отеков не наблюдалось. При экспериментальном термическом ожоге с большой глубиной и степенью дистрофических изменений эпидермиса, наличием субэпителиальных полостей в дерме на фоне выраженного отека с деструкцией коллагеновых волокон сосочкового слоя, инфильтрацией сегментоядерных лейкоцитов, отеком подкожно-жировой клетчатки (при морфологических исследованиях). В опытной группе крыс, где применялся новый КГГ-ЦБ, отмечалась полная эпителизация зоны повреждения. В дерме раневой канал был ограничен глубокими ее слоями, представлен грануляционной и зрелой соединительной тканью, характер воспалительной инфильтрации – лимфогистиоцитарный. Зафиксирована более выраженная пролиферативная активность клеток многослойного плоского ороговевшего эпителия над зоной повреждения. Гистологические исследования также не показали наличие каких-либо структурных изменений внутренних органов при использовании КГГ-ЦБ.

Выводы

Таким образом, контекстный анализ свойств ингредиентов и проведенные исследования свидетельствуют о перспективах использования инновационного кремнийцинкборсодержащего глицерогеля в качестве основного действующего вещества в наружном средстве терапии острых и хронических дерматозов, в том числе сочетанной этиологии. Дальнейшие исследования в направлении создания нового лекарственного средства, обладающего комплексным действием, должны быть направлены на разработку компонентного состава наружного лекарственного препарата; верификацию физико-химических и фармакологических свойств новой композиции (мягкая лекарственная форма), проведение в полном объеме стандартных доклинических и клинических этапов его исследова-

ния, регистрацию в установленном порядке и внедрению в практику.

Список литературы

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека // М.: Медицина. – 1991. – С. 496.
2. Барбинов В.В., Белоусова И.Э., Соколова М.В., Хайрутдинов В.Р. Рациональное использование современных топических глюкокортикостероидных препаратов в практике дерматовенеролога // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2014. – № 2 (19).
3. Баркова А.С., Шурманова Е.И., Хонина Т.Г. и др. Оценка эффективности кремнийцинк-содержащих средств при заболеваниях сосков вымени высокопродуктивных коров // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. – № 3. – С. 20–24.
4. Белоусова Т.А. Современные принципы наружной терапии воспалительных дерматозов // РМЖ. – 2008. – № 8. – С. 547.
5. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии // Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2011. – № 5. – С. 146–152.
6. Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевич Э.Я. Кремний и жизнь. Биохимия, токсикология и фармакология соединений кремния. – Изд. 2-е. – Рига: Зинатне, 1978. – С. 587.
7. Короткий Н.Г. Современная наружная терапия дерматозов. Тверь: «Губернская медицина», 2001. – 528 с.
8. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // Consilium medicum. Дерматология. – 2010. – № 4. – С. 6–11.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая Волна. – 2012. – С. 942.
10. Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе // Патент России № 2255939.2005. Бюл. № 19.
11. Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Бояковская Т.Г., Забокрицкий Н.А. Средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей различной этиологии // Патент России № 2326667.2008. Бюл. № 17.
12. Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Чернышева Н.Д., Ронь Г.И., Ларионов Л.П., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Забокрицкий Н.А., Шадрина Е.В. Местное антимикробное средство // Патент России № 2336877.2008. Бюл. № 30.
13. Чупахин О.Н., Симбирцев А.С., Тузанкина И.А., Хонина Т.Г., Тосова И.Н., Ларионов Л.П., Ронь Г.И., Саркисян Н.Г., Чернышева Н.Д. Средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта и способ лечения воспалительных заболеваний полости рта // Патент России № 2470640.2012. Бюл. № 36.
14. Штанько И.Н., Хонина Т.Г., Бондарев А.Н., Шадрина Е.В., Чупахин О.Н., Ваневская Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В., Ларионов Л.П., Григорьев С.С., Тузанкина И.А. Кремнийцинк-содержащий глицерогидрогель, обладающий ранозаживляющей, регенерирующей и антибактериальной активностью // Патент России № 2520969.2014. Бюл. № 18.
15. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей – современные клиничко-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 8 (5). – С. 98–105.
16. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
17. Хамаганова И.В. Наружная терапия пиодермии у детей // Лечащий врач. – 2012. – № 5.

18. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 100–116.
19. Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Бояковская Т.Г., Суворов А.Л. и др. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – № 11. – С. 3–5.
20. Чупахин О.Н., Бондарев А.Н., Штанько И.Н., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Богданова Е.А., Ларионов Л.П. Синтез и свойства биологически активного кремнийцинк-глицероидрогеля // Известия АН. Сер. хим. – 2014. – № 5. – С. 1219.
21. Чурюканов В.В., Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Топические глюкокортикостероиды в дерматологии: представление о механизме действия, соотношение эффективности и безопасности // Клин. дерм. и венер. – 2004. – № 3. – С. 106–110.
22. Штанько И.Н., Ваневская Е.А., Мандра Ю.В. и др. Кремнийцинк-содержащий глицероидрогель – потенциальный иммуностропный препарат топического применения // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 2(1). – С. 514–515.
23. Apisariyakulm A., Buddhasukh D., Apisariyakul S., Ternai B. Zinc monoglycerolate is effective against oral herpetic sores // Med J Aust. – 1990. – P. 152–154.
24. Bojar R., Eady E., Jones C. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc // Br J Dermatol. – 1994. – № 130. – P. 329–336.
25. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology // Am.J. Dermatol. – 2002. – № 3. – P. 47–58.
26. Chiappe C., Signori F., Valentini G. et al. Novel (Glycerol)borate-Based Ionic Liquids: an Experimental and Theoretical Study // J. Phys. Chem. B. – 2010. – № 114. – P. 5082–5088.
27. Ference J.D., Last A.R. Choosing Topical Corticosteroids // Am Fam Physician. – 2009. – № 79. – P. 135–40.
28. Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A. et al. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes // Eur J Dermatol. – 2007. – № 17(6). – P. 492–496.
29. Kitamura H., Morikawa H., Kamon H. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function // Nature Immunology. – 2006. – № 7/9. – P. 971–977.
30. Nitzan Y. B., Cohen A.D. Zinc in skin pathology and care // Journal of Dermatological Treatment. – 2006. – № 17/4. – P. 205–210.
31. Rebello T., Atherton D., Holden C. The effect of oral zinc administration on sebum free fatty acids in acne vulgaris // Acta Derm Venereol. – 1986. – № 66. – P. 305–310.
32. US Pat. № 4544761. 1985. Chem. Abstrs. № 97, 133357.
33. US Pat. № 4876278. 1989. Chem. Abstrs. № 112, 132472.