

УДК 617-001.17-085.37

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ГИДРОКОЛЛОИДНЫЕ ПОКРЫТИЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Осиков М.В., Симонян Е.В., Григорьева Г.П., Саедгалина О.Т., Ножкина Н.Н.
*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru, prof.osikov@yandex.ru*

Результаты представленных в литературе данных свидетельствуют об ежегодной регистрации большого количества больных с термической травмой (ТТ), не имеющего тенденции к снижению; изменение локальных и системных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, вторичный иммунодефицит рассматриваются как ключевые звенья патогенеза ТТ, определяющие тяжесть ее течения и вероятность развития осложнений, а также являются мишенью для совершенствования терапевтических подходов. Среди средств локальной терапии при ТТ (кремы, мази, линименты, аэрозольные препараты, растворы, эмульсии) особый интерес представляют трансдермальные терапевтические системы, в частности трансдермальные пленки (ТДП), состоящие из основы и активного компонента. Основными преимуществами применения ТДП выступают быстрое и пролонгированное действие активного компонента, снижение скорости его инактивации, сведение к минимуму побочных и кумулятивного эффектов, возможность немедленного прекращения применения, а также улучшение комплаентности пациентов и экономичность. В настоящее время в качестве основы ТДП применяются различные виды природных и синтетических материалов: коллаген, эластин, хитозан, альгинаты, производные целлюлозы, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды и т.д. Активные составляющие ТДП представлены антимикробными и антисептическими средствами, иммунорегуляторами, антиоксидантами и др. В роли активных веществ в составе ТДП для локальной иммунокоррекции могут применяться регуляторы пролиферативной активности клеток, редокс-статуса, иммунного ответа эндогенного происхождения: цитокины, в том числе факторы роста, гормоны, антиоксиданты и др. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрирована эффективность применения при ТТ препаратов на основе инсулина, L-аргинина, лигандов Fms-подобной тирозинкиназы-3, эпидермального фактора роста, ангиогенин, витамина E, витамина C, экстракта гинкго билоба, аллопуринола, N-ацетилцистеина, блокаторы гемоксигеназы-1, блокаторы рецепторов лейкотриенов и др. Мультифункциональные свойства мелатонина и эритропоэтина позволяют рассматривать данные биологически активные вещества в качестве перспективных фармакотерапевтических компонентов ТДП.

Ключевые слова: локальная иммунокоррекция, термическая травма, трансдермальные пленки, эритропоэтин, мелатонин

TRANSDERMAL HYDROCOLLOID COATINGS – PERSPECTIVE DIRECTION IN LOCAL IMMUNOCORRECTION IN THERMAL INJURY

Osikov M.V., Simonyan E.V., Grigoreva G.P., Saedgalina O.T., Nozhkina N.N.
*State Funded Educational Institution of Higher Professional Education «South Ural State
Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk,
e-mail: kanc@chelsma.ru, prof.osikov@yandex.ru*

The results of presented in the literature data indicate that annual registration of a large number of patients with thermal injury (TI), having no tendency to decrease; changing local and systemic mechanisms of innate and adaptive immunity, secondary immunodeficiency seen as key links in the pathogenesis TT determine the severity of its course and the likelihood of complications, and are targeted to improve therapeutic approaches. Among the means of local therapy for TT (creams, ointments, liniments, aerosol formulations, solutions, emulsions) are of particular interest in transdermal therapeutic system, in particular transdermal hydrocolloid coating (TDGP), consisting of base and active ingredient. The main advantages of the use of TDGP are the rapid and prolonged effect of the active ingredient, reducing its rate of inactivation, minimizing side effects and cumulative effects, the possibility of immediate termination of the application, and improved patient compliance and efficiency. Currently used as a basis TDGP various types of natural and synthetic materials: collagen, elastin, chitosan, alginates, cellulose derivatives, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyethylene oxides, polyacrylamides, etc. Active ingredients presented TDGP antimicrobial and antiseptic agents, immunoregulators, and anti-oxidants. In the role of active substances in the composition for local TDGP immune regulators may be used in proliferative cell activity, redox status, immune response endogenous origin: cytokines, including growth factors, hormones, antioxidants, and others. In experimental and clinical applications have demonstrated the efficacy of drugs with TT based on insulin, L-arginine, ligands Fms-like tyrosine kinase-3, epidermal growth factor, angiogenin, vitamin E, vitamin C, an extract of ginkgo biloba, allopurinol, N-acetylcysteine gemoksigenzy-1 blockers, blockers of leukotriene receptors, and others. Multi melatonin and erythropoietin properties allow us to consider the data bioactive substance as promising pharmacological TDGP components.

Keywords: local immunotherapy, thermal injury, transdermal films, erythropoietin, melatonin

Термическая травма (ТТ) является глобальной проблемой здравоохранения: по данным ВОЗ, в мире ежегодно более 6,6 млн человек страдают от ожогов различной степени тяжести, ежегодная смертность от ТТ регистрируется в 265000 случаев [42, 48]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении ТТ, летальность

среди тяжелообожженных даже в специализированных стационарах составляет от 20 до 70%. Высокая летальность при ТТ обусловлена быстрым развитием полиорганной недостаточности в связи с интенсивной болевой импульсацией, гиповолемией и гемоконцентрацией, гипоксией, эндогенной интоксикацией, эскалацией процессов свободнорадикального окисления, а также изменением иммунного статуса организма [40].

При ТТ происходит изменение локальных и системных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, вторичный иммунодефицит является одним из ключевых звеньев в патогенезе ТТ [43, 49]. В литературе представлены обширные сведения об иммунологических аспектах патогенеза ТТ, включающие изменения активности клеточных и гуморальных факторов как *in situ* (кератиноцитов, нейтрофилов, дендритных клеток, тканевых базофилов, макрофагов, Т-клеток, тромбоцитов, фибробластов), так и на системном уровне (нейтрофилов, моноцитов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, системы комплемента, иммуноглобулинов, цитокинов). Дисфункция иммунной системы при ТТ является причиной повышенной восприимчивости к условно-патогенной микрофлоре, гнойно-септических осложнений, септического шока, расширения зоны вторичной альтерации, полиорганной недостаточности и летальности, поэтому мультитропные терапевтические подходы в комбустиологии должны включать иммунокорректирующие подходы [50].

Конечной целью лечения ожогов остается их самостоятельное скорейшее заживление при поверхностных или быстрое оперативное восстановление утраченного кожного покрова при глубоких поражениях [1]. Номенклатура лекарственных средств для терапии ТТ представлена препаратами для системного и локального применения. Ассортимент лекарственных средств для местного лечения ТТ включает кремы, мази, линименты, аэрозольные препараты, порошки, растворы, эмульсии для наружного применения, содержащие антимикробные средства, антисептические средства, анальгетики и др.

Современная терапия ТТ основана на открытом ведении ожога, предусматривающим раннюю некрэктомию. В арсенале средств, предназначенных для местного лечения, особая роль отводится перевязочным материалам. Местное лечение под повязками является одним из основных методов консервативного лечения ран, а в ряде случаев (при наличии у пациентов сопутствующих заболеваний, при обширных поражениях, противопоказаниях к хирургическому

лечению) практически единственным. Входящие в их состав высокомолекулярные вещества абсорбируют экссудат, создают влажную раневую среду, способствуют ранней грануляции.

В настоящее время трансдермальный путь доставки лекарств является одним из самых успешных и инновационных [44]. Трансдермальные системы доставки лекарств – это дозированные лекарственные формы, предназначенные для доставки лекарственных веществ через кожу в системный кровоток с терапевтически эффективной скоростью [26]. Трансдермальные терапевтические системы нашли признание из-за простоты употребления и высокой эффективности [3]. Трансдермальные терапевтические системы работают по принципу пассивной диффузии веществ через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентраций по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой в данном случае выступает кожа или слизистая оболочка [4, 15]. Современные достижения фармацевтической технологии позволяют классифицировать лекарственные пленки по различным признакам:

1. По числу лекарственных компонентов: однокомпонентные, многокомпонентные.

2. По происхождению матричных пленкообразующих носителей:

2.1. Природные.

2.1.1. Животного происхождения (коллаген, желатин, эластин, хитозан).

2.1.2. Растительного происхождения (альгинаты, агар-агар, декстрин).

2.2. Полусинтетические (метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, окипропилэтилцеллюлоза).

2.3. Синтетические (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды).

Трансдермальная доставка лекарственных средств имеет несколько преимуществ:

1. В сравнении с пероральным приемом трансдермальное введение обеспечивает более быстрое действие препарата, отсутствие инактивации или снижения активности лекарственных средств в результате метаболизма в желудочно-кишечном тракте, а также связанных с этим неблагоприятных реакций.

2. Поддержание постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций.

3. Снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени.

4. Сведение к минимуму или полное устранение местных и системных побочных эффектов.

5. Получение меньшего эффекта потенцирования или ослабления фармакологического действия препарата при длительном применении.

6. Сведение к минимуму кумулятивного эффекта при длительном применении.

7. Возможность немедленно прекратить лечение.

8. Улучшение комплаентности пациентов (легкий способ применения препарата).

9. Экономичность – целенаправленное использование лекарственных субстанций позволяет снизить необходимое их количество в 100 (иногда – в 1000 раз) при сохранении эффекта, что делает лечение дешевле, а уникальные препараты – доступнее.

Вместе с тем существуют и ограничения в применении трансдермальных терапевтических систем:

1. Возможно раздражение или контактная гиперчувствительность кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей, что создает необходимость тщательного подбора лекарственных средств, которые могут быть введены трансдермально.

2. Необходимо больше времени для начала действия лекарственного препарата по сравнению с инъекционными формами.

3. Только небольшой процент лекарственных веществ может проникнуть в кожу из трансдермальной системы, поэтому при создании лекарственной формы следует тщательно подбирать вспомогательные компоненты – пенетраторы, обеспечивающие беспрепятственную диффузию лекарственного средства через кожу. Однако, несмотря на все эти ограничения, использование трансдермальных систем считается чрезвычайно перспективным, поскольку кроме защиты раны повязка может также активно влиять на процессы заживления благодаря очистке раны, созданию микроклимата, способствующего заживлению и поддержанию раны в покое.

В последние годы в нашей стране и за рубежом активно создаются новые повязки для локальной терапии ТТ, классификация которых может быть представлена следующим образом:

1. Абсорбирующие повязки на текстильной трикотажной основе из хлопчатобумажной пряжи, импрегнированные биосовместимыми гелеобразующими полимерами, содержащие различные лекарственные вещества в виде депо-систем, применяемые при ожогах II-IIIa степени.

2. Пленочные повязки, применяемые для защиты и закрытия мокнущих ран. Весьма удобны в употреблении, т.к. обла-

дают достаточной прочностью и эластичностью. Вместе с тем по параметрам газо- и влагопроницаемости данные покрытия не в полной мере отвечают предъявленным к ним требованиям.

3. Атравматичные (чаще тюлевые) повязки, применяемые при ожогах у детей, при трансплантации кожи для укрытия донорских ран, в качестве средства первой медицинской помощи.

4. Порошковые (ксерогелевые) повязки, формирующие при смачивании гелеобразные покрытия. По своим биологическим свойствам весьма близки к гидрогелевым покрытиям.

5. Губчатые повязки. Для губок характерно наличие развитой пористой структуры, что обеспечивает им высокую абсорбирующую способность и высокую проницаемость для газов и паров кислорода. Губки изготавливают из природных (коллагена, хитозана, альгиновых кислот, целлюлозы и др.) и синтетических полимеров (полиуретан и др.). Можно выделить специализированные и полифункциональные лечебные губки. Специализированные губки чаще всего обладают однонаправленным действием и применяются по каким-либо определенным показаниям. Губки из природных полимеров чаще всего применяют во II фазе раневого процесса для заживления ран.

6. Гидрогелевые покрытия из нерастворимых полимеров с гидрофильными центрами, абсорбирующие и удерживающие значительное количество воды, способствующие эпителизации раны, регидратации и отторжению сухого некротического струпа. По своей сути эти покрытия выполняют функцию дренирующих сорбентов. Эти вещества обеспечивают отток в повязку не только раневого экссудата, но и микроорганизмов. Покрытия в виде гелей имеют много достоинств: прозрачность; плотный контакт с раной, препятствующий скоплению экссудата; безболезненность удаления. Однако на практике покрытия в виде гелей часто малоэффективны из-за низкой механической прочности, склонности к пересыханию, малой сорбционной способности [2].

7. Биотехнологические раневые повязки бесклеточного типа (содержащие в своем составе только биологически активные макромолекулы) и имеющие в своем составе живые клетки (фибробласты, кератиноциты и др.).

8. Гидроколлоидные повязки из гелеобразующих веществ в комплексе с эластомерами и адгезивами, препятствующие проникновению в рану микроорганизмов, активно стимулирующие её эпителизацию.

При средней экссудации раны наиболее перспективными из средств локальной те-

рапии ТТ являются пленочные и гидроколлоидные покрытия (далее трансдермальные пленки). Данный вид повязок не обсеменяется микроорганизмами, атравматичен, легко моделируется по ране, защищает от механического и других видов воздействий, обеспечивает пролонгированный эффект активного вещества и снимает необходимость в ежедневной смене повязки.

С технологической точки зрения к трансдермальным пленкам (ТДП) предъявляются следующие требования: отсутствие токсичности и антигенных свойств; проницаемость для водяных паров подобно нормальной коже; быстрая и длительная прилипаемость к раневой поверхности; гибкость и пластичность, обеспечивающие соответствие покрытия неровной поверхности раны; достаточная эластичность; непроницаемость для экзогенных микроорганизмов и снижение концентрации микрофлоры в ране; высокая прочность на разрыв; низкая стоимость; большой срок годности; минимальные требования к условиям хранения [17].

На сегодняшний день имеется множество публикаций о разработках различных составов ТДП, активные составляющие которых представлены различными фармакологическими группами (антимикробные и антисептические средства, иммунорегуляторы, антиоксиданты и др.).

Большое распространение получили пленки из природных полимеров – коллагена (препарат «Биокол»), хитозана (Коллахит ФА на основе коллаген-хитозанового комплекса с включением антисептика фурагина калия и анестетика анилокаина; Коллахит Ш – на основе коллаген-хитозанового комплекса с включением антисептика растительного происхождения шиконина) из бактериальной целлюлозы («Бакцеласепт»). Последний препарат имеет пропитку полимерными антисептиками (катаполон, цигеролом), что обеспечивает ему антибактериальную эффективность [16]. На основе синтетических и полусинтетических полимеров – пленки с йодом и янтарной кислотой с выраженным антиоксидантным действием, гидроколлоидные повязки импортного производства Альгоплак и Гидроколл, не имеющие активного вещества в составе [28]. Большое количество пленок находится на начальных этапах разработки, что лишний раз доказывает актуальность и перспективность данного направления в терапии ТТ.

Перспективным направлением в профилактике и терапии септических осложнений при ожогах в связи с ростом антибиотикорезистентных штаммов является применение эндогенных антимикробных пептидов, в том числе дефенсина-2b [18, 38]. Инновационные

подходы в комбустиологии презентуются локальным применением наноэмульсии, в частности соединения (NB-201), эффективно снижающего риск возникновения инфекционных осложнений при ожогах [30].

В роли активных веществ в составе ТДП для локальной иммунокоррекции могут применяться различные соединения. Возможность регулировать взаимодействие иммунокомпетентных клеток и раннее восстановление сдвигов в пуле цитокинов являются приоритетными направлениями лечения ожогов [24]. Неподдельный интерес в этом отношении вызывают регуляторы пролиферативной активности клеток, редокс-статуса, иммунного ответа эндогенного происхождения: цитокины, в том числе факторы роста, гормоны, антиоксиданты и др. биологически активные вещества, однако большинство сведений в литературе по этому вопросу касаются системной коррекции иммунного статуса. Перспективными агентами могут выступать реактанты острой фазы. Ранее нами продемонстрирован регуляторный характер влияния альфа-1-кислого гликопротеина и церулоплазмينا на клеточные и гуморальные защитные факторы при острых повреждениях различного генеза [5, 6].

В экспериментальных условиях при ТТ убедительно продемонстрирована протекторная роль местного применения инсулина, она проявлялась в увеличении скорости заживления ожоговой раны, ускорении пролиферации фибробластов, повышении устойчивости организма к инфекционным агентам [31]. Учитывая значимую роль оксида азота (NO) в патогенезе дисфункции иммунной системы при ТТ, для иммунокоррекции с успехом могут применяться ингибиторы NOS [25]. Так, применение L-аргинина нормализует производство цитокинов, а именно снижает продукцию Th1-зависимых и повышает – Th2-зависимых. Для коррекции местного и системного адаптивного иммунитета при ожоговой травме могут применяться препараты на основе лигандов Fms-подобной тирозинкиназы-3, их иммуномодулирующий эффект проявляется за счет коррекции уровня ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-10, ТФР- β [22].

Ранее нами в клинических и экспериментальных условиях при ТТ установлено, что локальное применение эпидермального фактора роста оказывает модулирующее влияние на количественный состав лейкоцитов, цитокиновый профиль в периферической крови, состояние врожденного и адаптивного иммунного ответа и клеточный состав очага повреждения; ускорение заживления раны при ТТ в условиях применения эпидермального фактора роста опре-

деляется иммунореактивностью организма и клеточным составом очага повреждения [1, 14]. Фактором, ускоряющим процесс заживления ожоговой раны за счет неоваскуляризации, является ангиогенин. Связываясь с актином на поверхности эндотелиальных клеток, он обеспечивает их инвазивность, необходимую для образования новых сосудов, в связи с чем в настоящее время ведутся исследования по созданию лекарственной формы этого полипептида с выраженной рибонуклеазной активностью [39].

Эффективным направлением метаболической коррекции и иммунореактивности при ТТ является применение антиоксидантов [40]. Большинство данных в литературе посвящено системным эффектам антиоксидантов: витамина Е, витамина С, экстракта гинкго билоба, аллопуринола, N-ацетилцистеина и др. [20, 33]. Антиоксиданты уменьшают частоту раневой инфекции при ожогах, сокращают время заживления раны и снижают смертность [46]. Блокаторы гемоксигеназы-1 (НО-1) через изменение экспрессии р47 (phox) и р67 (phox) субъединиц НАДФН-оксидазного комплекса в фагоцитах снижают избыточное производство супероксиданион радикала и последующее развитие оксидативного стресса при экспериментальной ТТ [35]. Блокаторы рецепторов лейкотриенов, например монтелукаст в дозе 10 мг/кг в комплексной терапии ожогов, приводят к ограничению окислительного стресса, вызванного гиперреактивностью нейтрофилов, и ограничивают альтерацию удаленных органов [47]. Однако регуляторы редокс-статуса могут успешно применяться и для локальной терапии.

Перспективными фармакологическими агентами в составе ТДП могут выступать мелатонин и эритропоэтин (ЭПО).

Мелатонин при экспериментальной ТТ проявляет антиоксидантные свойства и успешно предотвращает повреждение свободными радикалами кишечника и почек, развитие острой почечной недостаточности, снижает уровень провоспалительных цитокинов, ингибирует экспрессию адгезивных молекул для лейкоцитов, нормализует показатели гемостаза и снижает токсичность традиционно используемых средств при терапии ожогов [19, 29, 36]. Применение мелатонина приводит к снижению выраженности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у ожоговых больных, что уменьшает микроальбуминурию и сокращает объемы инфузионной терапии [45].

Плейотропные эффекты ЭПО являются объектом пристального внимания многих научных групп в последние 10 лет; продемонстрировано его влияние на функ-

циональное состояние сердечно-сосудистой системы, нервной системы, аффективный статус, систему гемостаза, репродуктивную систему и почки [8, 10–13, 27, 32, 34, 37]. В экспериментальных условиях на крысах продемонстрировано, что парентеральное применение ЭПО при ТТ уменьшает зону вторичной альтерации, улучшает кровоснабжение очага повреждения за счет повышения продукции iNOS и снижает вероятность посттравматической контрактуры. Показано, что ткань-протекторный эффект ЭПО (tissue-protective actions) при ТТ реализуется его пептидным компонентом ARA290, не оказывающим эритропоэз-стимулирующего действия [23]. Результаты единичных исследований локального применения ЭПО при ТТ констатируют, что подкожные инъекции наноразмерных частиц рекомбинантного человеческого ЭПО в эксперименте на мышах увеличивают скорость вторичной эпителизации и сокращают время полного закрытия ожоговой раны; при этом в очаге повреждения была повышена коэкспрессия гетеродимерного комплекса рецептора ЭПО и общей β -субъединицы рецептора (β CR), что может являться необходимым условием для реализации ткань-протекторного эффекта ЭПО [21].

Полагаем, что мультифункциональные свойства мелатонина и ЭПО, а также наличие специфических рецепторов на клетках крови, эпителиоцитах кожи, эндотелиоцитах и др. клетках, имеющих значение в реализации эффективной репарации при ТТ, позволяют рассматривать данные биологически активные вещества в качестве перспективных компонентов ТДП.

Таким образом, результаты представленных в литературе данных свидетельствуют об ежегодной регистрации большого количества больных с ТТ, не имеющей тенденции к снижению; изменение локальных и системных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, вторичный иммунодефицит рассматриваются как ключевые звенья патогенеза ТТ, определяющие тяжесть ее течения и вероятность развития осложнений, а также являются мишенью для совершенствования терапевтических подходов. Среди средств локальной терапии при ТТ (кремы, мази, линименты, аэрозольные препараты, растворы, эмульсии) особый интерес представляют трансдермальные терапевтические системы, в частности ТДП, состоящие из основы и активного компонента. Основными преимуществами применения ТДП выступают быстрое и пролонгированное действие активного компонента, снижение скорости его инактивации, сведение к минимуму побочных и кумулятивных эффектов, возможность немедленного

прекращения применения, а также улучшение комплаентности пациентов и экономичность. В настоящее время в качестве основы ТДП применяются различные виды природных и синтетических материалов: коллаген, эластин, хитозан, альгинаты, производные целлюлозы, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды и др. Активные составляющие ТДП представлены антимикробными и антисептическими средствами, иммунорегуляторами, антиоксидантами и др. В роли активных веществ в составе ТДП для локальной иммунокоррекции могут применяться регуляторы пролиферативной активности клеток, редокс-статуса, иммунного ответа эндогенного происхождения: цитокины, в том числе факторы роста, гормоны, антиоксиданты и др. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрирована эффективность применения при ТТ препаратов на основе инсулина, L-аргинина, лигандов Fms-подобной тирозинкиназы-3, эпидермального фактора роста, ангиогенина, витамина E, витамина C, экстракта гинкго билоба, аллопуринола, N-ацетилцистеина, блокаторы гемоксигеназы-1, блокаторов рецепторов лейкотриенов и др. Мультифункциональные свойства мелатонина и ЭПО позволяют рассматривать данные биологически активные вещества в качестве перспективных фармакотерапевтических компонентов ТДП.

Список литературы

1. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
2. Бледнов А. В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств // *Новости хирургии.* – 2006. – Т. 14. – № 1. – С. 9–19.
3. Жубанов Б.А., Е.О. Батырбеков, Р.М. Исаков. Полимерные материалы с лечебным действием. – Алматы: Комплекс, 2000. – 220 с.
4. Мизина П.Г и др. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) // *ВЕСТНИК ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2004. – с. 176 – 183.
5. Осиков, М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // *Эфферентная терапия.* – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
6. Осиков М.В. Влияние альфа1-кислого гликопротеина на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности / М.В. Осиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.
7. Осиков М.В. Влияние локального применения эпидермального фактора роста на врожденный иммунитет и клеточный состав очага повреждения при экспериментальной термической травме / М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, А.Г. Лихачева // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2014. – Т. 157, № 3. – С. 280–283.
8. Осиков М.В. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 7–1. – С. 140–145.
9. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27–30.
10. Осиков, М.В. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 10–2. – С. 285–289.
11. Осиков М.В. Современные представления о гемостазиологических эффектах эритропоэтина / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 5–1. – С. 196–200.
12. Осиков М.В. Уровень эритропоэтина и иммунный статус организма у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, Ю.И. Агеев, А.А. Федосов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 4; URL: www.science-education.ru/110-9973 (дата обращения: 09.12.2014).
13. Осиков М.В. Эритропоэтин как регулятор экспрессии тромбоцитарных гликопротеинов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов и др. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 1; URL: www.science-education.ru/107-7731 (дата обращения: 09.12.2014).
14. Телешева Л.Ф. Показатели врожденного иммунитета и морфология очага повреждения при экспериментальной термической травме / Л.Ф. Телешева, М.В. Осиков, Лихачева А.Г. // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 8–2. – С. 381–386.
15. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Т 2 – Х.: МТК – Книга; Издательство НФАУ, 2002. – 716 с.
16. Шаповалов С.Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии // *ФАРМиндекс-Практик.* – 2005. – Вып. 8. – С. 38–46.
17. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академ-книга», 2006. – 400 с.
18. Afacan N.J., Janot L.M., Hancock R.E.W. Host Defense Peptides: Immune Modulation and Antimicrobial Activity In Vivo // *Antimicrobial Peptides and Innate Immunity.* – Springer Basel, 2013. – С. 321–358.
19. Al-Ghoul W. M. et al. Melatonin plays a protective role in postburn rodent gut pathophysiology // *International journal of biological sciences.* – 2010. – Т. 6. – № 3. – С. 282.
20. Al-Kaisy A.A., Sahib A.S. Role of the antioxidant effect of vitamin E with vitamin C and topical povidone-iodine ointment in the treatment of burns // *Annals of burns and fire disasters.* – 2005. – Т. 18. – № 1. – С. 19.
21. Bader A., Ebert S., Giri S. et al. Skin regeneration with conical and hair follicle structure of deep second-degree scalding injuries via combined expression of the EPO receptor and beta common receptor by local subcutaneous injection of nanosized rhEPO // *Int J Nanomedicine.* – 2012. – № 7. – P. 1227–37. doi: 10.2147/IJN.S28186. Epub 2012 Mar 6.
22. Bohannon J. et al. FMS-like tyrosine kinase-3 ligand alters antigen-specific responses to infections after severe burn injury // *Shock (Augusta, Ga.).* – 2009. – Т. 32. – № 4. – С. 435.
23. Bohr S, Patel SJ, Shen K, Vitalo AG, Brines M, Cerami A, Berthiaume F, Yarmush ML. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013 Feb 26. – № 110(9). – P. 3513–8. doi: 10.1073/pnas.1214099110. Epub 2013 Feb 11.
24. Caldwell C.C., Hotchkiss R.S. The first step in utilizing immune-modulating therapies: immune status determination // *Crit Care.* – 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 108.
25. Chen Y.J. et al. Alterations of gene expression in failing myocardium following left ventricular assist device support // *Physiological genomics.* – 2003. – Т. 14. – № 3. – С. 251–260.

26. Ciloruzo F, Gennari CG, Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2012. – № 9(1). – P. 33–45.
27. Dang, J. Erythropoietin prevents reactive oxygen species generation and renal tubular cell apoptosis at high glucose level // *J. Dang, R. Jia, Y. Tu // Biomed. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 64, № 10. – P. 681–685.
28. Gevorgian E.G. et al. [Dynamics of the functional status of autonomic nervous system in rats under combined radiation / thermal injury in case of an open burn wound and wound covered by the polymer film] // *Radiatsionnaya biologiya, radioecologiya / Rossiiskaya akademiya nauk.* – 2008. – T. 49. – № 6. – C. 681–687.
29. Han X.H., Wen G.Q., Xu L. [Protective effect of melatonin against renal dysfunction following severe burn in rats] // *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue.* – 2007. – T. 19. – № 12. – C. 721–723.
30. Hemmila M.R. et al. Topical nanoemulsion therapy reduces bacterial wound infection and inflammation after burn injury // *Surgery.* – 2010. – T. 148. – № 3. – C. 499–509.
31. Jeschke M.G. et al. Insulin protects against hepatic damage postburn // *Molecular Medicine.* – 2011. – T. 17. – № 5–6. – C. 516.
32. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // *Anat. Cell. Biol.* – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 140–149.
33. Kremer T. et al. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats // *Journal of burn care & Research.* – 2010. – T. 31. – № 3. – C. 470–479.
34. Lawler P.R. Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents / Lawler P.R., Filion K.B., Eisenberg M.J. // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16. – P. 649–658.
35. Li X. et al. Heme oxygenase-1 protects against neutrophil-mediated intestinal damage by down-regulation of neutrophil p47phox and p67phox activity and O₂⁻ production in a two-hit model of alcohol intoxication and burn injury // *The Journal of Immunology.* – 2008. – T. 180. – № 10. – C. 6933–6940.
36. Maldonado M. D. et al. Melatonin as pharmacologic support in burn patients: A proposed solution to thermal injury-related lymphocytopenia and oxidative damage // *Critical care medicine.* – 2007. – T. 35. – № 4. – C. 1177–1185.
37. McPherson R.J. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / R.J. McPherson, S.E. Juul // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 139–145.
38. Ortega M.R., Ganz T., Milner S.M. Human beta defensin is absent in burn blister fluid // *Burns.* – 2000. – T. 26. – № 8. – C. 724–726.
39. Pan S.C. et al. Angiogenin expression in burn blister fluid: Implications for its role in burn wound neovascularization // *Wound Repair and Regeneration.* – 2012. – T. 20. – № 5. – C. 731–739.
40. Parihar A. et al. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury // *Burns.* – 2008. – T. 34. – № 1. – C. 6–17.
41. Parihar A., Vaccaro P., Ghafourifar P. Nitric oxide irreversibly inhibits cytochrome oxidase at low oxygen concentrations: Evidence for inverse oxygen concentration-dependent peroxynitrite formation // *IUBMB life.* – 2008. – T. 60. – № 1. – C. 64–67.
42. Penn J.W., Grobelaar A.O., Rolfe K.J., The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review // *Int JBurns Trauma.* – 2012. – № 2(1). – P. 18–28.
43. Ravat F. et al. La brûlure: une pathologie inflammatoire // *Pathologie Biologie.* – 2011. – T. 59. – № 3. – C. e63-e72.
44. Ritesh Kumar and Anil Philip. Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – March 2007. – № 6 (1). – P. 633–644.
45. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Al-Kaisy A.A. Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress: the role of antioxidants // *Annals of burns and fire disasters.* – 2009. – T. 22. – № 1. – C. 6.
46. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Alkaisy A.A. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients // *Annals of burns and fire disasters.* – 2010. – T. 23. – № 4. – C. 199.
47. Sener G. et al. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs // *Burns.* – 2005. – T. 31. – № 5. – C. 587–596.
48. Shalom A., Kramer E., Westreich M., Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats // *Ann PlastSurg.* – 2011. – № 66(6). – P. 607–609.
49. Shupp J.W. et al. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression // *Journal of Burn Care & Research.* – 2010. – T. 31. – № 6. – C. 849–873.
50. Stoilova Y.D. et al. Immunological and microbiological investigations of patients with burn injuries // *Folia Med.(Plovdiv).* – 2007. – T. 49. – C. 49–58.

References

- Alekseev A.A. Ozhogoviy sepsis: diagnostika, profilaktika, lechenie: Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 1993.
- Blednov A. V. Perspektivnye napravleniya v razrabotke novyx perevazochnyx sredstv // *Novosti xirurgii.* 2006. T. 14. no. 1. pp. 9–19.
- Zhubanov B.A., E.O. Batyrbekov, R.M. Iskakov. Polimernye materialy s lechebnym dejstviem. Almaty: «Kompleks», 2000. 220 p.
- Mizina P.G i dr. Vvedenie lekarstvennyx veshhestv cherez kozhu dostizheniya i perspektivy (obzor) // *VESTNIK VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya.* 2004. pp. 176–183.
- Osikov M.V. Analiz e'fferentnyx svoystv ceruloplazmina i al'fa-1-kislogo glikoproteina pri e'ksperimental'nom peritonite / M.V. Osikov, L.V. Krivoxizhina, A.V. Mal'cev // *E'fferentnaya terapiya.* 2006. T. 12, no. 4. pp. 36–39.
- Osikov M.V. Vliyaniye al'fa1-kislogo glikoproteina na processy svobodnoradikal'nogo okisleniya pri e'ksperimental'noj pechenochnoj nedostatochnosti / M.V. Osikov // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny.* 2007. T. 144, no. 7. pp. 29–31.
- Osikov M.V. Vliyaniye lokal'nogo primeneniya e'pidermal'nogo faktora rosta na vrozhdennyj immunitet i kletochnyj sostav ochaga povrezhdeniya pri e'ksperimental'noj termicheskoj travme / M.V. Osikov, L.F. Telesheva, A.G. Lixacheva // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny.* 2014. T. 157, no. 3. pp. 280–283.
- Osikov M.V. K voprosu o mexanizme vliyaniya e'ritropoe'tina na affektivnyj status u bol'nyx khronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu, naxodyashhixsya na gemodialize / M.V. Osikov, K.V. Axmatov, A.A. Fedosov // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012. no. 7–1. pp. 140–145.
- Osikov M.V. Rol' orozomukoida v regulyatsii aktivnosti sistem plazmennogo proteoliza pri e'ksperimental'noj pochechnoj nedostatochnosti / M.V. Osikov // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny.* 2009. T. 148, no. 7. pp. 27–30.
- Osikov M.V. Rol' e'ritropoe'tina v realizatsii trombocitar-no-kletochnyx vzaimodeystvij v krovi pri khronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti / M.V. Osikov, T.A. Grigor'ev, A.A. Fedosov // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012. no. 10–2. pp. 285–289.
- Osikov M.V. Sovremennye predstavleniya o gemostaziologicheskix e'ffektax e'ritropoe'tina / M.V. Osikov, T.A. Grigor'ev, A.A. Fedosov // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013. no. 5–1. pp. 196–200.
- Osikov M.V. Uroven' e'ritropoe'tina i immunnyj status organizma u bol'nyx khronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu, naxodyashhixsya na gemodialize / M.V. Osikov, L.F. Telesheva, Yu.I. Ageev, A.A. Fedosov // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2013. no. 4; URL: www.science-education.ru/110-9973 (data obrashheniya: 09.12.2014).
- Osikov M.V. E'ritropoe'tin kak regulator e'kspressii trombocitarnyx glikoproteinov / M.V. Osikov, T.A. Grigor'ev, A.A. Fedosov i dr. // *Sovremennye problemy nauki i obra-*

zovaniya. 2013. no. 1; URL: www.science-education.ru/107-7731 (data obrashcheniya: 09.12.2014).

14. Telesheva L.F. Pokazateli vrozhdennogo immuniteta i morfologiya ochaga povrezhdeniya pri e'ksperimental'noj termicheskoj travme / L.F. Telesheva, M.V. Osikov, Lixacheva A.G. // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012. no. 8–2. pp. 381–386.

15. Chueshov V.I. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv. T. 2 X.: MTK Kniga; Izdatel'stvo NFAU, 2002. 716 p.

16. Shapovalov S.G. Sovremennye ranevye pokrytiya v kombustologii «FARMindeks-Praktik» vypusk 8 god 2005 pp. 38–46.

17. Shtil'man M.I. Polimery mediko-biologicheskogo naznacheniya. Moskva: IKC «Akadem-kniga», 2006. 400 p.

18. Afacan N.J., Janot L.M., Hancock R.E.W. Host Defense Peptides: Immune Modulation and Antimicrobial Activity In Vivo // *Antimicrobial Peptides and Innate Immunity*. Springer Basel, 2013. pp. 321–358.

19. Al-Ghoul W.M. et al. Melatonin plays a protective role in postburn rodent gut pathophysiology // *International journal of biological sciences*. 2010. T. 6. no. 3. pp. 282.

20. Al-Kaisy A. A., Sahib A. S. Role of the antioxidant effect of vitamin E with vitamin C and topical povidone-iodine ointment in the treatment of burns // *Annals of burns and fire disasters*. 2005. T. 18. no. 1. pp. 19.

21. Bader A., Ebert S., Giri S. et al. Skin regeneration with conical and hair follicle structure of deep second-degree scalding injuries via combined expression of the EPO receptor and beta common receptor by local subcutaneous injection of nanosized rhEPO // *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1227-37. doi: 10.2147/IJN.S28186. Epub 2012 Mar 6.

22. Bohannon J. et al. FMS-like tyrosine kinase-3 ligand alters antigen-specific responses to infections after severe burn injury // *Shock (Augusta, Ga.)*. 2009. T. 32. no. 4. pp. 435.

23. Bohr S., Patel S.J., Shen K., Vitalo A.G., Brines M., Cerami A., Berthiaume F., Yarmush M.L. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 26;110(9):3513-8. doi: 10.1073/pnas.1214099110. Epub 2013 Feb 11.

24. Caldwell C.C., Hotchkiss R.S. The first step in utilizing immune-modulating therapies: immune status determination // *Crit Care*. 2011. T. 15. no. 1. pp. 108.

25. Chen Y.J. et al. Alterations of gene expression in failing myocardium following left ventricular assist device support // *Physiological genomics*. 2003. T. 14. no. 3. pp. 251–260.

26. Cilurzo F., Gennari C.G., Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development // *Expert Opin Drug Deliv*. 2012; 9(1): 33–45.

27. Dang, J. Erythropoietin prevents reactive oxygen species generation and renal tubular cell apoptosis at high glucose level / J. Dang, R. Jia, Y. Tu // *Biomed. Pharmacother*. 2010. Vol. 64, no. 10. pp. 681–685.

28. Gevorgian E.G. et al. [Dynamics of the functional status of autonomic nervous system in rats under combined radiation/thermal injury in case of an open burn wound and wound covered by the polymer film] // *Radiatsionnaya biologiya, radioecologiya / Rossiiskaia akademiia nauk*. 2008. T. 49. no. 6. pp. 681–687.

29. Han X.H., Wen G.Q., Xu L. [Protective effect of melatonin against renal dysfunction following severe burn in rats] // *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue*. 2007. T. 19. no. 12. pp. 721–723.

30. Hemmila M.R. et al. Topical nanoemulsion therapy reduces bacterial wound infection and inflammation after burn injury // *Surgery*. 2010. T. 148. no. 3. pp. 499–509.

31. Jeschke M.G. et al. Insulin protects against hepatic damage postburn // *Molecular Medicine*. 2011. T. 17. no. 5–6. pp. 516.

32. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // *Anat. Cell. Biol*. 2010. Vol. 43, no. 2. pp. 140–149.

33. Kremer T. et al. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats // *Journal of burn care & Research*. 2010. T. 31. no. 3. pp. 470–479.

34. Lawler, P.R. Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents / Lawler P.R., Filion K.B., Eisenberg M.J. // *J. Card. Fail*. 2010. Vol. 16. pp. 649–658.

35. Li X. et al. Heme oxygenase-1 protects against neutrophil-mediated intestinal damage by down-regulation of neutrophil p47phox and p67phox activity and O₂⁻ production in a two-hit model of alcohol intoxication and burn injury // *The Journal of Immunology*. 2008. T. 180. no. 10. pp. 6933–6940.

36. Maldonado M.D. et al. Melatonin as pharmacologic support in burn patients: A proposed solution to thermal injury-related lymphocytopenia and oxidative damage // *Critical care medicine*. 2007. T. 35. no. 4. pp. 1177–1185.

37. McPherson, R.J. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / R.J. McPherson, S.E. Juul // *Curr. Opin. Pediatr*. 2010. Vol. 22, no. 2. pp. 139–145.

38. Ortega M. R., Ganz T., Milner S. M. Human beta defensin is absent in burn blister fluid // *Burns*. 2000. T. 26. no. 8. pp. 724–726.

39. Pan S.C. et al. Angiogenin expression in burn blister fluid: Implications for its role in burn wound neovascularization // *Wound Repair and Regeneration*. 2012. T. 20. no. 5. pp. 731–739.

40. Parihar A. et al. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury // *Burns*. 2008. T. 34. no. 1. pp. 6–17.

41. Parihar A., Vaccaro P., Ghafourifar P. Nitric oxide irreversibly inhibits cytochrome oxidase at low oxygen concentrations: Evidence for inverse oxygen concentration-dependent peroxynitrite formation // *IUBMB life*. 2008. T. 60. no. 1. pp. 64–67.

42. Penn J.W., Grobbelaar A.O., Rolfe K.J., The role of the TGF-β family in wound healing, burns and scarring: a review, *Int JBurns Trauma*, 2012, 2(1):18–28.

43. Ravat F. et al. La brûlure: une pathologie inflammatoire // *Pathologie Biologie*. 2011. T. 59. no. 3. pp. e63–e72.

44. Ritesh Kumar and Anil Philip. Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, March 2007; 6 (1): 633–644.

45. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Al-Kaisy A.A. Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress: the role of antioxidants // *Annals of burns and fire disasters*. 2009. T. 22. no. 1. pp. 6.

46. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Alkaisy A.A. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients // *Annals of burns and fire disasters*. 2010. T. 23. no. 4. pp. 199.

47. Sener G. et al. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs // *Burns*. 2005. T. 31. no. 5. pp. 587–596.

48. Shalom A., Kramer E., Westreich M., Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats, *Ann PlastSurg*, 2011, 66(6): 607–609.

49. Shupp J.W. et al. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression // *Journal of Burn Care & Research*. 2010. T. 31. no. 6. pp. 849–873.

50. Stoilova Y.D. et al. Immunological and microbiological investigations of patients with burn injuries // *Folia Med.(Plovdiv)*. 2007. T. 49. pp. 49–58.

Рецензенты:

Волчегорский И.А., д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Цейликман В.Э., д.б.н., заведующий кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 09.12.2014.