

УДК 616-001.17+591.169+57.084.5+57.086.8+57.089.64+577.112+615.281.9
DOI: 10.56871/RBR.2023.51.81.005

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ РЕДКОСШИТЫХ АКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ С ПРИРОДНЫМИ АНТИМИКРОБНЫМИ ПЕПТИДАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ КОЖИ

© Александр Владимирович Семиглазов¹, Евгений Владимирович Зиновьев^{1, 2},
Денис Валерьевич Костяков¹, Виталий Викторович Солошенко¹, Павел Константинович Крылов¹,
Олег Олегович Заворотный¹

¹ НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Александр Владимирович Семиглазов — сотрудник отдела термических поражений НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. E-mail: semya_09051992@mail.ru ORCID: 0000-0003-2022-1014

Для цитирования: Семиглазов А.В., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Солошенко В.В., Крылов П.К., Заворотный О.О. Экспериментальная оценка эффективности применения геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами при лечении пограничных ожогов кожи // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 1. С. 32–36. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.51.81.005>

Поступила: 09.11.2022

Одобрена: 15.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

Резюме. Применение природных антимикробных пептидов с высокой антибактериальной активностью в отношении большинства микроорганизмов, в том числе антибиотикорезистентных штаммов и полимикробных ассоциатов (биологические пленки), можно отнести к новым методам ведения больных с ожогами. В эксперимент включены 40 крыс массой 220–240 г, распределенных в 4 группы в зависимости от методики лечения: контроль (без лечения), влажно-высыхающие повязки с раствором антисептика (йодопирон), мазь «Левомеколь», гель редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами. Результаты оценивались на 4, 7, 14 и 28-е сутки. Гель редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами обладал наибольшей эффективностью: площадь экспериментальной раны к 28-м суткам сократилась с 200 см² до 0,3 ± 0,1 см² (в 12,6 раза меньше, чем в группе контроля), зона задержки роста *Staphylococcus aureus* 209P составила 34,9 мм (что лишь на 3,9 мм меньше, чем при использовании йодопирона), а частота инфекционных осложнений и летальности были снижены до 10 и 5% соответственно.

Ключевые слова: глубокие ожоги; репаративная регенерация; природные антимикробные пептиды; карбопол; редкосшитые акриловые полимеры.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF A GEL OF RARE-STITCHED ACRYLIC POLYMERS WITH NATURAL ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN THE TREATMENT OF BORDERLINE SKIN BURNS

© Alexander V. Semiglazov¹, Evgeniy V. Zinoviev^{1, 2}, Denis V. Kostyakov¹, Vitaly V. Soloshenko¹, Pavel K. Krylov¹,
Oleg O. Zavorotny¹

¹ Saint Petersburg institute of emergency care named after I.I. Dzhanelidze. Budapeshtskaya st. 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 192242

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Alexander V. Semiglazov — Surgeon of the Department of Thermal injuries Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. E-mail: semya_09051992@mail.ru ORCID: 0000-0003-2022-1014

For citation: Semiglazov AV, Zinoviev EV, Kostyakov DV, Soloshenko VV, Krylov PK, Zavorotny OO. Experimental evaluation of the effectiveness of the use of a gel of rare-stitched acrylic polymers with natural antimicrobial peptides in the treatment of borderline skin burns. Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(1):32-36. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.51.81.005>

Received: 09.11.2022

Revised: 15.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Abstract. The use of natural antimicrobial peptides with high antibacterial activity against most microorganisms, including antibiotic-resistant strains and polymicrobial associates (biological films), can be attributed to new methods of management of patients with burns. The experiment included 40 rats weighing 220–240 g, distributed into 4 groups depending on the treatment method: control (without treatment), wet-drying dressings with an antiseptic solution (iodopyron), “Levomekol” ointment, gel of rare acrylic polymers with natural antimicrobial peptides. The results were evaluated on the 4th, 7th, 14th and 28th days. The gel of rare-stitched acrylic polymers with natural antimicrobial peptides had the highest efficiency: the area of the experimental wound by the 28th day was reduced to $0.3 \pm 0.1 \text{ cm}^2$ (12.6 times less than in the control group), the growth retardation zone of *Staphylococcus aureus* 209P was 34.9 mm, which is only 3.9 mm less than when using iodopyron, and the frequency of infectious complications and mortality were minimal — 10 and 5%, respectively.

Key words: deep burns; reparative regeneration; natural antimicrobial peptides; carbopol; rare-sewn acrylic polymers.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день ожоги бытового или производственного характера являются одной из наиболее сложных проблем здравоохранения. По данным из доступных источников, в мире ежегодно регистрируется около 265 тыс. смертельных исходов ожоговой травмы [12]. В России ожоги занимают 6-е место (2,4%) в структуре травматизма, составляя 2,1 случая на 1 тыс. взрослого населения [2]. Согласно данным Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения, в 2014 г. от ожогов пострадало свыше 287 тыс. человек [7], 30% из них имели обширные поверхностные ожоги и/или глубокие поражения и нуждались в стационарном лечении [5].

Оказание помощи пострадавшим с ожогами кожи представляет собой сложный комплекс, который должен учитывать все особенности патофизиологических процессов, характерных для данного вида травм [3]. Имеющийся на сегодняшний день достаточно широкий спектр доступных специалистам ранозаживляющих средств зачастую не отвечает этим требованиям. Ежегодные статистические данные показывают, что эффективность стандартного лечения поверхностных и пограничных ожогов остается низкой. Это связано с ростом устойчивости микрофлоры ран к современным антибактериальным препаратам и, как следствие, сокращением доступных методик лечения обожженных [11].

Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование гидрогелей с природными антимикробными пептидами (ПАП). ПАП — гетерогенная популяция молекул, которая принимает активное участие в процессах врожденного и приобретенного иммунного ответа. Они обладают различными физическими, химическими и биологическими характеристиками, которые позволяют эффективно разрушать мембрану клеток, приводя к ее некробиозу [9]. Это осуществляется путем селективного накопления ПАП на поверхности микроорганизма с последующей его гибелью [1]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженном бактерицидном действии данной группы пептидов по сравнению с традиционными антибиотиками, а также их способности нейтрализовать токсичные продукты распада клеток, образующиеся при некрозе [10].

Несмотря на ограниченный объем знаний о механизмах действия ПАП и устойчивости различных микроорганизмов к ним, данные молекулы обладают большим потенциалом. Их комбинированное применение с гидрогелями, формирующими условия влажной среды в области раны, позволяют создать комплексный продукт, обеспечивающий оптимизацию течения раневого процесса [4]. Внедрение данных технологий в практическую деятельность хирургических стационаров, оказывающих помощь пациентам с ожогами кожи, позволит улучшить результаты лечения такой категории пострадавших.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментально оценить эффективность геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами при лечении пограничных ожогов кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проводилось в научно-исследовательской лаборатории экспериментальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. В эксперимент были включены 40 мелких лабораторных животных (крыс) обоего пола линии Wistar массой 220–240 г. В зависимости от используемого метода лечения животные были распределены в 4 равные группы: контроль (без лечения), влажно-высыхающие повязки с раствором антисептика (йодопирон), мазь левомеколь, гель редкосшитых акриловых полимеров с ПАП (кафедра биофармакологии и иммунологии Научно-исследовательского СПбГУ). Все манипуляции с животными осуществлялись в условиях общей анестезии (препарат Золетил 100) и соответствовали требованиям этических норм, утвержденных законодательными актами и международными конвенциями. Моделирование ожогов кожи выполняли по собственной оригинальной методике [8]. Общая площадь экспериментальной ожоговой раны составляла 16 cm^2 (10% поверхности тела крысы). Для контроля температуры поверхности кожи на депилированную кожу спины животного помещали датчик электротермопары мультиметра, которым определяли температуру кожи и металлической нагревательной пластины. Время экспозиции 10 с при температуре

на поверхности кожи 95–97 °С. Перевязки экспериментальных ожоговых ран выполняли каждый день. Для оценки эффективности использования ранозаживляющих препаратов ежедневно проводили оценку внешнего вида ран, отмечали характер отделяемого, наличие и вид грануляций, фиксировали сроки отторжения струпа и заживления ран. Влияние лекарственных средств на заживление ран оценивали при помощи планиметрического метода Л.Н. Поповой с определением площади раны и расчетом индекса заживления по формуле:

$$\frac{(S - S_n) \cdot 100}{S \cdot T}$$

где S — площадь раны при предыдущем измерении, мм²; S_n — площадь раны при данном измерении, мм²; T — интервал между измерениями, сут.

При нормальном течении раневого процесса скорость заживления раны достаточно стабильна и составляет в сутки в среднем около 4%. Замедление темпа заживления может свидетельствовать о развитии осложнений [6].

Отбор биоптатов для гистологического исследования осуществляли на 3-и, 13-е и 18-е сутки. Исследование антибактериальной активности осуществляли с использованием диско-диффузного метода на культуре *Staphylococcus aureus* 209P.

Полученные данные обрабатывали с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Для оценки достоверности полученных результатов использовался параметрический t -критерий Стьюдента. Альтернативная гипотеза принималась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной целью местного лечения ожогов является оптимизация течения репаративных процессов и, как следствие, снижение длительности восстановления целостности кожного покрова. Результаты планиметрического анализа динамики регенерации ожоговой раны представлены в таблице 1.

Согласно представленным в таблице 1 данным, на разработанной модели ожога наибольшую эффективность показала методика лечения, основанная на применении геля редкосшитых акриловых полимеров с ПАП. Данный метод позволил сократить площадь раны к 28-м суткам исследования до 0,3 см², что на 92,1% ($p < 0,01$) меньше по сравнению с группой контроля. Аналогичная тенденция отмечена и при оценке эффективности гидрогеля относительно традиционных методик ведения ожоговых ран. По сравнению с результатами применения влажно-высыхающих повязок с раствором антисептика (йодопирон) и мазию «Левомеколь» аппликация гидрогеля с ПАП позволила ускорить интенсивность репаративной регенерации на 86,9 ($p < 0,05$) и 81,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Для углубленной оценки процесса заживления экспериментальной ожоговой раны дополнительно проведен сравнительный анализ индекса заживления (рис. 1).

Установлено, что на протяжении всего периода лечения, за исключением 14-х суток, наибольшей эффективностью обладал

гель редкосшитых акриловых полимеров с ПАП. К исходу 2-й недели применения гидрогеля индекс заживления ран составил 3,5%/сут, что на 10,3 и 18,6% меньше по сравнению с результатами использования влажно-высыхающих повязок с раствором антисептика (йодопирон) и мази «Левомеколь». Максимальное значение данного показателя (5,6%/сут) среди всех наблюдений зафиксировано на 28-е сутки исследования в группе животных, лечение экспериментальных ожоговых ран которых осуществлялось путем аппликации гидрогеля с ПАП.

Таблица 1

Динамика заживления ожоговых ран в экспериментальных группах

Экспериментальная группа	Средняя площадь раны, см ² (M ± m)			
	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
Контроль (без лечения)	14 ± 1,9	8,3 ± 2,0	5,7 ± 1,6	3,8 ± 1,2
Влажно-высыхающие повязки	12,7 ± 1,9 ¹	5,7 ± 2,1 ¹	4,6 ± 2,2	2,3 ± 1,6 ¹
Мазь «Левомеколь»	12,1 ± 1,8 ¹	4,6 ± 1,7 ¹	3,6 ± 1,5 ¹	1,6 ± 0,9 ¹
Гидрогель с ПАП	11,8 ± 2,7 ¹	3,7 ± 1,0 ^{1,2}	1,5 ± 0,7 ^{1,2,3}	0,3 ± 0,3 ^{1,2,3}

Примечания. ¹ — различия с группой контроля значимы ($p < 0,05$); ² — различия с группой «Влажно-высыхающие повязки» значимы ($p < 0,05$); ³ — различия с группой «Мазь «Левомеколь»» значимы ($p < 0,05$).

Индекс заживления, %/сут

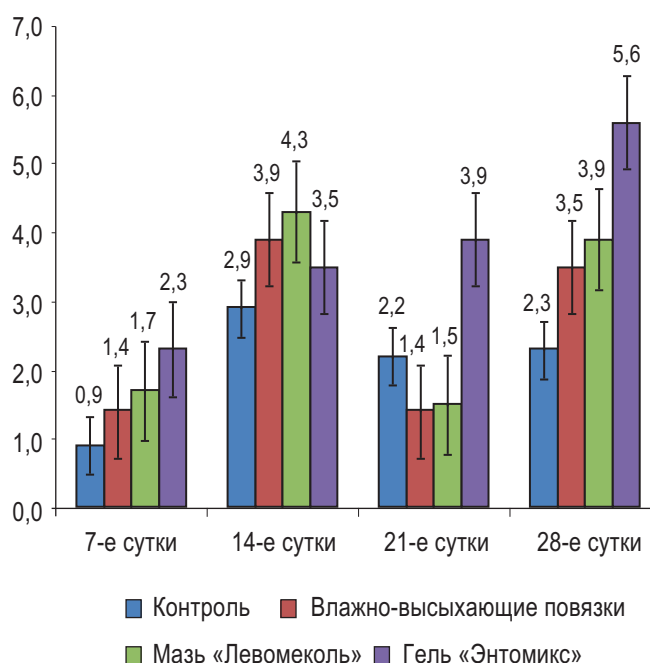


Рис. 1. Динамика индекса заживления с учетом выбранной тактики лечения экспериментальной раны

Известно, что ожоговые раны характеризуются высокой частотой инфекционных осложнений в результате контаминации патогенной микрофлорой. Это обуславливает необходимость обязательного включения местного антибактериального компонента в систему лечения такого вида травм. Результаты оценки эффективности бактерицидной активности геля редкосшитых акриловых полимеров с ПАП в отношении *Staphylococcus aureus* 209P приведены на рисунке 2.

Полученные результаты демонстрируют, что гель редкосшитых акриловых полимеров с ПАП менее эффективен в отношении *Staphylococcus aureus* 209P, чем йодосодержащие антисептические препараты (йодопирон) — 34,9 и 38,6 мм соответственно. Наименьший антибактериальный эффект продемонстрировала многокомпонентная мазь «Левомеколь» — 15,8 мм. Несмотря на менее выраженный бактерицидный эффект гидрогеля с ПАП относительно наиболее часто применяемого антисептического средства, последний не позволяет обеспечивать оптимальные условия течения раневого процесса на протяжении всего периода лечения, что обуславливает его низкий ранозаживляющий потенциал.

В ходе эксперимента была проведена оценка частоты инфекционных осложнений и показателей летальных исходов в экспериментальных группах (табл. 2).

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что в группе животных, лечение которых осуществлялось с применением геля редкосшитых акриловых полимеров с ПАП, частота инфекционных осложнений была минимальной — 10% (2 наблюдения) случаев. При этом отмечен один летальный исход. Менее эффективным оказалось использование влажно-высыхающих повязок и мази «Левомеколь». Гнойное воспаление при этом отмечено в 30 и 25% наблюдений соответственно. В контрольной группе (без лечения) частота осложнений течения раневого процесса составила 55%, показатель летальности — 20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение геля редкосшитых акриловых полимеров с ПАП (энтомикс) при лечении экспериментальных ожогов кожи позволило ускорить репаративную регенерацию в области дефекта мягких тканей на 86,9% ($p < 0,05$). При его использовании также отмечены минимальные частота инфекционных осложнений и летальность. Таким образом, гидрогель с комплексом ПАП позволяет не только эффективно защитить рану от бактериальной флоры, но и создать оптимальные условия для стимуляции репаративных свойств самого организма. Разработка алгоритма лечения пограничных ожогов кожи с использованием данного ранозаживляющего средства позволит улучшить результат лечения такой категории пострадавших.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Ширина задержки роста культуры, мм

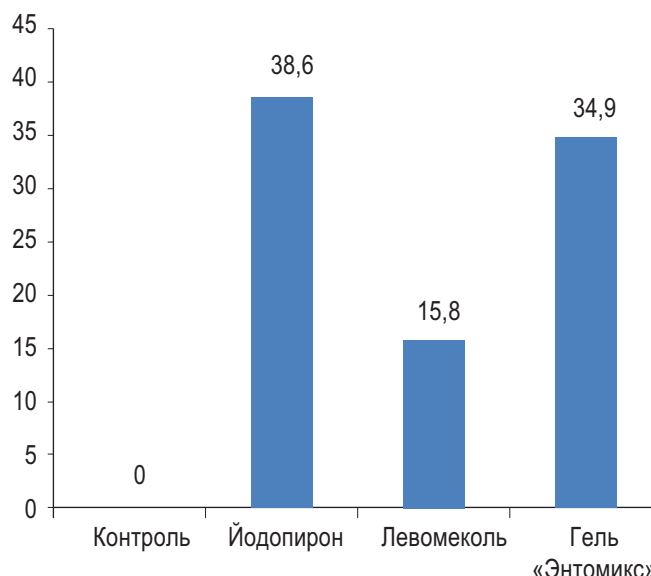


Рис. 2. Результаты сравнительной оценки антибактериальной активности исследуемых методик лечения в отношении *Staphylococcus aureus* 209P

Таблица 2

Частота инфекционных осложнений и летальность в экспериментальных группах

Экспериментальная группа	Частота инфекционных осложнений, %	Летальность, %
Контроль (без лечения)	55,0	20,0
Влажно-высыхающие повязки	30,0	10,0
Мазь «Левомеколь»	25,0	5,0
Гидрогель с ПАП	10,0	5,0

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Лекарственные средства, основанные на молекулярных структурах антимикробных пептидов, и терапевтические возможности при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта. Часть 1. Здоровье ребенка. 2017; 12: 925.
2. Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики. Социальные аспекты здоровья населения. 2010; 4(16). Доступен по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/234/30/> (дата обращения: 28.05.2021 г.).
3. Васильева А.Г., Дергунов А.В., Дергунов А.А. и др. Особенности регуляции нейроэндокринных и гуморальных процессов у пострадавших с обширными ожогами. Рос. биомед. исследований. 2018; 3(4): 8–12.
4. Костяков Д.В., Зиновьев Е.В., Крылов П.К. и др. Клиническая оценка гидрогелевого раневого покрытия с комплексом природных антимикробных пептидов ФЛИП 7 и аллантином при дермальных ожогах. Вестн. Национ. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. 2020; 15(3): 62–7.
5. Сони А.Г. и др. Ожоги. Учеб.-метод. пособие. Самара: Офорт; 2019.
6. Попова Л.Н. Как изменяются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1942.
7. Александрова Г.А. и др. Социально значимые заболевания населения России в 2014 г. М.; 2015.
8. Зиновьев Е.В. Способ моделирования ожогов кожи. Уд. на рац. предлож. № 14287/1 от 19.01.2016 г. СПб.: Воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова.
9. Хусин Х.Г. Антимикробные пептиды — потенциальная замена традиционным антибиотикам. Инфекция и иммунитет. 2018; 8(3): 295–308.
10. Харрис М., Мора-Монтес Х.М., Гоу Н.А. и др. Потеря маннозил-фосфата из белков клеточной стенки *Candida albicans* приводит к повышению устойчивости к ингибирующему действию катионного антимикробного пептида за счет снижения связывания пептида с поверхностью клетки. Микробиология. 2009; 155: 1058–70.
11. Шпичка А., Бутнару Д., Безруков Е.А. и др. Регенерация кожных тканей при ожоговой травме. Стволовые клетки. Клетка. Исследования и терапия. 2019; 10. Доступно по адресу: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-019-1203-3> (дата обращения 22.05.2020).
12. Ожоги Всемирной организации здравоохранения — информационный бюллетень. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> (дата обращения: 25.05.2021 г.).

REFERENCES

1. Abatur A.E. *Lekarstvennye sredstva, osnovannye na molekulyarnykh strukturakh antimikrobnnykh peptidov, i terapevticheskie vozmozhnosti pri*

lechenii infekcionnykh zabolevanij respiratornogo trakta [Medicines based on the molecular structures of antimicrobial peptides and therapeutic possibilities in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract]. *Chast' 1. Zdorov'e rebenka*. 2017; 12: 925. (in Russian).

2. Andreeva T.M. *Travmatizm v Rossijskoj Federacii na osnove dannykh statistiki* [Injuries in the Russian Federation based on statistical data]. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija*. 2010; 4(16). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/234/30/> (accessed 28.05.2021). (in Russian).
3. Vasil'eva A.G., Dergunov A.V., Dergunov A.A. *Osobennosti reguljacii nejroendokrinnnyh i gumoral'nyh processov u postradavshih s obshirnymi ozhogami* [Features of the regulation of neuroendocrine and humoral processes in victims with extensive burns]. *Ros. biomed. issledov.* 2018; 3(4): 8–12. (in Russian).
4. Kostjakov D.V., Zinov'ev E.V., Krylov P.K. *Klinicheskaja ocenka gidrogelevogo ranevogo pokrytija s kompleksom prirodnyh anti-mikrobnnykh peptidov FLIP 7 i allantoinom pri dermal'nyh ozhogah* [Clinical evaluation of hydrogel wound dressing with a complex of natural antimicrobial peptides FLIP 7 and allantoin in dermal burns]. *Vestn. Nacion. med.-hir. centra im. N.I.Pirogova*. 2020; 15(3): 62–7. (in Russian).
5. Soni A.G. i dr. *Ozhogi* [Burns]. *Ucheb.-metod. posobiye*. Samara: Ofort Publ.; 2019: 131. (in Russian).
6. Popova L.N. *Kak izmenjajutsja granicy vnov' obrazujushhegosja jepidermisa pri zazhivlenii ran* [How the boundaries of the newly formed epidermis change during wound healing]. PhD thesis. Moscow; 1942. (in Russian).
7. Aleksandrova G.A. *Social'no znachimye zabolevanija naselenija Rossii v 2014* [Socially significant diseases of the population of Russia in 2014]. Moscow; 2015. (in Russian).
8. Zinoviev E.V. *Sposob modelirovanija ozhogov kozhi* [Method for modeling skin burns]. *Ud. na rac. predlozh. № 14287/1 ot 19.01.2016 g.* Sankt-Peterburg: Voenn.-med. akad. im. S.M.Kirova. (in Russian).
9. Husin H.G. *Antimikrobnnye peptidy — potencial'naja zamena tradicionnykh antibiotikam* [Antimicrobial peptides — a potential replacement for traditional antibiotics]. *Infekcija i immunitet*. 2018; 8(3): 295–308. (in Russian).
10. Harris M., Mora-Montes H.M., Gou N.A. *Poterja manno-zilfosfata iz belkov kletочноj stenki Candida albicans privodit k povysheniju ustojchivosti k ingibirujushhemu dejstvu kationnogo antimikrobnogo peptida za schet snizhenija svyazyvanija peptida s poverhnost'ju kletki* [Loss of mannose phosphate from *Candida albicans* cell wall proteins leads to an increase in resistance to the inhibitory effect of a cationic antimicrobial peptide due to a decrease in peptide binding to the cell surface]. *Mikrobiologija*. 2009; 155: 1058–70. (in Russian).
11. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A. i dr. *Regeneracija kozhnykh tkanej pri ozhogovoj travme* [Regeneration of skin tissues in burn injury]. *Stvolovye kletki. Kletka. Issledovaniya i terapija*. 2019; 10. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-019-1203-3> (accessed 22.05.2020). (in Russian).
12. *Ozhogi Vsemirnoj organizacii zdavoohranenija — informacii-onnyj bjulleten'* [Burns of the World Health Organization — fact sheet]. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> (Accessed 25.05.2021). (in Russian).

