

УДК: 615.355



КОЛЛАГЕНАЗЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНАЗЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

А.В. Майорова¹, Б.Б. Сысуюев², Ю.О. Иванкова³, И.А. Ханалиева¹¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: bsb500@yandex.ru

Получено 12.08.2019

Рецензия (1) 12.09.2019

Рецензия (2) 10.10.2019

Принята к печати 15.10.2019

Цель. Оценка состояния изученности применения коллагенолитических ферментов (коллагеназ) в терапии ран и рубцов, источников их получения, ассортимента средств с коллагеназой для выявления направлений их совершенствования.

Материалы и методы. В работе использованы информационно-поисковые и библиотечные базы данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, ScholarGoogle, ResearchGate), патентно-информационные базы (freepatent.ru, ntpo.com, fips.ru), Государственный реестр лекарственных средств и Государственный реестр медицинских изделий, а также техническая информация, представленная производителями лекарственных средств и медицинских изделий.

Результаты. Анализ информационных источников показал, что коллагенолитические ферменты являются эффективными протеолитическими комплексами, т.к. обладают способностью обеспечивать расщепление коллагена, являющегося главным компонентом ран и рубцов. Одним из доступных сырьевых источников коллагеназ в России в настоящее время является гепатопанкреас ракообразных. Отмечается, что для протеолитических ферментов из гепатопанкреаса камчатского краба характерна широкая специфичность: они способны гидролизовать как нативный коллаген, так и другие белковые субстраты. Имеются данные исследований, подтверждающие, что коллагеназы наряду с очисткой раны от некроза способны ускорять процесс ее репарации. Результаты клинических исследований противорубцовых свойств коллагеназ свидетельствуют об эффективности их использования для коррекции рубцовых изменений кожи. Контент-анализ показал, что на российском фармацевтическом рынке присутствует незначительное количество средств на основе коллагеназ – лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций («Коллализин»), рекомендуемый для лечения рубцов; медицинская повязка с коллагеназой, рекомендуемые для лечения ран и некротических поражений «Дигестол»; гель и порошок «Ферменкол», гель «Карипаин плюс» для лечения рубцов. Лекарственные препараты представлены только порошком-лиофилизатом «Коллализин».

Заключение. Разработка состава гелей (олеогелей на основе аэросила) и атравматических салфеток с коллагеназой из гепатопанкреаса краба как наиболее доступного сырья можно считать актуальной задачей практической фармации. Это предусматривает создание лекарственных форм, улучшенных с позиций стабильности и эффективности, а также удобства использования.

Ключевые слова: коллагенолитические ферменты, коллагеназа камчатского краба, рубцы, раны, препараты, гели

Для цитирования: А.В. Майорова, Б.Б. Сысуюев, Ю.О. Иванкова, И.А. Ханалиева. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5):260-270. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270

© А.В. Майорова, Б.Б. Сысуюев, Ю.О. Иванкова, И.А. Ханалиева, 2019

For citation: A.V. Mayorova, B.B. Sysuev, J.O. Ivankova, I.A. Hanaliev. Collagenases in medical practice: modern collagenase-based preparations and prospects for their improvement. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5): 260-270. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270

COLLAGENASES IN MEDICAL PRACTICE: MODERN COLLAGENASE-BASED PREPARATIONS AND PROSPECTS FOR THEIR IMPROVEMENT

A.V. Mayorova¹, B.B. Sysuev², J.O. Ivankova³, I.A. Hanalieva¹

¹ Russian University of Friendship of Peoples. 6, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia 117198.

² First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Sechenov University).
6, Trubetskaya Str., Moscow, Russia 119991

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University.
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia 357532

E-mail: bsb500@yandex.ru

Received 12 August 2019

Review (1) 12 September 2019

Review (2) 10 October 2019

Accepted: 15 October 2019

The aim of this study was to assess the coverage of studies of collagenolytic enzymes (collagenases) in the sphere of their use in wounds and scars treatment, the resource of their production and the range of collagenase products to identify the areas for their improvement.

Materials and methods. The information from retrieval and library databases (eLIBRARY, PubMed, Scopus, ScholarGoogle, ResearchGate), patent information databases (freepatent.ru, ntpo.com, fips.ru), the State register of medicines (GRLS) and the State register of medical devices, as well as technical information provided by manufacturers of medicines and medical devices, was used in the article.

Results. The analysis of the information database has shown that collagenolytic enzymes are effective proteolytic complexes because of their ability to provide the breakdown of collagen, the main component of wounds and scars.

Hepatopancreas crustaceans is currently one of the available raw resources of collagenases in Russia. It is noted that proteolytic enzymes from the *Paralithodes camtschatica* hepatopancreas are characterized by a broad specificity: they are able to hydrolyze both native collagen and other protein substrates. There are data confirming the capability of collagenases to accelerate the process of reparation in addition to wound cleansing from a necrosis. The results of clinical studies of collagenases anti-scar properties, indicate the effectiveness of their use for the skin scar correction. The content analysis has shown that there is a small amount of collagenase-based products in the Russian pharmaceutical market: lyophilized powder for preparation of the injection solution "Collalysin", recommended for scars treatment; a medical dressing "Digestol" with collagenase, recommended for wounds and necrotic lesions treatment; "Fermencol" (gel and powder), the "Karipain plus" gel for scars treatment. Drugs are represented by only powder lyophilisate "Collalysin".

Conclusion. The development of gel compositions (Aerosil-based oleogels) and atraumatic dressings with collagenase from *Paralithodes camtschatica* hepatopancreas as the most affordable raw materials can be considered problem number one of practical pharmacy at present. This provides for the creation of the dosage forms, improved in terms of stability and efficiency, as well as ease of use.

Keywords: collagenolytic enzymes, *Paralithodes camtschatica* collagenase, scars, wounds, preparations, gels

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эффективного и быстрого заживления ран, образующихся в результате травм различного происхождения, остается одной из актуальных в современной медицинской практике. В настоящее время эффективность ранозаживления определяется не только сроком, но и достигаемым эстетическим результатом. Кроме того, особое внимание уделяется комфортности лечения для совмещения оптимального терапевтического эффекта и качества жизни пациента [1].

Для ускорения процесса грануляции и сокращения сроков ранозаживления в медицинской практике применяются препараты протеолитических ферментов, в основе действия которых лежит способность очищать раны от некротизированных тка-

ней и экссудата. Препараты протеолитических ферментов (коллагеназы, гиалуронидаза) используются и для медикаментозной коррекции рубцов [2, 3].

Применение ферментных препаратов в составе средств наружной терапии имеет особенности, обусловленные главным образом их неустойчивостью, что делает актуальным совершенствование существующих лекарственных форм как в отношении стабильности и эффективности, так и удобства применения. Коллагеназы являются одними из самых эффективных протеолитических ферментов, т.к. обладают способностью обеспечивать расщепление коллагена – главного компонента ран и рубцов. Таким образом, изучение вопросов, касающихся сырьевых источников коллагенолитических ферментов, механизмов действия, клинической эффективности

применения коллагеназ при ранах и рубцах, а также ассортимента и особенностей использования средств на основе коллагеназ в медицинской практике, являются актуальными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценка состояния изученности применения коллагенолитических ферментов (коллагеназ) в терапии ран и рубцов, источников их получения, ассортимента средств с коллагеназой для выявления направлений их совершенствования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы информационно-поисковые и библиотечные базы данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, ScholarGoogle, ResearchGate за временной интервал с 2000 по 2019 гг.), патентно-информационные базы (freepatent.ru, ntpo.com, fips.ru), справочная литература, Государственный реестр лекарственных средств и Государственный реестр медицинских изделий, а также техническая информация, представленная производителями лекарственных средств и медицинских изделий, сайты, посвященные косметической продукции «Ферменкол» и «Карипаин». Глубина патентного поиска составила 30 лет. Ключевые слова в процессе поиска: коллагеназа, коллагенолитические ферменты, иммобилизация ферментов, раны, лечение, рубцы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Роль препаратов ферментов в коррекции патологического ранозаживления

Заживление ран представляет собой сложный биологический процесс, который состоит из перекрывающихся фаз: воспаления, пролиферации и ремоделирования. Ранозаживление – это регулируемый процесс, в котором принимают несколько типов клеток (кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги и тромбоциты) и сеть сигнальных молекул (цитокины, хемокины и факторы роста). В его ходе возможны нарушения, которые могут привести к появлению осложнений – незаживающих хронических ран или рубцов. Наиболее распространенными факторами, препятствующими нормальному заживлению, являются сахарный диабет, заболевания вен, пожилой возраст, периферическая невропатия, нарушение состава микрофлоры и недостаточное питание. Хронической считается рана, не проявляющая тенденцию к заживлению в течение более 4 недель. Так, по некоторым данным, после 20 недель лечения полное закрытие раны достигается всего в 25–50% случаев хронических или трудно заживающих ран, особенно в случае венозных и диабетических язв. Хронические трудно заживающие раны часто характеризуются рядом микробиологических (повышенная микробная обсемененность, в том числе наличие биопленок), биохимических и клеточных патологий, которые препятствуют заживлению или замедляют его. В отличие от острых ран, хронические

раны не завершаются процессом ремоделирования, а рассматриваются как процесс, остановившийся на стадии воспаления или пролиферации [1–4].

Наличие клеточного детрита, некротических тканей и бактериальных токсинов ведет к пролонгации воспаления и повышенной выработке цитокинов макрофагами и нейтрофилами, результатом чего является активация макрофагов и фибробластов. Наблюдается избыточная активность тканевых протеаз [3].

Для лечения хронических ран применяется так называемая технология обработки дна (ложа) для удаления некротического компонента и перехода хронической раны в острую. Традиционно для удаления некротических, поврежденных или инфицированных тканей используются различные способы: хирургический, аутолитический, ферментативный, химический и физические методы. Очистление ран способствует уменьшению присутствия воспалительных цитокинов и металлопротеиназ, которые вырабатываются в при хроническом воспалении в ранах [4].

Одной из проблем патологического ранозаживления является образование рубцов (келоидных и гипертрофических), возникающее при нарушении регуляции баланса процесса синтеза-распада коллагена фибробластами и кератиноцитами нарушение процесса ремоделирования коллагена. Стимулирующее влияние на фибробласты оказывает хроническое воспаление тканей рубца и длительное заживление раны, вторичное инфицирование, нарушение эпителизации [1].

Ферментативная очистка ран является эффективным и селективным методом, часто используемым в сочетании с другими методами лечения, например, в сочетании с увлажняющими повязками. В хронических ранах она необходима не только для очистки – удаления некротической ткани, но и для миграции клеток, участвующих в эпителизации, а также устранения воспаления. В отличие от препаратов кислот, используемых для лечения ран с большим содержанием некротических тканей, например, мази, содержащей салициловую кислоту 40%, протеазы не оказывают действия на неповрежденные ткани [2, 3].

Коллаген является наиболее прочным белком тканевого детрита. При этом раны, содержащие коллагеновые волокна, плохо поддаются энзиматическому очищению с помощью других протеолитических ферментов – трипсина, химопсина, папаина, террилитин, стрептокиназы и др. [2]. Препараты коллагеназ успешно используются для лечения ран с массивным гнойно-некротическим отделяемым, трофических язв, обморожений, ожогов, рубцов. Для лечения ран и устранения рубцовых изменений кожи наиболее эффективны протеолитические ферменты, обладающие коллагенолитической активностью [5–11].

Характеристика коллагеназ, используемых в медицинской практике: источники получения, механизм действия, данные фармакологических и клинических исследований

Коллагеназа – это специфический протеолитический фермент, разрушающий пептидные связи в природном коллагене, основном структурном элементе соединительной ткани. По источнику получения активного ингредиента препараты коллагеназ относятся к биологическим средствам, т.к. промышленным сырьем являются культуры микроорганизмов или пищеварительные железы животных. Анализ состава коммерческих лекарственных препаратов, ветеринарных средств, медицинских изделий и косметических средств, содержащих коллагеназы, показал, что современные средства содержат в своем составе ферментные комплексы, источником которых являются бактерии семейства *Clostridium* или органы пищеварительного тракта (гепатопанкреас) камчатского краба *Paralithodes camtschaticus* [12–15].

Коллагеназы, полученные из *Clostridium histolyticum*, наиболее часто используемые для получения лекарственных средств микробные протеазы, представляют собой одноцепочечные белки с массами от 68 кДа до 130 кДа. Так, лекарственный препарат «Сантил» мазь, содержит две коллагеназы (коллагеназу G, ~114 кДа и коллагеназу H, ~110 кДа), неспецифическую нейтральную металлопротеиназу (~35 кДа), незначительное количество цистеиновых протеаз (кlostрипаин ~58 кДа). К недостаткам препаратов микробных коллагеназ относят сравнительно невысокую активность, трудности культивирования продуцентов, а также потенциальную аллергенность, причиной которой может стать использование патогенных микроорганизмов-продуцентов [4, 11, 12].

В РФ довольно широко используется в качестве источника коллагеназ гепатопанкреас ракообразных, который рассматривается как доступное, дешевое и нетоксичное сырье, т.к. является отходом переработки промышленного камчатского краба. Исследованию этой группы протеаз посвящены работы как в направлении получения стабильных и высоко активных ферментных комплексов, так и разработки эффективных препаратов [13–19].

Гепатопанкреас ракообразных вырабатывает целый ряд пищеварительных ферментов, гидролизующих различные классы биополимеров: коллагенолитические (сериновые, трипсиноподобные) протеазы, коллагеназы, фосфотазы, фосфодиэстеразы, эластазы, РНКазы, ДНКазы и др. Доказано, что протеолитическим ферментам гепатопанкреаса камчатского краба свойственна широкая специфичность. Они расщепляют как нативный коллаген, так и другие белковые субстраты – казеин, желатин, фибриноген и сывороточный альбумин, что обуславливает во многом высокую эффективность данных комплексов [14, 16, 20].

Ферментные комплексы, полученные из гепатопанкреаса краба, различаются по степени чистоты, активности и составу. Так, была выделена сумма коллагенолитических протеаз гепатопанкреаса краба, являющаяся смесью девяти белков с молекулярной массой 23–36 кДа. В препаратах «Коллалитин» и «Коллагеназа КК» коллагенолитические протеазы гепатопанкреаса краба содержатся в виде трех изоферментов, молекулярная масса которых находится в интервале от 18 до 27 кДа [12, 15–20].

В основе механизма терапевтического действия коллагеназ лежит способность превращать посредством гидролиза пептидных связей нативный нерастворимый коллаген в растворимую форму. Истинные коллагеназы, в частности микробного и животного происхождения (класс металлопротеаз), расщепляют тройную спираль коллагена в одной специфической точке, образуя крупные растворимые фрагменты, дальнейшее разрушение которых протекает относительно медленно. Установлено, что очищенная кlostридиальная коллагеназа, как и комплекс ферментов, присутствующих в препарате «Сантил», гидролизуют нативный и денатурированный коллаген, а также коллаген-ассоциированные белки межклеточного матрикса до пептидов. Сериновые протеазы (коллагенолитические протеазы), получаемые из желудочно-кишечного тракта рыб и беспозвоночных, расщепляют три полипептидные цепи тропоколлагена, а образующиеся пептиды далее гидролизуют до аминокислот [2, 11, 12, 20–26].

Отмечается, что протеолитические ферменты в ране способствуют разжижению экссудата, облегчая доступ к бактериальной клетке для препаратов антисептиков и антибиотиков, усиливая эффективную антибактериальную терапию. В исследованиях на модели инфицированного ожога крыс установлено, что применение препарата коллагеназы с 5 дня с начала формирования раны снижало бактериальную нагрузку с 10^8 до 10^5 или менее бактерий на грамм ткани. Уровень бактериальной нагрузки соответствовал нормальному заживлению раны, что способствовало ускорению репарации. Авторы исследования предполагают, что благодаря своим антимикробным свойствам и эффективности заживления ран коллагеназы могут быть безопасно использованы без сопутствующих местных антимикробных препаратов в хронически инфицированных ранах [25, 26].

В исследованиях установлено, что помимо очищения раны от некротизированных тканей, коллагеназы влияют непосредственно на процесс репарации. Так, выявлено, что коллагеназа, выделенная из *C. histolyticum*, усиливает миграцию и пролиферацию кератиноцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов. Изучение действия препаратов бактериальной коллагеназы на модели полнослойной раны у якутских свиней показало, что ежедневное применение фермента с первого дня формирования раны по-

зволяло добиться очищения снижения экссудации, а также эффективного ангиогенеза и эпителизации, и, в итоге, эффективного ранозаживления в более короткие сроки [28].

Репаративный эффект выявлен и у протеолитических комплексов, полученных из ракообразных. В результате исследования репаративных свойств морикрызы (препарата в форме мази на липофильной основе с коллагеназой камчатского краба) на модели спонтанных гнойно-язвенных образований у крыс выявлено полное заживление раны через 6–10 дней при ежедневном нанесении. Замечено, что дальнейшее применение мази способствовало возобновлению шерстяного покрова на месте раны [29].

Исследование репаративных свойств олеогеля с коллагеназой камчатского краба на модели ожога кожи крыс показало, что испытуемая мазь, наносимая каждый день, начиная с 3-х суток после инфицирования и формирования гнойно-некротических ран, активировала процессы эпителизации и пролиферации в поврежденных тканях, что существенно сокращало время заживления – на 10-е сутки отмечалась полная эпителизация ожоговой поверхности, десквамация струпа, в сравнении с контрольной группой, где наблюдалась неполная эпителизация [30].

В опытах на лабораторных животных (крысы) показано, что использование модифицированного хитозаном текстильного материала с иммобилизованной коллагеназой камчатского краба значительно сокращало продолжительность некролиза до 3 суток (в контроле 14 дней) и сроки заживления гнойных ран до 12 суток (контроль – 27 суток) [18].

Предприняты попытки исследования механизма влияния микробных коллагеназ на эффективность ранозаживления. В исследованиях *in vitro* установлено, что при ферментализации межклеточного матрикса с помощью чистой бактериальной коллагеназы и препарата, содержащего комплекс коллагеназ, мази «Сантил», происходит высвобождение пептидов, которые активируют клеточные миграционные, пролиферативные и ангиогенные процессы при травме и способствуют заживлению раны. В исследованиях *in vitro* выявлено, что фрагменты гидролиза коллагена и коллаген-ассоциированными пептиды, полученные в результате гидролиза коллагеназой эндотелия капилляров дермы и фибробластов человека, повышают пролиферацию клеток и способствуют ангиогенезу. На модели полнослойных длительно незаживающих ран мышей, продемонстрировано, что коллагеназа мази «Сантил», а также как и полученные из экстрацеллюлярного матрикса пептиды, увеличивают реэпителизацию раны на 60–100% по сравнению с контролем (физиологический раствор) при ежедневной обработке, начиная с первого дня повреждения [10].

Проведены исследования по изучению влияния мази «Сантил» на разрешение воспаления в дли-

тельно незаживающей ране. Исследование проводилось на макрофагах, выделенных из ран, обработанных мазью или вазелином (препарат сравнения), и имплантированных мышам. Было отмечено значительное увеличение прорепаративной и снижение провоспалительной поляризации макрофагов как при остром воспалительном процессе, так и при хронической диабетической ране. У раневых макрофагов в обработанной мазью группе наблюдалась повышенная продукция противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β , а также сниженная продукция провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β . Обработка раны клостридиальной коллагеназой ослабляла трансактивацию фактора NF- κ B и значительно уменьшала STAT6-фосфорилирование. Полученные исследования позволяют рассматривать коллагеназу как потенциальное противовоспалительное средство, которое может быть эффективным при хроническом раневом воспалении, в том числе диабетической ране [31].

Имеются многочисленные данные об эффективности использования в качестве ранозаживляющего средства препарата «Сантил» в клинической практике. Данные подтверждают, что мазь на основе коллагеназы является безопасным и эффективным средством для лечения кожных язв и ожоговых ран, способствующим уменьшению времени заживления и выраженности болевого симптома, снижению риска развития инфекции. Эффективность препарата «Сантил» для хирургической обработки раны диабетической стопы язв, пролежней и трофических варикозных язв, а также ожогов, была продемонстрирована в ряде клинических испытаний различных учреждениях (например, стационарный, амбулаторный и долгосрочный уход) [32–34].

Известны данные клинических исследований мази «Морикрол», содержащей коллагеназу камчатского краба. Использование мази у больных с длительно незаживающими кожными и ранами после пересадки кожи способствовало приживлению трансплантатов у больных, отсутствию грубых деформирующих рубцов. Выявлено уменьшение сроков заживления обширных ран слизистой ротовой полости при использовании мази «Морикрол». Отмечено, что использование средства при гнойных ранах способствовало более быстрой очистке раневой поверхности [35].

В клинических исследованиях выявлено, что совместное применение с раневым покрытием «Мультиферм» (комплекс коллагеназ камчатского краба и хитозан) фотодинамической и NO-терапии ускоряло репарацию язвенного дефекта в случае трофических язв, что проявлялось в ускорении очищения от гнойно-некротического содержимого и образовании грануляций в 2,4 раза. Также уменьшалось среднее время заживления в среднем на 9,2 суток [36].

Проводились исследования клинической эф-

фективности различных противорубцовых средств на основе коллагеназ. Эффективность коллагеназ в терапии рубцов связывают с их способностью к гидролизу избыточного коллагена [37–41]. Например, изучена возможность коррекции гипертрофических рубцов средством электрофореза в растворе слабых электролитов препаратом «Поликоллагеназа-К». Анализ состояния рубцов в процессе лечения осуществляли методом КВЧ-дieleктрометрии. Выявлена тенденция к увеличению влагосодержания ткани рубца, что было связано авторами с увеличением фракции внутриклеточной структурированной воды. Выявлено, что гидратация рубцовой ткани при воздействии препарата приближалась к величинам, свойственным здоровой коже аналогичной локализации. По утверждению авторов, увеличение содержания влаги в тканях рубца происходило за счет выделения воды при гидролизе коллагена. Отмечалась наряду с разрушением избыточного коллагена нормализация микроциркуляции [8, 39].

Доказана противорубцовая активность коллагенолитического комплекса из морских звезд: способность влиять на сокращение коллагенового геля, активность матриксных металлопротеиназ (ММП), высвобождение гидроксипролина и регуляцию активности генов фибробластов. Установлено, что комплекс значительно ингибировал сокращение коллагенового геля после 2 дней инкубирования. Выявлена выраженная активность ММП-2 и ММП-9, что проявлялось в виде высвобождения большого количества гидроксипролина. Обработка культуры клеток фибробластов значительно снижала пролиферацию фиброцитов в 3 дневных культурах. Установлена способность влиять на экспрессию генов, контролирующую воспалительную реакцию в фибробластах [42].

В клинических исследованиях противорубцовых свойств мази «Морикрол» отмечалось снижение проявлений красноты, зуда и чувства стягивания келоидных рубцов. У большей части пациентов (46 больных) в области рубца выявлялось существенное улучшение состояния кожного покрова, а именно побледнение тканей и некоторое уплощение рубцового тяжа. При пальпации отмечалось смягчение рубца и снижение тургора кожного покрова рубца. Однако, у части пациентов (18 больных) размягчения ткани не наступало, а у 5 больных с застарелыми ожоговыми рубцами ожидаемый эффект отсутствовал [35].

Имеются данные об исследовании геля (1-я группа – аппликации и 2-я – фонофорез) и раствора (3-я группа – электрофорез) для энзимной коррекции «Ферменкол»®, содержащих комплекс коллагеназ камчатского краба у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи различного происхождения. При использовании геля и раствора «Ферменкол»® после 1 курса лечения (10–15 дней) наблюдалось статистически достоверное замедление роста рубца, уменьшение парестезии и зуда, уменьшение

толщины рубца, исчезновение признаков воспаления. Выявлено, что применение лечебного электрофореза и ультразвука с препаратом «Ферменкол»® позволяло существенно повысить поступление препарата в кожу [41].

Проведены исследования влияния электро- и ультрафонофореза «Ферменкола» на клинические проявления патологических рубцов у 89 больных с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи. Лечение рубцов с применением электро- и ультрафонофореза «Ферменкола» способствовало более значимой динамике клинических признаков, по сравнению с электро- и ультрафонофорезом «Контрактубекса» и «Лидазы». Максимальное снижение суммы клинических проявлений: тип, консистенция, цвет и чувствительность рубца наблюдалось под действием ультрафонофореза «Ферменкола». Дефибрирующее действие в большей степени проявлялось при сочетании препарата с ультразвуковым воздействием [43].

Разработан, запатентован и клинически апробирован способ лечения и профилактики гипертрофических и келоидных рубцов, заключающийся в инъекционном введении лидазы в толщу рубца или подрубцовую ткань с последующим нанесением на поверхность рубца влажной сетки, содержащей хитозан и коллагеназу курсом в 10–15 процедур. Апробация данного метода показала, что происходило существенное улучшение клинической картины и улучшение качества жизни пациента в сравнении с курсом сравнения (трансдермально в терапевтических дозах вводили коллагеназу и интрадермально лидазу курсом 10–15 ежедневных процедур) [44].

Проведены исследования метода коррекции рубцов кожи, образующихся в результате угревой болезни курсовым применением препарата «Ферменкол» с использованием лекарственного электрофореза. В 1-й группе использовались аппликации геля «Ферменкол» дважды в день. Во 2-й группе проводился электрофорез раствора «Ферменкол». Положительный результат отмечался у 86,4% пациентов 1-й группы и у 94,1% пациентов 2-й группы: замедление активного роста, регрессирование рубца, исчезновение неприятных субъективных ощущений, выравнивание окраски рубцовой и окружающей тканей [45].

В клинических исследованиях проведена оценка лечения гипертрофических рубцов коллагеназой в виде сухого порошка «Коллализина» (коллагеназа *Clostridium histolyticum*), смешанного с вазелиновым маслом у пациентов после оперативных вмешательств на щитовидной железе. Показано, что положительный эффект отмечен через месяц от начала использования препарата. Лечение коллагеназой продемонстрировало результаты сходные с введением в рубец гормонального противовоспалительного препарата триамцинолона [46]. Также разработан со-

став коллализина на эмульсионной основе для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов, возникающих в результате ожогов, дерматобразии и операций в пластической хирургии [47].

Современные средства на основе коллагеназ: ассортимент на российском фармацевтическом рынке, возможности совершенствования

В литературе имеются сведения о разработанных и запатентованных препаратах на основе коллагеназ. Препарат «Коллагеназа КК» выпускался в виде лиофилизированного порошка для нанесения на поврежденные ткани в виде порошка или водных растворов, приготавливаемых *ex tempore*, которыми смачивают салфетки или тампоны [6, 17, 48]. Недостатком такой формы является то, что активность протеолитических ферментов при непосредственном внесении в рану длится 15–30 минут, т.к. ферменты подвергаются инактивации, делая терапию малоэффективной, а также относительная трудоемкость процесса [49].

Разработаны гидрофильные гели, например, гель полиэтиленоксида с коллазой [50, 51]. Сахаровым И.Ю. и соавт. для включения коллагеназы краба использовалась композиция, представляющая собой смесь винилглутарата, винилацетата и винилового спирта, переходящая в гелеобразное состояние при взаимодействии с раневым содержимым [24]. Предлагались мази на липофильных основах. Так, для мази с коллагеназой из *Clostridium histolyticum* применялась вазелиновая основа. Известна мазь морикрызы «Морикриол» на липофильной основе «Эй-конал» (смесь жирных кислот и витаминов А, Е, D и F) [19]. В данное время эти препараты на фармацевтическом рынке отсутствуют [6, 52].

Анализ источников показал, что в настоящее время средства на основе коллагеназ выпускаются в виде порошков для приготовления растворов для инъекций и проведения электрофореза, мазей, кремов и лечебных повязок [4–8, 52–55].

За рубежом выпускаются следующие коммерческие препараты – мази «Ируксол» и «Сантил» производства компании «Smith&Nephew», включающие в качестве протеолитического комплекса коллагеназу *C. histolyticum*. Следует отметить, что эти лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке не зарегистрированы [10, 52].

В ГРЛС представлены сведения о лекарственном препарате «Коллализин» (МНН «Коллагеназа»), ЛСР-005615/09 – протеолитическое средство, ферментный препарат, получаемый из культуры *C. histolyticum*. Коллализин обладает келлоидолитическим действием. Выпускается в виде порошка-лиофилизата дозировкой от 100 КЕ до 1000 КЕ для приготовления раствора для инъекций и электрофореза и рекомендуется для лечения ожогов, коррекции рубцов и др. [6, 52].

«Ферменкол®» (Россия) – это косметическое средство на основе ферментов коллагеназ гидробионтов, предназначенное для коррекции рубцов. Выпускается в форме геля и набора для приготовления раствора для электрофореза [54, 55].

Саморассасывающаяся повязка биологическая «Дигестол» (ЗАО «Зеленая Дубрава», Россия) – раневое покрытие (ФСР 2008/02946). Содержит сумму коллагенолитических трипсиноподобных протеаз (коллагеназ) камчатского краба. Рекомендуется к применению при гнойных и инфицированных ранах, пролежнях, трофических язвах, ожогах, при синдроме диабетической стопы. Растворяясь в раневом содержимом, раневое покрытие высвобождает фермент в активном состоянии. Некролитическое действие раневого покрытия комбинируется с противовоспалительным и активизирующим регенерацию эффектом, обусловленным наличием коллагена [8].

Также коллагеназа входит в косметическое средство сухой бальзам «Карипаин Плюс», содержащее комплекс ферментов: папаин, бромелайн и коллагеназу, предназначенное для лечения рубцов [56].

Таким образом, на российском фармацевтическом рынке в настоящее время присутствует незначительное количество средств на основе коллагеназ: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций («Коллализин»), рекомендуемый для лечения рубцов; медицинская повязка с коллагеназой, рекомендуемые для лечения ран и некротических поражений «Дигестол»; косметические средства – гель и порошок «Ферменкол», сухой бальзам «Карипаин Плюс», рекомендованные для лечения рубцов. Лекарственные препараты представлены только порошком-лиофилизатом для приготовления растворов для инъекций и электрофореза.

Фармацевтическая разработка наружных лекарственных средств с протеолитическими ферментами, помимо обоснования оптимальной лекарственной формы, предусматривает выбор основы или носителя, обеспечивающих стабильность фермента. Анализ данных научной и технической литературы, а также патентов показал, что практически используются следующие приемы: стабилизация фермента, использование липофильной основы, иммобилизация на полимерном носителе [16, 24, 57, 58].

Так, для сохранения активности фермента в лекарственном средстве возможно применение стабилизаторов, например, солей. В частности, сульфат аммония в определенной концентрации обратимо инактивирует протеолитические ферменты путем преципитации, предотвращая их аутолиз. Сульфат-ионы взаимодействуют с аминокислотами, заряженными положительно, придавая молекуле белка более компактную форму, делая ее менее растворимой. Такой способ стабилизации фермента реализован в геле «Ферменкол®» [59].

При производстве мазей с коллагеназой из *S. histolyticum* используется вазелиновая основа («Ируксол», «Сантил»). На основе, содержащей вазелиновое масло и парафин, ранее выпускалась мазь ветеринарного назначения «Ируксоветин», содержащая коллагеназу. Использование данных основ обусловлено тем, что липофильные компоненты не содержат воды, являющейся средой для автолиза ферментов и размножения микроорганизмов-деструкторов, что позволяет сохранять активность ферментов на протяжении длительного срока [3, 4, 25].

Но вазелин как основа характеризуется рядом недостатков: обладает окклюзионным эффектом и низкой осмотической активностью, что может отрицательно отражаться на состоянии раны, которой для благоприятной репарации необходимы кислород и отток экссудата. Мази на основе вазелина вызывают неудобства при использовании, а именно плохо смываются водой, из-за выраженной вязкости с усилием распределяются по поверхности кожи. В связи с этим, актуальным направлением можно считать поиск основ, лишенных данных недостатков, но при этом обеспечивающих сохранность активности ферментов на протяжении срока хранения [5, 52].

Перспективными основами для препаратов протеолитических ферментов можно считать олеогели, например, на основе аэросила. Благодаря гелеобразной структуре гели легко наносятся и распределяются по коже. Дополнительным преимуществом этой основы может считаться то, что аэросил проявляет высокую сорбционную способность в отношении продуктов распада тканей, токсинов, микроорганизмов. Также была доказана эффективность олеогеля, содержащего силиконы, в качестве средства для лечения рубцов [60, 61].

В настоящее время в наружных лекарственных средствах используются иммобилизованные на полимерных носителях ферменты. Иммобилизация позволяет ограничить активность протеолитических ферментов поврежденной областью и повышает их стабильность в условиях раневой среды. Так, при применении ферментов, иммобилизованных на волокнообразующих носителях, существенно уменьшаются сроки очищения и заживления ран, сокращается расход препаратов в сравнении с использованием свободных ферментов [62, 63].

В качестве примера может служить получение волокнистых материалов с протеолитическими ферментами ковалентной иммобилизацией, предусматривающей активацию поверхности волокна, в частности посредством обработки окислителями с получением диальдегидцеллюлозы. На поверхности волокна формируются активные альдегидные группы, взаимодействующие с функциональными группами фермента с образованием ковалентных связей, в результате чего происходит его закрепление [63, 64].

Например, в повязке «Мультиферм» использовался сополимер на основе диальдегидцеллюлозы, обработанной хитозаном, с иммобилизованным ферментным комплексом гепатопанкреаса краба. Однако одной из проблем хитозансодержащих текстильных повязок является «ороговение» краев салфетки, связанное со структурными изменениями хитозана в процессе иммобилизации, стерилизации и хранения. В настоящее время в этом направлении проводятся исследования по получению более стабильных препаратов иммобилизованных ферментов с улучшенными функциональными свойствами [7, 65].

Одним из вариантов улучшения свойств текстильных перевязочных материалов является придание атравматических свойств с помощью водоотталкивающих пропиток, например, мазей или гелевых покрытий. Например, гидрофобная мазевая основа (повязка «Бранолид») или воск («Воскопран») не допускают прилипания к ране и травматизации грануляций при перевязках. Смена такой повязки происходит безболезненно для пациента [66].

Исходя из этого перспективными могут считаться, на наш взгляд, исследования по созданию атравматических салфеток с иммобилизованной коллагеназой на гидрофобной основе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коллагеназы являются одними из самых эффективных протеолитических ферментов, т.к. обладают способностью обеспечивать расщепление коллагена, являющегося главным компонентом ран и рубцов. Кроме того, имеются данные доклинических и клинических исследований, подтверждающие то, что коллагеназы различного происхождения наряду с некролитической активностью способны ускорять процесс репарации. Изучены биохимические особенности влияния коллагеназ на процесс ранозаживления, а также биохимические аспекты противовоспалительного действия коллагеназ. Имеются данные клинических исследований противорубцовых свойств коллагеназ различного происхождения, подтверждающие их эффективность при данной патологии. Одним из доступных сырьевых источников коллагенолитических ферментов в настоящее время является гепатопанкреас ракообразных, в частности камчатского краба. В силу особенностей состава, ферментам, полученным из гепатопанкреаса камчатского краба свойственна широкая специфичность: они гидролизуют как нативный коллаген, так и другие белковые субстраты (желатин, казеин, фибриноген и сывороточный альбумин). На отечественном рынке ассортимент средств на основе коллагеназы широкий, поэтому его расширение является актуальной задачей. Коллагеназа, полученная из гепатопанкреаса краба, может быть использована в качестве наиболее доступного сырья с выраженными коллагенолитическими свойствами. Преимуществом обладают гели,

как лекарственная форма более удобная в применении и производстве. Перспективными основами для наружных средств коллагенолитических ферментов можно считать олеогели на основе аэросила, благодаря их потенциальным сорбционным свойствам.

Разработка гелей и атравматических салфеток с коллагеназой, полученной из гепатопанкреаса краба как наиболее доступного сырья, с целью расширения ассортимента можно считать актуальной задачей практической фармации.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Майорова А.В., Сысуйев Б.Б., Ханалиева И.А., Вихрова И.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран // Фармация и фармакология. – 2018. – №1. – С. 4–32. doi:10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32
2. Парамонов Б.А. Коллагенолитические ферменты Часть 2. Применение для очищения ран // Косметика и медицина. – 2016. – №2. – С. 38–48.
3. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery. Part 1. Normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. // *Adv Skin Wound Care*. – 2012. – 25(7). – P. 304–314. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (Дата обращения: 01.03.2019)
4. McCallon S.K., Weir D., Lantis J.C. Optimizing Wound Bed Preparation With Collagenase Enzymatic Debridement // *J Am Coll Clin Wound Spec*. – 2015 – 15;6(1–2):14–23. doi: 10.1016/j.jccw.2015.08.003. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (Дата обращения: 10.10.2019)
5. Видаль Ветеринар. Ветеринарные препараты в России. Справочник. – М.: РусВидель, 2017. – 448 с.
6. Энциклопедия Лекарств 2017. РЛС. Выпуск 25 / Под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: ВЕДАНТА, 2016. – С. 1288.
7. Раневые покрытия и расходные материалы. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://poliferm.ru/multiferm> (Дата обращения: 15.05.2019)
8. Дигестол. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: mazi.ru/izdeliya_naruzhnogo_primeneniya/digestol. (Дата обращения: 15.05.2019)
9. Парамонов Б.А. Коллагенолитические ферменты. Часть 1. Нерешенные и спорные вопросы теории и практики // Косметика и медицина. – 2016. – №1. – С. 32–41.
10. Sheets AR, Demidova-Rice TN, Shi L, Ronfard V, Grover KV, Herman IM. Identification and Characterization of Novel Matrix-Derived Bioactive Peptides: A Role for Collagenase from Santyl® Ointment in Post-Debridement Wound Healing? // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 26, №11(7). doi: 10.1371/journal.pone.0159598. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4961374/> (Дата обращения: 02.02.2019)
11. Конон А.Д., Петровский С.В., Шамбурова М.Ю. Уварова А.В., Козлова Ю.О., Григорьева М.В., Москвичев Б.В. Особенности биотехнологий клостридиальных коллагеназ – перспективных ферментов медицинского назначения // Медицина экстремальных ситуаций. – 2016. – № 2 (56). – С. 45–58.
12. Можина Н.В., Руденская Г.Н. Коллагенолитические ферменты патогенных микроорганизмов // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, №6. – С. 539–553.
13. Патент 2280076 РФ С12N9/48 С12N9/64 Ферментный препарат из гепатопанкреаса промысловых видов крабов и способ его получения: на изобретение / Артюков А.А., Мензорова Н.И., Козловская Э.П., Кофанова Н.Н., Козловский А.С., Рассказов В.А. (РФ) – № 2004135771/13, заявл. 06.12.04.; опубл. 20.07.2006.
14. Семенова С.А., Руденская Г.Н., Лютова Л.В., Никитина О.А. Выделение и свойства изоформысериновой коллагенолитической протеиназы камчатского краба *Paralithodescamtschatica* // Биохимия. – 2008. – Т. 73, вып. 10. – С. 1403–1413.
15. Патент РФ 2484811 МПК А61К 38/43 Ферментный ранозаживляющий препарат / Демина Н.С., Рототаев Д.А. (РФ) – №2011133921, заявл. 15.08.2011, опубл. 20.06.13.
16. Кульметьева М.А., Коротаева А.И., Белов А.А. Иммунизация протеолитического комплекса из гепатопанкреаса краба на хитозансодержащие целлюлозные носители в присутствии глицерина // Успехи в химии и химической технологии. – 2014. – Т. XXVIII. – № 5. – С. 30–32.
17. Патент РФ 2093166 МКИ6 А 61 К 35/39 Ранозаживляющее средство «Коллагеназа КК» широкого спектра действия / Козловская Э.П., Артюков А.А., Козловский А.С., Вожжова Е.И., Кофанова Н.Н., Еляков Г.Б. – №95122189/14. – заявл. 29.12.95, опубл. 20.10.97. – Бюл. №29.
18. Патент РФ 2268751 А61L15/38А61L15/32 Медицинская повязка, содержащая комплекс протеолитических ферментов, включая коллагенолитические протеазы из гепатопанкреаса краба / Белов А.А., Филатов В.Н., Белова Е.Н., Филатов Н.В. – №2003111997/15, заявл., 25.04.2003, опубл. 27.01.06. – Бюл. №3.
19. Патент РФ 2074709 А61К 9/06 Состав для лечения гнойно-трофических язв и пролежней / Исаев В.А., Лютова Л.В., Карабасова М.А., Руденская Г.Н., Купенко О.Г., Степанов В. М. – № 925054708, заявл. 10.07.1992, опубл. 10.03.1997.
20. Salamone M, Cuttitta A, Seidita G, Mazzola S, Bertuzzie F, Ricordi C, Ghersi G. Characterization of collagenolytic/ proteolytic marine enzymes // *Chemical engineering transactions*. – 2012. – Vol. 27, №1. – P. 1–6.

21. Daboor SM, Budge SM, Ghaly AE, Brooks S-L, Deepika D. Extraction and Purification of Collagenase Enzymes: A Critical Review // *Am. J. Biochem. & Biotech.* – 2010. – Vol. 6, №4. – P. 239–263.
22. Sivakumar P, Sampath P, Chandrakasan G. Collagenolytic metalloprotease (gelatinase) from the hepatopancreas of the marine crab, *Scylla serrata* // *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B.* – 1999. – Vol. 123. – P. 273–279.
23. Зинатуллин Р.М., Хатмуллина К.Р., Гизатуллин Т.Р., Катаев В.А. Пути повышения эффективности эпителизации трофических и длительно не заживающих ран // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2013. – Т. 8, №6. – С. 109–111.
24. Верниковский В.В., Степанова Э.Ф. Иммуобилизованные протеазы для очищения раневых поверхностей // *Российский химический журнал.* – 2010. – Т. LIV, №6. – С. 94–100.
25. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзалева О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 3–2. – С. 301–308.
26. Сахаров И.Ю., Литвин Ф.Е., Митькевич О.В. Гидролиз белков коллагенолитическими протеиназами камчатского краба // *Биоорганическая химия.* – 1994. – Т. 20, №2. – С. 190–195.
27. Payne W.G., Salas R.E., Ko F. Enzymatic debriding agents are safe in wounds with high bacterial bioburdens and stimulate healing // *Eplasty.* – 2008. – №8. – P. e17.
28. Riley Kathleen N, Herman Ira M. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo // *Journal of burns and wounds.* – 2005. – №4. – P. 112–124. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921413>. (Дата обращения: 01.03.2019)
29. Исаев В.Л., Лютова Л.В., Карабасова М.А. Купенко О.Г., Андреев Г.В., Руденская Г.Н. Ранозаживляющее действие мази с морикразой // *Вопросы медицинской химии.* – 1994. – Т. 40, № 3. – С. 46–48.
30. Иванкова Ю.О., Стапанова Э.Ф. Разработка мази репаративного действия с коллагеназой камчатского краба // *Успехи современного естествознания.* – 2014. – № 8. – С. 161–162.
31. Amitava Das, Soma Datta, Eric Roche, Scott Chaffee, Elizabeth Jose¹, Lei Shi, Komel Grover, Savita Khanna, Chandan K. Sen, Sashwati Roy Novel mechanisms of Collagenase Santyl ointment (CSO) in wound macrophage polarization and resolution of wound inflammation. – 2018. – №8. – P. 1696. DOI:10.1038/s41598-018-19879-w [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>(Дата обращения: 12.02.2019)
32. Waycaster C, Carter MJ, Gilligan AM, Mearns ES, Fife CE, Milne CT. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase ointment for chronic dermal ulcers. // *J Comp Eff Res.* – 2018. – Vol. 7, №2. – P. 149–165. doi: 10.2217/ceer-2017-0066. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>29076747 (Дата обращения: 12.02.2019)
33. Shi L, Carson D. Collagenase Santyl ointment: a selective agent for wound debridement // *J Wound Ostomy Continence Nurs* – 2009. – Vol. 36–S12–6. doi: 10.1097/WON.0b013e3181bfdd1a [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>19918145 (Дата обращения: 07.02.2019)
34. Pham CH, Collier ZJ, Fang M, Howell A, Gillenwater TJ. The role of collagenase ointment in acute burns: a systematic review and meta-analysis // *Wound Care.* – 2019. – Vol. 28, №1 (Sup 2). – P. S9–S15. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup2.S9. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>30767636 (Дата обращения: 01.03.2019)
35. Руденская Г.Н., Лютова Л.В., Карабасова М.А., Андреев Г.В., Исаев В.А., Брусков А.В., Баднина Е.И., Резникова А.Е., Агеева Л.В. Лечебное действие мази морикрол // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* – 2000. – Т. 41. № 6 – С. 414–416.
36. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Кулешов И.Ю., Сорокатый А.А., Шикунова А.Ю., Усмонов У.Д., Старичков И.Г. Воздушно-плазменные потоки в режиме коагуляции, по-терапии в комплексном лечении длительно незаживающих и хронических ран (язв) нижних конечностей // *Московский хирургический журнал.* – 2011. – №2 (18). – С. 9–13.
37. Карпова Т.Н., Матыцин В.О. Оценка эффективности применения средства «Ферменкол» в целях профилактики и коррекции рубцов // *Физиотерапевт.* – 2008. – №6. – С. 53–54.
38. Олейник Г.А., Григорьева Т.Г., Коркунда С.В., Цогоев А.А. Опыт использования препарата «Ферменкол» в профилактике и лечении патологических рубцов // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* – 2014. – Т. 15, №1. – С. 90.
39. Парамонов Б.А., Турковский И.И., Антонов С.Ф., Климова О.В., Семенов Д.П., Бондарев С.В. Разрушение избыточного внеклеточного матрикса как составляющая лечения патологических рубцов кожи (оценка in vitro) // *Вестник Эстетической Медицины.* – 2009. – Т. 8, №3. – С. 69–73.
40. Парамонов Б.А., Турковский И.И., Антонов С.Ф., Климова О.В., Семенов Д.П., Бондарев С.В. Ферментная терапия патологических рубцов кожи // *Вестник эстетической медицины.* – 2009. – Т. 8, №2. – С. 24–28.
41. Часнойть А.Ч., Жилинский Е.В., Серебряков А.Е., Тимошок Н.Ю. Оценка противорубцовой эффективности препарата Ферменкол. // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* – 2016. – №1(19). – С. 24–34.
42. Zhi Jiang Li, Sang Moo Kim The Application of the Starfish Hatching Enzyme for the Improvement of Scar and Keloid Based on the Fibroblast-Populated Collagen Lattice // *Applied Biochemistry and Biotechnology.* – 2014. – Vol. 173, №4, P. 989–1002.
43. Карпова Т.Н., Пономаренко Г.Н., Самцов А.В. Электро- и ультрафонофорез коллагеназы в коррекции рубцов кожи // *Вестник Рос. Военно-мед. академии.* – 2009. – №1. – С. 89–94.
44. Патент РФ 2220741А61L 15/38А61L 15/32 Способ лечения и профилактики развития келоидных и гипертрофических рубцов / Зинатуллин Р.М., Гильманов А.Ж., Хунафин С.Н., Симонова Э.С. – №2002105074/14; заявл. 26.02.2002, опубл. 10.01.2004. – Бюл. 1.
45. Шиманская И.Г., Волотовская А.В. Методы коррекции рубцовых изменений кожи у пациентов на фоне угревой болезни // *Медицинские новости.* – 2015. – №9. – С. 38–40.

46. Трунин Е.М., Кандалова И.Г., Нын И.В., Берестовая Л.К., Обрезкова А.В. Использование Коллализина для лечения гипертрофических рубцов после операций на щитовидной железе // Поликлиника – 2009. – №1. – С. 120–121.
47. Патент РФ 2114603 А61К 7/00А61К 9/06А61К 35/74Средство для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов / Замыслова Т.И., Каракосова Т.А., Степанова З.В. (РФ) – №96122994/14, заявл. 04.12.1996, опубл. 10.07.1998.
48. Стоник В.А. Морские природные. Соединения путь к новым лекарственным препаратам // Actanaturae – 2009. – №2. – С. 16–27.
49. Перцев И.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе // Фармация. – 1990. – Т. 39, №5. – С. 73–77.
50. Островидова Г.У., Макеев А.В. Направленное регулирование биологической активности многокомпонентных полимерных структур // Российский журн. приклад. химии. – 2002. – Т. 75, №9. – С. 1477–1480.
51. Омигов В.В., Маркович Н.А., Балахнин С.М., Малыгин Э.Г., Зиновьев В.В., Сандахчиев Л.С. Морфологическая оценка воздействия коллагеназы камчатского краба *Paralithodescambatschatica* на термический ожог в эксперименте // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 1996. – Т. 122, № 7. – С. 97–100.
52. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – М-во здравоохранения РФ. М., 2019. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 09.04.2019)
53. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. М., 2019. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch> (Дата обращения: 09.04.2019)
54. Ферменкол [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://fermenkol.ru/fermenkol>. (Дата обращения: 12.05.2019)
55. Пересадына С.К., Васин А.С. Применение фонофореза геля ферменкол в лечении рубцов постакне // Дерматология в России. – 2017. – Прил. 1. – 75–76.
56. Фисталь Н.Н. Оценка эффективности препарата «Карилайн Плюс» в лечении послеожоговых рубцов // Поликлиника. – 2012 – №4–1. – С. 118–119.
57. Распопова Е.А., Коротаяева А.И., Маленко О.Э., Белов А.А. Кинетика термоинактивации протеолитического комплекса из гепатопанкреаса краба, стабилизированного полисахаридными соединениями // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11 (ч. 4). – С. 656–661.
58. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи // Дерматология. Приложение к журналу CONSILIUM MEDICUM. – 2017. – №1. – С. 5–9.
59. Патент РФ 2462265 (13) С1 Способ трансдермального введения полипептидов в организм / Климова О.А. – №2011134828/15, 16.08.2011, заявл. 16.08.2011, опубл. 27.09.2012. – Бюл. № 27.
60. Иванкова Ю.О., Верниковский В.В., Степанова Э.Ф. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С. 478.
61. Астраханова М.М. Изучение реологических свойств и высвобождения из аэросилсодержащих мазевых основ // Фармация. – 1981. – Т. 29, №6. – С. 28–31.
62. Сысуйев Б.Б., Ахметов Н.М., Самошина Е.А., Залеских Д.С., Иванилова М.А., Самарская А.А., Барбарош О.С. Современные аспекты применения нанотехнологий при разработке лекарственных форм нового поколения // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – №3 (12). – С. 88–96.
63. Белов А.А., Белова Е.Н., Филатов В.Н. Текстильные материалы, содержащие хитозан и протеолитический комплекс из гепатопанкреаса краба, для медицинских целей // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, №1 – С. 61–67.
64. Распопова Е.А., Коротаяева А.И., Маленко О.Э., Белов А.А. Кинетика термоинактивации протеолитического комплекса из гепатопанкреаса краба, стабилизированного полисахаридными соединениями // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11 (ч. 4). – С. 656–661.
65. Шуршина А.С., Кулиш Е.И., Колесов С.В., Захаров В.П. Получение ферментсодержащих хитозановых пленок // Хим-фарм. журнал. – 2015 – Т. 49, № 3. – С. 43–45.
66. Веселов А.Э. Опыт использования раневых покрытий «Воскопран®», «Парапран®», «Воскосорб®», «Гелепран®» в комплексном лечении детей с ожоговой травмой // Медицинская сестра. – 2008. – №3. – С. 33.

АВТОРЫ

Майорова Алена Валентиновна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой эстетической медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID ID – 0000-0003-1764-0592. E-mail: 1263220@bsu.edu.ru

Сысуйев Борис Борисович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID – 0000-0002-9933-1808. E-mail: bsb500@yandex.ru.

Иванкова Юлия Олеговна – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава. ORCID ID: 0000-0003-1418-9011. E-mail: julia_iv@bk.ru.

Ханалиева Исита Адылмажитовна – ассистент кафедры эстетической медицины Факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID ID – 0000-0003-4226-1934. E-mail: medesta@yandex.ru