



ХИРУРГ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

7/2008

Местное лечение термических ожогов кожи в хирургии (обзор литературы)

Петрович Ю.А., МГМСУ;

Киченко С.М., МГМСУ;

Гурии А.Н., Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Local treatment of heat burns of skin in surgery (the review of the literature)

Лечение термических ожогов кожи, возникающих в производственных, бытовых и военных условиях, и результатов ее неполноценного восстановления остается актуальной проблемой гражданской и военной хирургии. Количество ожогов увеличивается особенно резко во время боевых действий, в связи с применением напалма, ядерного оружия и других новых боевых средств.

Особенности местного лечения ожогов зависят от глубины, площади ожогов и стадии раневого процесса. В первой стадии раневого процесса — воспаления, нагноения и отторжения ожогового струпа — местное лечение преимущественно направлено против инфекции и на ускорение отторжения некротизированных тканей. Во второй стадии — регенерации после отторжения струпа лечение в основном должно способствовать созданию оптимальных условий для созревания грануляций с помощью мазевых повязок с антимикробным и ранозаживляющим действием и, если потребуется, подготовке к кожной пластике.

Для местного лечения ожоговых ран и других повреждений кожи предложено большое количество природных и синтетических средств [30].

В нашей стране В.К. Сологуб и соавт. (1989) при термических ожогах III степени кожи кроликов сравнивали лечение раневыми покрытиями (РП) с активированным древесным углем

и марлевую повязку с топленым салом [6]. При гистологическом исследовании отметили более быстрое течение воспалительной реакции, активацию эпителизации и образование более мягкого рубца при использовании РП с активированным углем. В России А.Ф. Исмагилова и соавт. (2000) изучали влияние дериватов пиримидина на репаративную регенерацию кожи у крыс после термических ожогов. Эффективность изученных компонентов распорогадрокс в следующем порядке: 2-метил-4-аминогадроксипиримидин, меньшая — у гидроксиметилурацила, еще меньшая — у метилурацила [3].

Пленку из синтетического заменителя кожи — полиуретана «Omiderm» (Израиль, США), представляющего собой полимерную сетку, проницаемую для небольших молекул (вода, газы, антибактериальные вещества) и не пропускающую более крупные частицы (белки, микроорганизмы), применяли как РП во многих странах. D. Behar et al. (1986) сравнивали «Omiderm» с «Biobrane» (США) [14]. За 24 часа проницаемость «Omiderm» для воды *in vitro* была выше в 3–10 раз, чем «Biobrane». Проникновение антибактериальных веществ через «Omiderm» в 2–3 раза выше, чем через «Biobrane». *In vivo* рост бактерий выше, чем через «Omiderm» под влиянием мази на мембране из «Omiderm» по сравнению с мазью на гидрокортизоне оказался большим, чем на Ag сульфадимезине. *In vivo* на инфицированной ране, покрытой «Omiderm» и мазью NBH, поло-

МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ КОЖИ В ХИРУРГИИ.

И.В. Ярема*, Ю.А. Петрович*, С.М. Киченко*, А.Н.Гурин**

*Московский государственный медико-стоматологический университет;

**Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Лечение термических ожогов кожи, возникающих в производственных, бытовых и военных условиях, и результатов её неполноценного восстановления, остается актуальной проблемой гражданской и военной хирургии. Количество ожогов увеличивается, особенно резко во время боевых действий, в связи с применением напалма, ядерного оружия и других новых боевых средств.

Особенности местного лечения ожогов зависят от глубины, площади ожогов и стадии раневого процесса. В первой стадии раневого процесса -воспаления, нагноения и отторжения ожогового струпа местное лечение направлено против инфекции и на ускорение отторжения некротизированных тканей. Во второй стадии – регенерации, после отторжения струпа, лечение должно способствовать созданию оптимальных условий для созревания грануляций и подготовке к кожной пластике с помощью мазевых повязок с антимикробным и ранозаживляющим действием.

Для местного лечения ожоговых ран и других повреждений кожи предложено большое количество природных и синтетических средств.

В нашей стране В.К. Сологуб и соавт. (1989) при термических ожогах III степени кожи кроликов сравнивали лечение раневыми покрытиями (РП) с активированным древесным углем и марлевою повязку с топленным салом. При гистологическом исследовании отметили более быстрое течение воспалительной реакции, активацию эпителизации и образование более мягкого рубца при использовании РП с активированным углем. В России А.Ф. Исмаилова и соавт. (2000) изучали влияние дериватов пиримидина на репаративную регенерацию кожи у крыс после термических ожогов. Эффективность изученных компонентов располагалась в следующем порядке: 2-метил-4-аминогидроксипиримидин, меньшая у гидроксиметилурацила, еще меньшая у метилурацил.

Пленку из полиуретана «Omiderm» (Израиль, США), состоящую из полимерной сетки, проницаемой для небольших молекул (вода, газы, антибактериальные вещества), и не пропускающей более крупные частицы (белки, микроорганизмы) применяли как РП во многих странах. D. Behar et al. (1986) сравнивали «Omiderm» с «Biobrane» (США). За 24 часа проницаемость «Omiderm» для воды *in vitro* была выше в 3-10 раз, чем «Biobrane». Проникновение антибактериальных веществ через «Omiderm» в 2-3 раза выше, чем через «Biobrane». *In vitro* рост бактерий на мембране из «Omiderm» под влиянием мази NBH (1% неомицина, 1% бацитрацина, 0,5% гидрокортизона) оказался больше, чем на Ag сульфадимезине. *In vivo* на инфицированной ране, покрытой «Omiderm», и мазью NBH при однодневном местном лечении был меньше выражен у «Omiderm».

У 5 пациентов после ожога на всю глубину кожи IIIa степени антибиотики гентамицин, неомицин, сульфодиаген с серебром пропитали через синтетический РП "Omiderm" после проведения лоскутной операции (Russavage J.M. et al., 1991).

Golan J. et al. (1985), A.S. Brown и L.R. Barot (1986) и C. Cristofoli et al. (1986) успешно применили перевязочные материалы, содержащие заменитель кожи «Omiderm», при лечении поверхностных и глубоких ран кожи, возникших у 75 и 46 взрослых пациентов после ожогов.

Положительный результат был получен M. Barak et al. (1989) при использовании синтетического заменителя кожи «Omiderm». У 34 преждевременно родившихся новорожденных, имевших вес 800-3850 г. У них ожоги грудной клетки возникли от электродов при записи электрокардиограммы. «Omiderm» смягчил поражения кожи. E. Siim et al. (1989) при лечении рубцов ожогов кожи у 10 детей, отметили появление рубца более мягкого и меньшего размера, чем в контроле без этого РП. Кроме того, «Omiderm» на марле, импрегнированной 3% ксероформом, оказался полезным при лечении врожденной аплазии кожи в виде скальпа у новорожденных детей с низким весом (H.I. Canter et al., 2004).

Z.P. Gao (1993) экстрагировал КОЛ из кожи свиньи при помощи пепсина с последующим высаливанием, после чего применил КОЛ в составе перевязочного материала при лечении глубоких ран после экспериментального ожога квадратной

формы площадью 16 см² на коже свиньи, при воздействии температуры 75°C в течение 15 сек. Через 10 дней при помощи планиметра оценивали интенсивность заживления по площади реэпителизации раневой поверхности. Открытые раны реэпителизировались на 24% зоны ожога. Мембрана из КОЛ увеличила площадь реэпителизации до 70% при высокой степени достоверности отличия от контрольного открытого ожога без применения противоожоговых средств ($p < 0,001$).

В клинике Z.P. Gao et al. (1992) применили такую же мембрану из КОЛ при лечении ожогов кожи у пациентов, сравнивая с контрольным перевязочным материалом в виде марли, пропитанной гелеобразной нефтью. Рана, покрытая марлей с нефтяным гелем, реэпителизировалась в среднем на 14,5 день (колебания от 13 до 16 дней). Лечение раны с участием мембраны, в состав которой входил КОЛ, достоверно ускорило заживление раны в среднем до 10,3 дней (колебания от 10 до 12 дней).

J. Chen et al. (2007) провели рандомизированное испытание влияния 4 перевязочных материалов и их влияния на потерю воды из ран на 1, 3, 7 и 10 дни после ожогов. При температуре 21-22°C и влажности 74-78% окружающей атмосферы испытывали углеродные волокна, наночастицы Ag, гидрогель и марлю, пропитанную вазелином. Каждую из 4 групп составили 30 участников испытания. Иммерсионно-весовым методом определяло, что испарилось на треть больше воды с поверхности открытой раны при ожогах 10% толщи кожи, чем со здоровой кожи. После ожога самое низкое выпаривание и более высокую адсорбцию воды обнаружили у углеродных волокон.

Натуральный биополимер хитозан (ХТЗ), получаемый при деполимеризации и деацетилировании хитина начали использовать при лечении термических ожогов кожи с конца XX века. Более всего биополимера хитина содержится в ежегодно обновляющихся морских водорослях. Он также находится в панцире крабов и в наружном скелете других ракообразных, в клеточных стенках высших грибов, у пчел и микробов (K.V. Narish, R.N.Tharanathan, 2007). Значительно меньше 1%

хитина используется в питании животных, в качестве удобрений, в медицине и промышленности (H.P.Ramesh, R.N. Tharanathan, 2003).

Биополимеры хитин и ХТЗ состоят из мономеров с ацетамидными ($R-NHCOCH_3$) и аминогруппами ($R-NH_2$, $R-NH_3^+$). Более 50% остатков мономеров в составе хитина с молекулярной массой (ММ) 1000-2500 кДа представлены N-ацетилглюкозамином и более 50% мономеров ХТЗ приходятся на глюкозамин с ММ от сотен до 1 кДа (С. Shi et al., 2006). Еще ниже ММ у олигохитозанов. Положительно заряженные аминогруппы ХТЗ и хитина могут соединяться с отрицательно заряженными карбоксильными группами диаминокарбоновых аминокислот белков и пептидов.

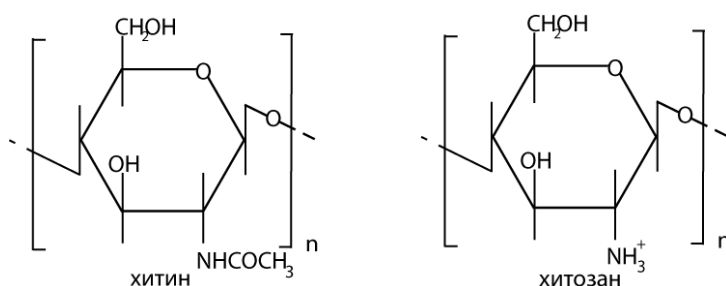


Рис. Химическая структура большинства мономеров хитина (N-ацетилглюкозамина) и хитозана (глюкозамина).

Деацетилированность ХТЗ оценивают по степени деацетилирования DD (degree of deacetylation):

$$DD = \frac{D - \text{глюкозамин } \%}{100\%}, \text{ где}$$

100% - это сумма D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина.

Высокодеацетилированный ХТЗ реакционно более активен, чем ХТЗ с низким значением DD. ХТЗ хороший сорбент, он совместим с тканями организма, биodeградируем, неиммуногенен. Безопасно ежедневного введения 5% ХТЗ в пищу крыс и применение ХТЗ в качестве пищевой добавки для людей.

Хитиназы гидролизуют $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидные связи хитина, превращая его в ХТЗ. По этой же схеме хитозаназы гидролизуют ХТЗ до олигохитозанов и мономеров. ХТЗ легко вступает в химические реакции, поглощает воду, набухая при этом, растворяется в слабых кислотах (М.М.Кumar et al., 2004). ХТЗ сорбирует белки, полисахариды, липиды, токсины, микроорганизмы, клетки. ХТЗ связывает

путем хелатного комплексообразования, ионного обмена и поверхностной адсорбции тяжелые металлы и радионуклиды в десятки раз больше, чем ионообменные смолы. ХТЗ может вызывать индукцию цитокинов, улучшать остеогенез, состояние суставных хрящей, кожных регенератов. Микрокапсулы ХТЗ транспортируют ионы, гормоны, белки, лекарства. Фармакокинетика гидролиза ХТЗ зависит от их ММ.

При лечении ожогов много работ выполнено с применением при термическом ожоге кожи III степени боковой поверхности тела белых крыс.

Т.Г.Толстикова и соавт.(1996) изучали регенерацию кожи под воздействием модифицированного бифункциональными агентами биополимера ХТЗ с микрогранулированной поперечношпигитой структурой, содержащей 97% воды, названного «Хитогелем – МГ-1». С помощью планиметра определяли площадь поверхности раны в день образования ожога и после 3, 6, 11 и 15 аппликаций. Патогистологическое исследование кожи через 1 день после нанесения ожога и после 3 и 8 аппликаций в сравнении с обожженными крысами без лечения и с лечением широко используемого при ожогах кожи человека препарата «Левомеколь» позволило установить, что. «Хитогель – МГ-1» уже на ранних стадиях раневого процесса создает условия для последующего полноценного восстановления кожи. Это не удается при лечении «Левомеколем» и тем более без всякого лечения. В высококачественном лечении активно участвуют фибробласты, по мнению авторов, формирующиеся *in situ*.

P.R. Dallon et al. (2007) выясняли как *in vitro* влияют растворы ХТЗ, хитина и глицерина на свойства мембран. 2,5% раствор ХТЗ улучшал механическую прочность, эластичность мембран и 2 месяца препятствовал деградации мембран под воздействием лизоцима. Однако введение хитина и глицерина снижало сорбирование воды мембранами и ухудшало их механические свойства.

T.Tachichara et al. (1997a,b) нашли, что при перевязке глубоких ожоговых ран у крыс пленки с ХТЗ оказались эффективнее, чем с хитином либо с марлей, т.к. лучше адсорбировали экссудат и обладали антибактериальными свойствами. В

первой фазе ожогового процесса бактериальная инфекция может создать такие серьезные проблемы как сепсис.

Чтобы препятствовать развитию инфекции S. Aoyagi et al. (2007) кроме ХТЗ с DD 67 или 82% применили антибиотик моноциклин гидрохлорида (МЦ) на полиуретановой пленке. Ожог наносили под эфирным наркозом на депилированную спину крыс Вистар в течение 20 сек железным цилиндром диаметром 1 см, нагретым до 2000 °С. Диаметр раны достигал 2 см, ее глубина доходила до мышц. Сравнивали результат при лечении только ХТЗ или МЦ, либо при совместном их применении. Пленки с ХТЗ 83% DD и МЦ оказались эффективнее, чем с ХТЗ DD 67% и МЦ. Однако ХТЗ 83% DD без МЦ менее активно элиминировал гной. Один МЦ без ХТЗ недостаточно влиял на состояние ран. Лучший эффект при элиминации гноя *in vivo* и *in vitro* получен с помощью дренирующего композита ХТЗ 83% DD и МЦ на полиуретановой пленке и солянокислого миноциклина.

N. Boucard et al. (2007) применяли гидрогель ХТЗ при регенерации кожи свиньи на 9, 17, 22, 100 и 293 дни после ожога III степени. Исследование выполняли гистологическими и иммуногистохимическими методами. На 22 день в зоне ожога под грануляционной тканью выявили сформировавшееся дермально-эпидермальное соединение, КОЛ I и КОЛ IV. На 100 день новая ткань была почти полностью подобна нативной.

При лечении в течение 14 дней ожоговых ран у крыс 2% гелем ХТЗ дополнительное введение фактора роста эпидермиса (EGF), по мнению С. Alemdaroğlu et al. (2006), улучшило и ускорило эпителизацию зоны повреждения кожи, что подтверждено гистологически. Сульфатированный гликозаминогликан и кислый гепарин чаще, чем ХТЗ используется при хирургическом лечении термических ожогов. Гепарин при ожоге смягчает воспаление, уменьшает боль и препятствует развитию эритемы. При лечении ожога гепарином показатели крови за короткое время восстанавливаются и ишемизированные ткани стойко реваскулизируются. Гепарин в комплексе с коллагеназой положительно влияет на ресинтез КОЛ в зоне ожоговой раны, что ускоряет эпителизацию. Композит ХТЗ с

гепарином активнее влиял в первую фазе ожоговой раны кожи, чем ХТЗ без гепарина. Сам гепарин слабо влиял.

A.D.Sezer et al. (2007) лечили ожог кожи самцов белых кроликов препаратом «Фукофер», состоящим из ХТЗ и фукоидана. Диаметр полученных наносфер колебался от 367 до 1017 нм в диаметре. *In vitro* и *in vivo* регенерация проб с «Фукофер» проходила быстрее и эффективнее, чем без него.

Как известно, кишечные бактерии могут распространяться из кишок через лимфатические узлы по всему организму пациентов. Учитывая это, J.L. Nelson et al. (1994) после моделирования ожога 20% кожи мышей сравнивали насколько эффективно снижали число бактерий 10% пищевые волокна состоящие из ХТЗ, целлюлозы, пектина, каолина, лигнина, сои. При обследовании через 2 недели в слепой кишке, мезентериальных лимфатических узлах и печени ХТЗ и лигнин снижали количество аэробной микрофлоры в опытах *in vivo*. Аналогично в эксперименте *in vitro* только ХТЗ и лигнин задерживали рост микрофлоры.

При лечении термических ожогов кожи в последнее время и в России стали использовать новые прозрачные перевязочные материалы. Например, с целью усиления и ускорения роста эпителия и грануляций ожоговых ран применили отечественный композит «Фолидерм» (гидрогель 72% ХТЗ, нанесенной на пористый лавсан с КОЛ), «Коллахит», состоящий из натурального биополимера коллагена (КОЛ) и ХТЗ. Из синтетических полиуретановых пленок, хорошо моделирующихся на поверхности кожных ран, используют модификации препарата «Omiderm» - полиуретановую сетчатую пленку.

Б.А. Парамонов и соавт. (2003) при лечении 49 больных с ожогами II, IIIа и IIIб степени использовали разработанное в России прозрачное РП «Фолидерм-гель» из биосовместимого пористого лавсана с нанесенным слоем геля ХТЗ. Лавсан со сквозными порами субмикронных размеров большой плотности обеспечивал газообмен и защиту от внешнего инфицирования. При лечении поверхностных ожогов (II и IIIа степени) достаточной оказалась однократная аппликация этого РП и в сравнении с традиционными методами лечения эпителизация ран завершалась в более ранние сроки. Оптимальным является нанесение РП на раны после

отторжения ожогового некротического струпа, что ускоряет подготовку ран к оперативному лечению. Сделан вывод о высокой эффективности РП при осуществлении экономных методов пластики амбулаторного и клинического лечения ожогов препаратом «Фолидерм-гель». Имеются и другие модификации РП такого типа – «Бидеспол», представляющий собой трехслойную пленку с внутренним слоем из сополимера лактида и гликолида, наружным и средним из поливинилового спирта.

О.В.Петрова и соавт.(2006), сравнивали после лечения гелем ХТЗ либо мазью «Левимиколь» контактным способом ожога 3-ей степени на эпилированной спине мышей под эфирным наркозом, видели у опытной группы отметили ускорение заживления раны с полной эпителизацией через 12 дней, а в контроле только на 15-17 сутки.

Достоваловой А.И. и Симоновой О.В. (2006) накоплен клинический опыт лечения ожогов лица ХТЗ. Слой геля ХТЗ, нанесенный на обработанные антисептиками ожоговые раны, легко принимал конфигурацию раны лица. Попадание его на здоровую кожу безвредно. Через 12 ч высыхающий гель покрывал рану в виде прозрачной пленки толщиной 2-3 мм, что позволяло визуально контролировать динамику раневого процесса. При поглощении воды микропоры геля ХТЗ увеличивались, улучшалось испарение воды с сохранением газообмена раны с окружающей средой. По прошествии 5 - 16 дней со времени его наложения, в зависимости от глубины поражения кожи, пленка начинала постепенно самостоятельно сниматься с краев раны. Активное удаление пленки могло повредить молодой эпидермис. Гель ХТЗ уменьшал обсемененность ожоговых ран синегнойной палочкой, золотистым стафилококком и другими бактериями. Восстановление кожи после ожога сопровождалось образованием рубца, близкого по структуре к нормальной коже.

Результаты местного лечения ожогов лица II - III степени гелем ХТЗ косметически и функционально благоприятны, послеожоговый рубцовый процесс не выражен, что обусловлено защитными гидросорбционными, антибактериальными свойствами ХТЗ по отношению к ряду бактерий и грибков, а

также возможностью прямого контроля за течением раневого процесса. Метод лечения ожогов лица гелем ХТЗ технически прост даже у пациентов в бессознательном состоянии, при проведении искусственной вентиляции легких и зондового питания. Он может быть рекомендован для оказания медицинской помощи пострадавшим с ожогами лица в амбулаторных и стационарных условиях.

В институте микробиологии РАН на основе мицелия мукорового гриба создан биосовместимый и нетоксичный препарат «Микоран» для лечения ожогов, обладающий высокой ранозаживляющей активностью, ускоряющий пролиферацию фибробластов и интенсивно сорбирующий раневые жидкости. Его активным началом являются хитин, содержащий 8 - 22% D-глюкозамина и ХТЗ. Хитин и ХТЗ стимулируют заживление ран макрофагами. «Микоран» прошел медико-биологическую и токсикологическую экспертизу, клинические испытания в центре термических поражений при Ожоговом центре Института скорой помощи им. Склифасовского и Детском ожоговом центре при Московской городской больнице №9 и согласно документации разрешено использовать как лекарственное средство в ожоговых центрах и клиниках РФ (Е.П. Феофилова с соавт., 2003).

Целью исследования S. Kellouche et al. (2007) было получение методом тканевой инженерии приемлемого и доступного заменителя для покрытия кожи на полную толщину ожога. Заменителем кожи послужил композит из КОЛ – гликозаминогликана – ХТЗ матрикса кожи, с колонизированными фибробластами. Реконструированная кожа экспрессировала ламинин-5, коллаген III в дермально-эпителиальном соединении, а также фактор роста эндотелия в присутствии лизата тромбоцитов.

O.Damour et al. (1994) и F. Braye et al. (2005) сконструировали в лабораторных условиях заменитель кожи из коллагена (КОЛ) и ХТЗ и применили его при лечении ожогов кожи. В случаях тяжелых ожогов, когда необходимо было как можно быстрее удалить обожженную кожу пациента, они впервые, сразу по мере её элиминации, наносили заменитель кожи КОЛ-ГАГ-ХТЗ подлежащую ткань, что оптимизировало регенерацию и способствовало образованию через 15

дней эпидермиса. Механические качества регенерировавшей кожи могут на 100% соответствовать нативной коже. Однако типичное строение эпидермиса может не сохраниться полностью. Лучший результат получали при комбинации заменителя кожи с автоэпидермисом (собственным). Даже если саженец не достигает качества собственной кожи его может применить, т.к. он доступен, может консервироваться, лишен микроорганизмов.

В этой же клинике F. Berthod et al. (1994) исследовали композиты из КОЛ, хондроитин-4-сульфата, хондроитин-6-сульфат и 20% ХТЗ. В таких условиях тоже образуются ионные связи между КОЛ и ХТЗ, что увеличивает механические свойства заменителя кожи в форме губки. Т.к. стерилизация лучами Рентгена снижает механические свойства композита, стерилизовали β -излучением и замораживали при -60°C . При её пересадке повышается васкуляризация и колонизация клетками пористых структур, ускоряется регенерация новой кожи.

M. Gingras et al. (2003) 31 день готовили КОЛ/ХТЗ губку с фибробластами и кератиноцитами человека для лечения глубоких и интенсивных ожогов методом тканевой инженерии. Реконструированную кожу трансплантировали мышам, исследовали 120 дней иммунохимическими методами и с помощью конфокальной микроскопии. Клетки Шванна обнаружили через 40 дней, рост нервных клеток через 60 дней после трансплантации.

Анализ представленных материалов подтверждает получение благоприятных результатов при лечении ХТЗ и «Omiderm» и другими лечебными средствами.

Список литературы

1. Достовалова А.И., Симонова О.В. Опыт лечения ожогов лица гелем хитозана // Материалы VIII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. - М. - 2006. - С.186-188.
2. Исмагилова А.Ф., Белов А.Е., Зарудий Ф.С. и соавт. Эффект пиримидиновых дериватов на репаративную регенерацию кожи при стрессе у лабораторных животных // Эксп. клин. фармакол. - 2000. - Т.63. - N4. - P.68-69.
3. Парамонов Б.А., Карпухина Л.Г., Андреев Д.Ю. и соавт. Опыт применения раневых покрытий серии «Фолидерм-гель» (мультицентровое исследование) // Материалы VIII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. - М. – 2006. – С.236-237.
4. Петрова О.В., Никулина Д.М., Терентьев А.А. и соавт. Сравнительная оценка лечебного эффекта хитозанового геля с биологически активными веществами при экспериментальных ожогах // Материалы VIII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2006. - С.238-240.
5. Сологуб В.К., Р.И. Каем, В.В. Павлова и соавт. Морфологическая характеристика лечения ожоговых ран, покрытых повязкой, содержащей ткань с активированным древесным углем // Бюлл. эксп. биол. мед. - 1989. - Т.107. - N3. - P.360-363.
6. Толстикова Т.Г. Модифицированный хитозан как стимулятор репаративной регенерации кожи // Докл. Акад. Наук. - 1996. - Т.350. - N4. - С.557-559.
7. Феофилова Е.П., Терешина В.М., Меморская А.С. и соавт. Расширение сферы применения хитинсодержащего препарата «Микоран» в раневой хирургии // Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. СПб Репино. - 2003. - С.204-205.
8. Alemdaroğlu C., Değim Z., Celebi N. et al. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor // Burns. -2006. - Vol.32. - N3. - P.319-327.
9. Aoyagi S., Onishi H., Machida Y. Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds // Int. J. Pharm. - 2007.-Vol.330.-N1.1-2.-P.138-145.
10. Barak M., Hershkowitz S., Rod R. et al. The use of a synthetic skin covering as a protective layer in the daily care of low birth weight infants // Eur. J. Pediatr. - 1989. - Vol.148. - №7. - P.665-666.

11. Behar D., Juszynski M., Ben Nur N. et al. Omiderm, a new synthetic wound covering: physical properties and drug permeability studies // *J Biomed Mater Res.*-1986.-Vol.20.-N6.-P.731-738.
12. Berthod F., Saintigny G., Chretien F. et al. Optimization of thickness, pore size and mechanical properties of a biomaterial designed for deep burn coverage // *Clin. Mater.* 1994.-Vol.15.-N4.-P.259-265.
13. Boucard N., Vitona C., Agay D. et al. The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns // *Biomaterials.* 2007.-Vol.28.-P. 3478-3488.
14. Braye F., Haulier A., Bouez C. et al. Les substituts cutanés reconstruits en laboratoire: application au traitement des brûlés // *Pathologic Biologie.* 2005.-Vol.53.-P. 613-617.
15. Brown A.S., Barot L.R. Biologic dressings and skin substitutes // *Clin Plast Surg.*-1986.-Vol.13.-N1.-P.69-74.
16. Canter H.I. et al. Use of a water-vapour permeable polyurethane film (Omiderm) in the non-surgical treatment of aplasia cutis congenita // *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.*-2004.-Vol.38.-N4.-P.232-235.
17. Chen J., Han C.M., Su G.L. et al. Randomized controlled trial of the absorbency of four dressings and their effects on the evaporation of burn wounds.//*Chin Med J.*-2007.-Vol.120.-P.1788-1791.
18. Cristofoli C., Lorenzini M., Furlan S. The use of Omiderm, a new skin substitute, in a burn unit // *Burns Incl Therm Inj.*-1986.-Vol.12.-N8.-P.587-591.
19. Dallan P.R., Moreira Pda. L., Petinari L. et al. Effects of chitosan solution concentration and incorporation of chitin and glycerol on dense chitosan membrane properties // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2007.-Vol.80.-N2.-P.394-405.
20. Damour O., Guegniaud P.Y., Berthin-Maghit M. et al. A dermal substrate made of collagen-GAG-chitosan for deep burn coverage: first clinical uses // *Clin. Mater.* – 1994. – Vol.15. - №4. – P.273-276.
21. Gao Z.R. Early coverage of deep partial thickness burn wounds with porcine demal collagen membrane. An experimental study // *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.*- 1993.-N4.-P.284-285.

22. Gao Z.R., Hao Z.Q., Li Y. et al. Porcine dermal collagen as a wound dressing for skin donor sites and deep partial skin thickness burns // *Burns*.-1992.-Vol.18.-N.6.-P.492-496.
23. Gingras M., Paradis I., Berthod F. Nerve regeneration in a collagen-chitosan tissue-engineered skin transplanted on nude mice // *Biomaterials*. 2003. -Vol.24.-N9.-P.1653-1661.
24. Golan J. Eldad A., Rudensky B. et al. A new temporary synthetic skin substitute // *Burns Incl Therm Inj.*-1985.-Vol.11.-N4.-P.274-280.
25. Harish Prashanth K.V., Tharanathan R.N. Chitin-chitosan: modifications and their unlimited application potential – an overview // *Trends in food science & technology*. 2007.-Vol.8.-P.117-131.
26. Kellouche S., Martin C., Korb G. et al. Tissue engineering for full-thickness burns: a dermal substitute from bench to bedside // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol.363. – N3. – P.472-478.
27. Kumar M.M., Muzzarelli R.A., Muzzarelli C. et al. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives // *Chem. Rev.* 2004.-Vol.104.-N12.-P.6017-6084.
28. Nelson J., McFerran N.V., Pivato G. et al. The 67 kDa laminin receptor: structure, function and role in disease // *Biosci. Rep.* 2008.-Vol.28.-N1.-P.33-48.
29. Ramesh H.P., Tharanathan R.N. Carbohydrates – the renewable raw materials of high biotechnological value // *Crit. Rev. Biotechnol.* 2003.-Vol.23.-N 2.-P.149-173.
30. Russavage J.M., Slater H., Goldfarb I.W. et al. Penetration of antibiotics through omiderm in vitro and on split-thickness skin grafts in burn patients // *Ann. Plast. Surg.* - 1991. - Vol.27. - №6. - P.559-561.
31. Sezer A.D., Cevher E., Hatipoglu F. The use of fucosphere in the treatment of dermal burns in rabbits // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2007. – Epub. ahead of print.
32. Shi C., Zhu Y., Ran X. et al. Therapeutic potential of chitosan and its derivatives in regenerative medicine // *J. Surg. Res.* 2006.-Vol.133.-N2.-P.185-192.
33. Siim E., Leicht P., Sorensen B. Omiderm treatment of scalds in children // *Burns Incl Therm Inj.*-1989.-Vol.15.-N1.-P.4-6.
34. Tachihara K., Onishi H., Machida Y. Evaluation of films of chitin chitosan and chitin-chitosan mixture as dressings for dermal burn wounds // *Yakuzaigaku*. 1997. - Vol. 57.- P.40-49.

35. Tachihara K., Onishi H., Machida Y. Preparation of silver sulfadiazine-containing spongy membranes of chitosan and chitin-chitosan mixture and their evaluation as burn wound dressings // *Yakuzaigaku* 1997.-Vol. 57.- P.159-167.