

УДК 616.5-001.17-082-07-089+57.085.1+616.5-003.93+591.169.2+612.085.1
DOI: 10.56871/RBR.2023.37.44.001

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ III СТЕПЕНИ ПЕПТИДОМ HLDF6 И НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА В ГЕЛЕ CARBOROL 2020 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

© Антон Сергеевич Шабунин¹, Евгений Владимирович Зиновьев², Сергей Валентинович Виссарионов¹, Марат Сергеевич Асадулаев¹, Александр Юрьевич Макаров¹, Андрей Михайлович Федюк¹, Тимофей Сергеевич Рыбинских¹, Полина Андреевна Першина², Денис Валерьевич Костяков², Александр Владимирович Семиглазов², Светлана Николаевна Пятакова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. 196603, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, 64–68

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

Контактная информация: Евгений Владимирович Зиновьев — д.м.н., профессор, руководитель отдела термических поражений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. E-mail: evz@list.ru ORCID ID: 0000-0002-2493-5498

Для цитирования: Шабунин А.С., Зиновьев Е.В., Виссарионов С.В., Асадулаев М.С., Макаров А.Ю., Федюк А.М., Рыбинских Т.С., Першина П.А., Костяков Д.В., Семиглазов А.В., Пятакова С.Н. Оценка эффективности лечения ожогов III степени пептидом HLDF6 и наночастицами серебра в геле Carborol 2020 в эксперименте *in vivo* // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 4–11.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.37.44.001>

Поступила: 15.06.2023

Одобрена: 05.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. Введение. На территории Российской Федерации ежегодно регистрируется от 250 до 280 тысяч пострадавших с глубокими термическими ожогами кожи, в каждом шестом случае травмированными являются несовершеннолетние пациенты. Летальность при термическом поражении составляет 7,2%, но при обширных глубоких ожогах может достигать значения 13–14%. Признанным стандартом лечения является раннее начало хирургического вмешательства у пациентов с глубокими термическими ожогами, что делает актуальным поиск ранозаживляющих средств, позволяющих сократить сроки стационарного лечения и снизить риски развития инфекционных осложнений. **Цель** — оценить эффективность гидрогеля Карбопола с введенными наночастицами серебра и пептида HLDF6 в лечении термических ожогов кожи III степени *in vivo*. **Материалы и методы.** Структура работы представлена экспериментальным исследованием. Работа выполнена на 50 самцах крыс линии Wistar, средней массой 230–250 г. Животные были разделены на 5 групп в зависимости от применяемой концентрации пептида HLDF6 в геле Carborol 2020. Для оценки эффективности применяли образцы гидрогеля Carborol ETD 2020 (0,5%), содержащие наносеребро 0,00015% и пептид HLDF6 с концентрациями 0%, 0,01%, 0,001%, 0,0001% и 0,00001%. В процессе работы применяли планиметрический метод оценки динамики заживления ран. Полученные данные подвергали статистическому анализу с применением U-параметра Манна–Уитни. **Результаты.** В ходе исследования установлено, что применение геля с содержанием 0,0001 и 0,00001% доз пептида HLDF6 демонстрирует активизацию процессов заживления на 14-е сутки на 45,8% и 31,7% соответственно ($p < 0,01$), а также снижает частоту развития гнойных осложнений на 62,5% ($p < 0,05$). Концентрация пептида 0,01% демонстрирует увеличение сроков лечения, а 0,001% — отсутствие достоверных различий относительно контрольной и экспериментальных групп исследования. **Заключение.** Применение малых доз пептида HLDF6 (объемной концентрацией в пределах 10^{-4} – $10^{-5}\%$) в составе гелевых препаратов при лечении глубоких термических ожогов кожи показывает высокую эффективность. Малые концентрации пептида HLDF6 позволяют существенно активизировать процессы ранозаживления и снизить частоту инфекционных осложнений.

Ключевые слова: ожог кожи; человеческий лейкозный фактор дифференцировки-6; наночастицы серебра; комбустиология; репаративная регенерация; экспериментальное исследование; травматология-ортопедия; восстановление кожного покрова.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF TREATMENT OF 3RD DEGREE BURNS WITH HLDF6 PEPTIDE AND SILVER NANOPARTICLES IN CARBOPOL 2020 GEL *IN VIVO* EXPERIMENT

© Anton S. Shabunin¹, Evgeniy V. Zinoviev², Sergey V. Vissarionov¹, Marat S. Asadulaev¹, Alexander Yu. Makarov¹, Andrey M. Fedyuk¹, Timofey S. Rybinskikh¹, Polina A. Pershina², Denis V. Kostyakov², Alexander V. Semiglazov², Svetlana N. Pyatakova²

¹ National Medical Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics named after G.I. Turner. Parkovaya st., 64–68, Saint Petersburg, Pushkin, Russian Federation, 196603

² Saint Petersburg institute of emergency care named after I.I. Dzhanelidze. Budapeshtskaya st., 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 192242

Contact information: Evgeniy V. Zinoviev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Thermal Injuries.

E-mail: evz@list.ru ORCID ID: 0000-0002-2493-5498

For citation: Shabunin AS, Zinoviev EV, Vissarionov SV, Asadulaev MS, Makarov AY, Fedyuk AM, Rybinskikh TS, Pershina PA, Kostyakov DV, Semiglazov AV, Pyatakova SN. Evaluation of the efficacy of treatment of 3rd degree burns with HLDF6 peptide and silver nanoparticles in Carbopol 2020 gel *in vivo* experiment // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 4-11. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.37.44.001>

Received: 15.06.2023

Revised: 05.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Introduction. Between 250 and 280 thousand victims of deep thermal burns of the skin are registered annually in the territory of the Russian Federation; in every 6 cases the victims are underage patients. The lethality rate in case of thermal trauma is 7.2%, but in case of extensive deep burns it reaches 13–14%. Early surgical treatment of patients with severe thermal burns is an accepted standard and therefore the search for wound healing agents reducing the period of treatment and the risk of infectious complications is essential. **Objective.** To evaluate the efficacy of carbopol hydrogel with injected silver nanoparticles and HLDF6 peptide in the treatment of thermal burns of grade III skin *in vivo*. **Materials and methods.** The structure of the work is represented by an experimental study. The work was performed on 50 male Wistar rats, with an average weight of 230–250 g. The animals were divided into 5 groups depending on the applied concentration of HLDF6 peptide in Carbopol 2020 gel. Carbopol ETD 2020 hydrogel samples (0.5%) containing 0,00015% nano-silver and HLDF6 peptide with concentrations of 0%, 0,01%, 0,001%, 0,0001% and 0,00001% were used to evaluate efficacy. A planimetric method was used to assess the dynamics of wound healing. The obtained data were subjected to statistical analysis using the Mann–Whitney U-parameter. **Results.** Application of 0,0001 and 0,00001% doses of the peptide HLDF6 demonstrated activation of the healing processes on the 14th day of the experiment by 45,8% and 31,7% correspondingly ($p < 0,01$), and also reduced the incidence of purulent complications by 62,5% ($p < 0,05$). The peptide concentration of 0,01% shows an increase in the duration of treatment, and 0,001%, no significant differences in comparison with the control and experimental groups. **Conclusion.** The use of low doses of the HLDF6 peptide (volume concentration in the range of 10^{-4} – 10^{-5} %) in gel preparations in the treatment of deep thermal burns of the skin shows high efficacy. Small concentrations of HLDF6 peptide allow significant activation of wound healing processes.

Key words: skin burn; human leukemia differentiation factor-6; silver nanoparticles; combustiology; reparative regeneration; experimental study; traumatology-orthopedics; skin repair.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение кожных покровов вследствие термических и химических ожогов остается важной и актуальной проблемой современной медицины, и, в частности, комбустиологии и травма-

тологии [1, 2]. На территории Российской Федерации ежегодно регистрируется от 250 до 280 тысяч пострадавших с глубокими термическими ожогами кожи, в каждом шестом случае травмированными являются несовершеннолетние пациенты [14]. Летальность при термическом поражении составляет 7,2%, но

при обширных глубоких ожогах может достигать значения 13–14% [1]. В рамках складывающейся социально-политической ситуации, сопряженной с возрастанием числа и масштаба вооруженных конфликтов [3], возможно предполагать увеличение количества разработок различных ранозаживляющих средств [21], удобных к применению как в условиях стационара, так и вне его [7]. Современная тактика лечения пациентов с ожоговыми поражениями является мультидисциплинарной задачей и проводится с учетом особенностей патогенеза ожоговой болезни и ее осложнений [11, 12, 17]. Благодаря прогрессу медицинской науки внедрены патогенетически обоснованные методики антибактериальной терапии [9], иммунокоррекции [8, 19, 20] и местного лечения раневых дефектов [18]. Принятый стандарт ранней некрэктомии при глубоких термических ожогах кожи делает необходимым поиск новых средств, позволяющих активизировать процессы заживления ран и сократить общие сроки их лечения [1, 13]. Как наиболее перспективные новые методики лечения поверхностных и глубоких ожоговых поражений можно выделить биотехнологические [10], в том числе клеточные продукты [24], комплексные тканеинженерные конструкции на основе биополимерных матриц [23], заселяемые алло- и аутогенными клеточными культурами [13].

Один из перспективных путей повышения эффективности лечения пациентов с обширными глубокими ожогами кожи предусматривает использование ростовых стимуляторов и факторов регенерации [4, 22], в частности эпидермального, фибробластического, тромбоцитарных, вазоэндотелиального факторов роста [15, 16]. Данный принцип верен и для разработки тканеинженерных конструкций [1, 13], где ростовые факторы и биоактивные молекулы вводятся в полимерный матрикс и на его поверхность [4, 12].

Одним из возможных к применению биологически активным веществом может выступить пептид — человеческий лейкозный фактор дифференцировки (ЧЛФД, HLDF) [2, 4], выделенный из культуральной среды клеток человеческого промиелоцитарного лейкоза HL-60 в 1994 году [5, 6]. Установлено, что субстанция HLDF вызывает дифференцировку клеток по гранулоцитарному пути [6]. В структуре данного фактора был обнаружен шестичленный фрагмент HLDF6, который обеспечивает способность полноразмерного фактора индуцировать дифференцировку и ингибировать пролиферацию клеток, в том числе HL-60 [4, 5]. HLDF6 также способен взаимодействовать с липидами клеточных мембран, потенцируя активность цитокинов, участвующих в пролиферации и дифференцировке клеток [2]. В одном из исследований было продемонстрировано, что HLDF6 также увеличивает активность окислительно-восстановительных процессов и повышает метаболическую активность макрофагов [4–6].

Для эффективной доставки и контроля локализации пептида HLDF6 на раневой поверхности предлагается использовать гидрогель редкосшитых акриловых полимеров (карбополов), в частности легко диспергируемый карбопол 2020 [2]. На их основе образуются стабильные гидрогели, которые термически и химически устойчивы. В работе было исследовано

применение геля с вводимыми различными концентрациями целевого пептида [2]. Несмотря на относительно высокую эффективность ранозаживления, выражавшуюся в улучшении планиметрических и гистологических показателей, отмечалось и достаточно высокое число гнойных осложнений в зоне раневого дефекта у всех исследуемых групп [2, 4]. В планируемом нами исследовании применяемые образцы были дополнительно модифицированы антибактериальными агентами, а именно нанодисперсным серебром, с целью создания у них антибактериальных свойств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность гидрогеля карбопола с введенными наночастицами серебра и пептида HLDF6 в лечении термических ожогов кожи III степени *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Структура работы представлена проспективным экспериментальным исследованием, выполнена на 50 самцах крыс линии Wistar, средней массой 230–250 г. Лабораторные животные были разделены на 5 групп, по 10 животных соответственно исследуемым образцам в каждой группе.

Образцы гидрогеля Carbopol ETD 2020 (0,5%), содержащие наносеребро концентрацией в них 0,00015% и пептид HLDF6 с концентрациями 0%, 0,01%, 0,001%, 0,0001% и 0,00001%, были получены восстановлением растворенного AgNO_3 в растворе гидрогеля Carbopol ETD 2020, содержащего пептид HLDF6, при температуре 70 °C. В качестве восстановителя использовалась глюкоза.

Описание проводимых манипуляций

В рамках проведенной работы был использован ингаляционный севофлурановый наркоз. Животное вводили в состояние наркоза путем помещения в специальную индукционную камеру с подачей паров севофлурана концентрацией 4%. В течение 5–10 минут развивалась фаза операционного наркоза. После извлечения животного из индукционной камеры анестезию поддерживали при помощи ингаляции паров севофлурана концентрацией 3%.

Для проведения моделирования дефекта животное фиксировали к операционному столу лигатурами. Подготовка операционного поля включала: депиляцию области спины и разметку квадрата в этой области размером 4х4 см. Площадь зоны вмешательства составляла 16 см². После подготовки операционное поле трехкратно обрабатывали спиртовым раствором антисептика. Далее датчиком электротермопары мультиметра Electroline (Китай) определяли температуру кожи и металлической пластины, нагреваемой через резистивный нагревательный элемент. Время экспозиции составляло 10 секунд при температуре на поверхности кожи 95–97 °C. В дальнейшем в асептических условиях осуществляли радикальную некрэктомию до фасции. Брюшным лезвием скаль-

пеля выполняли разрез глубиной 1,5–2 мм. Затем с использованием хирургического пинцета и изогнутых хирургических ножниц проводили сепарацию дермы с прилежащей к ней небольшой толщей подкожно-жировой клетчатки от собственной фасции спины. Крупные кровотокающие сосуды коагулировали при помощи коагулятора. Полученный дефект промывали 0,9% раствором натрия хлорида комнатной температуры, после чего накладывали кожно-мышечные швы для фиксации краев раны с целью сохранения площади поражения, а также предотвращения преждевременного закрытия раны за счет первичного натяжения, обусловленного анатомо-физиологическими особенностями строения кожи и подкожно-жировой клетчатки крыс. Подшивание осуществляли атравматическим шовным материалом Monocryl 3-0 (Bbraun). При подшивании использовали иглодержатель и хирургический пинцет. Наложение швов выполняли на расстоянии 1 см друг от друга.

После подшивания осуществляли обработку пораженного участка со стороны спины экспериментального животного целевым средством. На рану стандартно наносили 1 мл геля. Повторное нанесение геля выполняли на 7, 14 и 21-е сутки.

Содержание и вывод животных из эксперимента

Содержание экспериментальных животных проводили на базе вивария НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера и оно полностью соответствовало ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014.

В силу высоких требований к чистоте условий содержания, обусловленных наличием массивных повреждений кожных покровов, очистку, помывку и обработку дезинфицирующими растворами клеток экспериментальных животных проводили ежедневно.

Вывод животных из эксперимента осуществляли на 28-е сутки после хирургического вмешательства. Процедура вывода была разработана в соответствии с п. 6.11 ГОСТ 33215-2014 и Рекомендациями Европейской Комиссии по эвтаназии экспериментальных животных и представляла собой внутривенную инъекцию 1 мл раствора лидокаина, проводимую в состоянии глубокого наркоза, что приводило к моментальной остановке сердца.

Утилизацию лабораторных животных и отходов вивария проводили в рамках стандартных процедур утилизации отходов класса «Б».

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности предложенных методик лечения и общий внешний вид ран путем фотографирования проводили с частотой 1 раз каждые 7 суток. Визуальный осмотр ран проводили ежедневно, при этом фиксировали характер отделяемого экссудата, наличие и вид грануляций, сроки отторжения струпа и заживления раневых поверхностей. Площадь раны определяли при помощи планиметрического метода Л.Н. Поповой. Данный метод заключался в наложении специального пленочного материала на поверхность раны, обведении границ и последующем подсчете площади либо путем переноса на миллиметровую бумагу, либо при помощи технических средств.

Кроме того, вычисляли индекс заживления раны по следующей формуле (Фенчин К.И., 1979):

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

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

Данный индекс позволял количественно оценить динамику процесса заживления раны, основываясь на данных планиметрической оценки.

Оценку достоверности различий получаемых результатов проводили при помощи непараметрического анализа, а именно U-параметра Манна-Уитни, на основе которого и определялось значение параметра достоверности p . Данный метод использовался вследствие невозможности применения нормального распределения и распределения Стьюдента в силу малой численности групп, обусловленной требованиями ГОСТ ИСО 10993-2014 ч. 2 и этическими нормами.

Статистическая обработка данных и ее визуализация производилась при помощи программных пакетов MS Excel, OriginR 2016 и Wolfram Mathematica 11.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения экспериментальной работы выживаемость животных составила 100% во всех исследуемых группах. Количество гнойных осложнений на протяжении всего периода лечения составило 4 случая в группе контроля, 1 наблюдение в группе геля-носителя с добавкой наночастиц серебра. Существенных изменений в массе тела у подопытных животных на протяжении всего периода проведения эксперимента выявлено не было.

Результаты планиметрической оценки площади раневых поверхностей представлены в таблице 1.

Таблица 1

Медианные значения и межквартильные интервалы для полученных выборок

Группа	Значение	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
Гель + HLDF6 0,01%	Медиана, см ²	11,39	6,2	3,26	1,32
	IQR, см ²	4,59	3,59	2,97	2,17
Гель + HLDF6 0,001%	Медиана, см ²	9,36	3,46	1,93	1,33
	IQR, см ²	1,58	1,61	1,09	1,26
Гель + HLDF6 0,0001%	Медиана, см ²	9,86	3,16	1,68	0,92
	IQR, см ²	2,57	1,12	1,76	0,76
Гель + HLDF6 Пептид 0,00001%	Медиана, см ²	8,28	2,51	1,61	1,19
	IQR, см ²	1,41	1,33	1,03	0,89
Гель (без HLDF6)	Медиана, см ²	10,5	4,63	1,9	1,985
	IQR, см ²	3,075	3,12	1,48	1,49

На основании полученных результатов было установлено достоверное различие между группами целевых гелей (с присутствием пептида в диапазоне 0,001 и 0,0001%) на 14-е сутки в сравнении с группой контроля. Кроме того, в ходе исследования выявлено достоверное различие между группами с минимальным содержанием пептида (0,0001 и 0,00001%) и группой геля с содержанием 0,01% пептида на 14-е сутки ($p < 0,05$). Наилучший эффект лечения с позиций планиметрии показал гель с частицами серебра и содержанием пептида 0,00001%, как в сравнении с группой контроля, так и с иными гелями ($p < 0,05$).

Необходимо обратить внимание, что выявлен момент повышения эффективности геля при снижении концентрации пептида. В наибольшей мере эти изменения отмечались к 14-м суткам, составляя до 84,3% уменьшения площади раны за 14 суток в группе геля, содержащего 0,00001% пептида, против 58,7% у контрольной группы, 61,3% у группы геля с пептидом в содержании 0,01 и 78,4% у группы геля с пептидом в содержании 0,0001 и 0,0001% за тот же период ($p < 0,05$) (рис. 1).

Для двух групп с наименьшим содержанием пептида не было установлено существенных различий между собой, при этом обе группы демонстрировали значимое улучшение динамики заживления на 14-е сутки как при сопоставлении с

контрольной группой без добавления пептида, так и в группе с его максимальным содержанием.

Одновременно с этим необходимо отметить эффект увеличения площади раневой поверхности на 28-е сутки у группы с содержанием пептида 0,01%, что особенно отчетливо наблюдается на графике динамики индексов заживления (рис. 2).

На графике динамики индексов заживления также возможно выделить крайне высокие значения данного показателя для периода между 7-ми и 14-ми сутками для групп с наименьшим содержанием пептида. Одновременно с этим необходимо подчеркнуть, что группа с наибольшим содержанием пептида не только продемонстрировала наихудшие показатели индексов заживления среди всех исследуемых групп, но и имела пик только на 21-е сутки, в то время как иные группы с содержанием пептида демонстрировали данный пик на 14-е сутки исследования.

ВЫВОДЫ

1. Применение малых доз исследуемого пептида HLDF6 показало себя наиболее эффективно с позиций активизации процессов заживления на 14-е сутки. Гели, включавшие 0,0001 и 0,00001% исследуемого пептида, имели наиболее достоверные

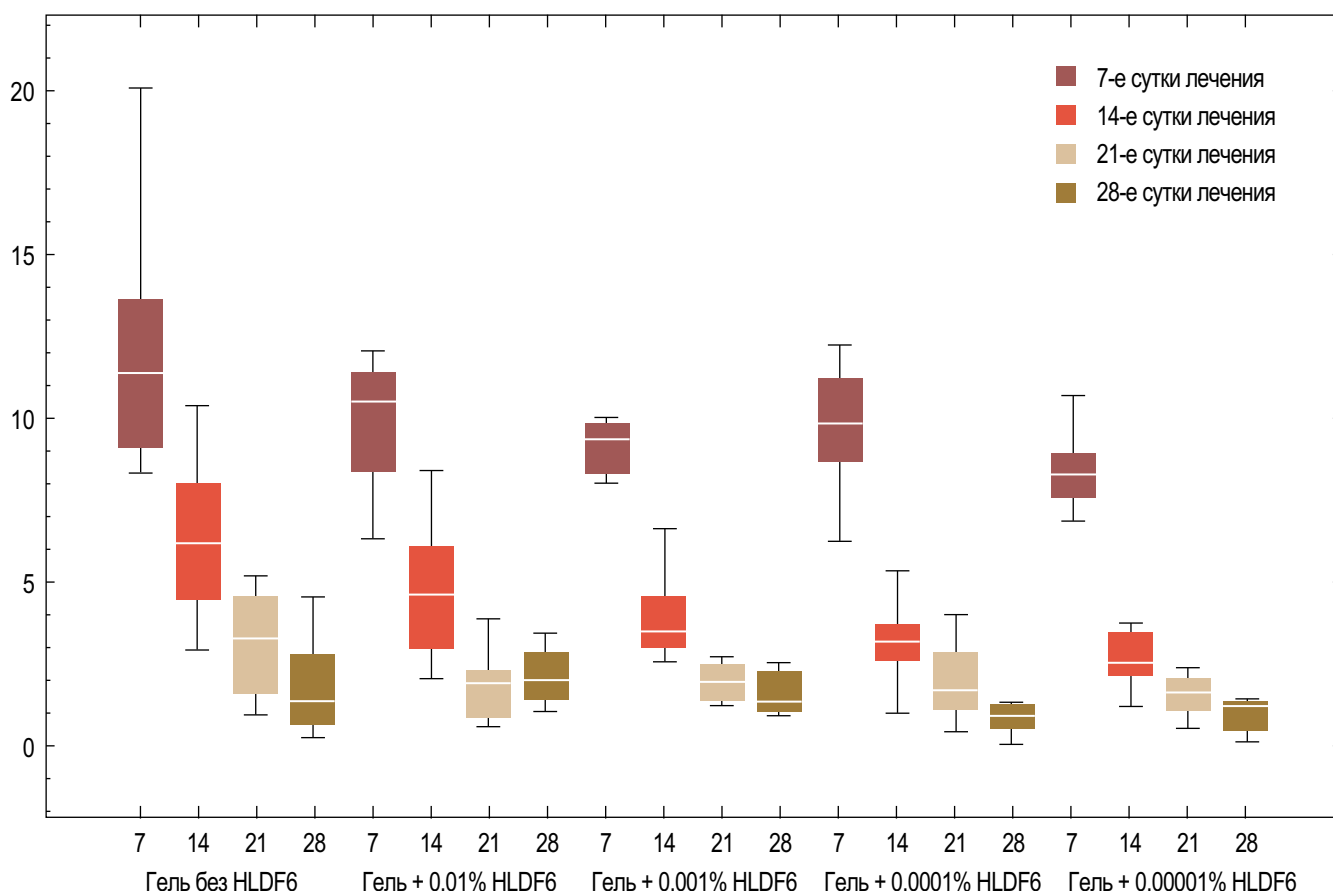


Рис. 1. Диаграмма сравнения площадей раневых поверхностей во всех исследуемых группах

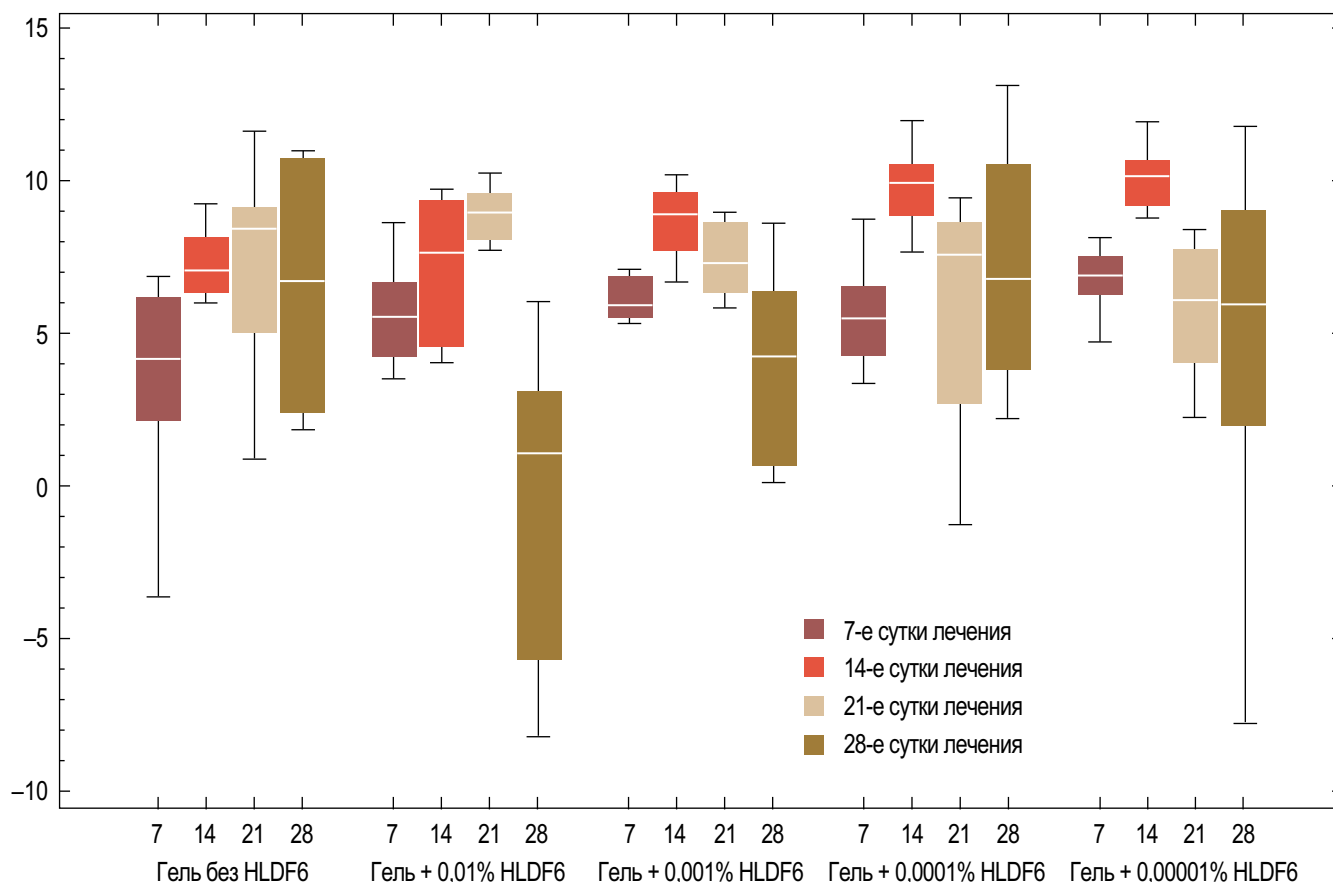


Рис. 2. График динамики индексов заживления в экспериментальных группах

($p < 0,05$ относительно группы контрольного геля без пептида) и ярко выраженные отличия на 14-е сутки лечения.

2. Применение геля с наибольшим содержанием пептида (0,01%) приводило к увеличению сроков лечения и существенному ухудшению финальных результатов проводимой терапии, что позволяет предположить высокую степень иммуногенности таких концентраций исследуемого пептида. Гель, содержащий 0,001% HLD6, не показал достоверных различий относительно как контрольной группы, так и относительно иных гелей с исследуемым веществом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования возможно утверждать о перспективности применения малых доз пептида HLD6 (объемной концентрацией в пределах 10^{-4} – $10^{-5}\%$) в составе гелевых препаратов при лечении полнотканевых раневых дефектов. Малые дозировки данного пептида позволяют существенно активизировать процессы заживления раны в раннем периоде и снизить частоту возникновения инфекционных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Шабунин А.С. — формулировка цели и разработка дизайна исследования, написание всех разделов

статьи, статистическая обработка полученных данных; Зиновьев Е.В. — этапное редактирование текста статьи; Виссарионов С.В. — финальное редактирование текста статьи; Асадулаев М.С. — написание раздела «Введение», этапное редактирование текста статьи; Макаров А.Ю. — проведение экспериментальных исследований, сбор и анализ полученных данных; Федюк А.М. — проведение экспериментальных исследований, изучение гистологических препаратов; Рыбинских Т.С., Костяков Д.В., Семиглазов А.В., Пятакова С.Н. — проведение экспериментальных исследований, анализ полученных данных; Першина П.А. — этапное редактирование текста статьи, перевод текста на английский язык.

Источник финансирования. Отсутствует.

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

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Shabunin A.S. — formulation of the goal and development of the design of the study, writing all sections of the article, statistical processing of the data obtained;

Zinoviev E.V. — stage editing of the text of the article; Vissarionov S.V. — final editing of the text of the article; Asadulaev M.S. — writing the "Introduction" section, step-by-step editing of the text of the article; Makarov A.Yu. — conducting experimental studies, collecting and analyzing the data obtained; Fedyuk A.M. — conducting experimental studies, studying histological preparations; Rybinskikh T.S., Kostyakov D.V., Semiglazov A.V., Pyatakov S.N. — conducting experimental studies, analysis of the obtained data; Pershina P.A. — step-by-step editing of the text of the article, translation of the text into English.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical review. The study was approved by the ethics committee of the National Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics named after N.N. G.I. Turner of the Ministry of Health of Russia.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев А.А. Комплексное лечение глубоких ожогов на основе применения хирургической некрэктомии и современных биотехнологических методов. *Анналы хирургии*. 2012; 6: 41–5.
- Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Арцимович И.В. и др. Экспериментальная оценка эффективности местного лечения ожогов кожи гидрогелем легкодиспергируемого карбопола 2020 с пептидом человеческого лейкозного фактора дифференцировки-6. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020; 3(63): 48–152.
- Копичев О.А., Николаев А.Е. Современные войны: анализ тенденций развития межгосударственного противоборства, классификация форм и способов борьбы, формирование признаков и критериев военного конфликта. Системы управления, связи и безопасности. 2021; 32(1): 1–32.
- Лавилава Т.О., Зиновьев Е.В., Ивахнюк Г.К. и др. Ранозаживляющие средства на основе карбополов. *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического Университета)*. 2013; 18(44): 47–52.
- Соснина А.В., Михайлова Е.С., Аутеншлюс А.И. и др. Классы и субклассы антител к фактору дифференцировки HLDF и пептидам гапонина, взаимосвязь их уровня с патогистологическими параметрами аденокарцином толстой кишки. *Иммунология*. 2012; 2: 92–3.
- Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д., Масычева В.И. и др. Влияние пептида HLDF-6 на пролиферативную активность спленоцитов в культуре клеток на фоне введения агонистов опиатных рецепторов. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 4: 55–9.
- Усков В.М., Усков М.В. Основные задачи службы медицины катастроф в условиях чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени. *Вестник Воронежского государственного технического университета*. 2010. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-sluzhby-meditsiny-katastrof-v-usloviyah-chrezvychaynyh-situatsiy-mirnogo-i-voennogo-vremeni> (дата обращения: 07.06.2023).
- Ali Y., Ali T. Nandrolone decanoate safely combats catabolism in burned patients: A new potential indication after recall. *Burns*. 2022; 48(1): 59–68.
- Bakadia B.M., Lamboni L., Abeer A.Q. Antibacterial silk sericin/poly (vinyl alcohol) hydrogel with antifungal property for potential infected large burn wound healing: Systemic evaluation. *Smart Mater. Med.* 2023; 4: 37–58.
- Behshood P., Rezaei M. A glimpse into the use of silver-nanoparticles as a promising treatment for burn wounds. *Burns*. 2023; 49(1): 241–3.
- Cao Y.L., Liu Z.C., Chen X.L. Efficacy of hydrosurgical excision combined with skin grafting in the treatment of deep partial-thickness and full-thickness burns: A two-year retrospective study. *Burns*. 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/362350344_Efficacy_of_hydrosurgical_excision_combined_with_skin_grafting_in_the_treatment_of_deep_partial-thickness_and_full-thickness_burns_a_two-year_retrospective_study (accessed 07.06.2023).
- Cenkey A., Hargitai E., Pakai E. et al. Effectiveness of four topical treatment methods in a rat model of superficial partial-thickness burn injury: the advantages of combining zinc-hyaluronan gel with silver foam dressing. *Injury*. 2022; 53(12): 3912–9.
- Dobrovolskaya I.P., Yudin V.E., Popryadukhin P.V., Lebedeva I.O. In vivo study of the nanofiber-based composite wound dressing intended for treatment of deep skin wounds. *J. Appl. Cosmetol.* 2016; 34(1): 1–8.
- Evdokimov V.I., Kourov A.S. Genesis of research on burn injury (analysis of domestic articles in 2005–2017). *Medico-Biological Socio-Psychological Issues Saf. Emerg. Situations*. 2019; 6(4): 108–20.
- Baassiri M., Dosh L., Haidar H. et al. Nerve growth factor and burn wound healing: Update of molecular interactions with skin cells. *Burns*. 2022. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417922002820?via%3Dihub> (accessed 07.06.2023).
- Gragani A., Tonarelli E., Chomiski V. et al. Fibroblast growth factor in the treatment of burns: A systematic review. *Burns*. 2022; 48(1): 104–10.
- Haik J., Segalivich M., Visentin D. et al. Comparison of stationary and dynamic fractional CO2 laser modalities of large burns treatment: Experimental laboratory model. *Burns*. 2021; 49(1): 162–8.
- Issler-Fisher A.C. The importance of biomechanics and the kinetic chains of human movement in the development and treatment of burn scars — A narrative review with illustrative cases. *Burns*. 2022; 49(3): 707–15.
- Keyloun J.W. Assessing Factor V Antigen and Degradation Products in Burn and Trauma Patients. *J. Surg. Res.* 2022; 274: 169–77.
- Muthukumar V., Dash S., Danish A. F. et al. Fibrin sealant for split-thickness skin graft fixation in burn wounds — An ancillary postulated role in scar modulation. *Wound Med.* 2020; 31: 00197.
- Ozturk S., Karagoz H. Experimental stem cell therapies on burn wound: Do source, dose, timing and method matter? *Burns*. 2015; 41(6): 1133–9.
- Sun T.C., Yan B.Y., Ning X.C. et al. Cool and hot chitosan/platelet-derived growth factor nanofibers for outdoor burns. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 218: 409–19.
- Sun T.C. Ice core-shell composite nanofibers with cooling, antibacterial and healing properties for outdoor burns. *J. Colloid Interface Sci.* 2023; 629: 206–16.



24. Zinovyev E.V. Experience of stem cell use in treatment of skin burns. *Pediatr.* 2018; 9(4): 12–27.

REFERENCES

- Alekseev A.A. Kompleksnoye lecheniye glubokikh ozhogov na osnove primeneniya khirurgicheskoy nekrektomii I sovremennykh biotekhnologicheskikh metodov. [Comprehensive treatment of deep burns based on the use of surgical necrectomy and modern biotechnological methods]. *Annaly khirurgii.* 2012; 6: 41–5. (in Russian).
- Zinoviev E.V., Tsygan V.N., Artsimovich I.V. i dr. Eksperimental'naya otsenka effektivnosti mestnogo lecheniya ozhogov kozhi gidrogelem legkodispergiyemogo karbopola 2020 s peptidom chelovecheskogo leykoznogo faktora differentsirovki-6. [Experimental evaluation of the effectiveness of local treatment of skin burns with easily dispersed carbopol 2020 hydrogel with human leukemic differentiation factor-6 peptide]. *Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2020; 3(63): 48–152. (in Russian).
- Kopichev O.A., Nikolaev A.E. Sovremennyye voyny: analiz tendentsiy razvitiya mezhdgosudarstvennogo protivoborstva, klassifikatsiya form i sposobov bor'by, formirovaniye priznakov I kriteriyev voynnogo konflikta. [Modern wars: analysis of trends in the development of interstate confrontation, classification of forms and methods of struggle, formation of signs and criteria of a military conflict]. *Sistemy upravleniya, svyazi i bezopasnosti.* 2021; 32(1): 1–32. (in Russian).
- Lagvilava T.O., Zinoviev E.V., Ivakhnyuk G.K. i dr. Ranozhivlyayushchiye sredstva na osnove karbopolov. [Wound healing agents based on carbopols]. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo Gosudarstvennogo Tekhnologicheskogo Instituta (Tekhnicheskogo Universiteta).* 2013; 18(44): 47–52. (in Russian).
- Sosnina A.V., Mikhailova E.S., Autenshlyus A.I. i dr. Klassy I subklassy antitel k faktoru dif-ferentsirovki HLDF I peptidam gaponina, vzaimosvyaz' ikh urovnya s patogistologicheskimi parametrami adenokartsinom tolstoy kishki. [Classes and subclasses of antibodies to the differentiation factor HLDF and gaponin peptides, the relationship of their level with pathohistological parameters of colon adenocarcinomas]. *Immunologiya.* 2012; 2: 92–3. (in Russian).
- Sysoeva G.M., Danilenko E.D., Masycheva V.I. i dr. Vliyaniye peptida HLDF-6 na proliferativnyuyu aktivnost' splenotsitov v kul'ture kletok na fone vvedeniya agonistov opiatnykh retseptorov. [The effect of HLDF-6 peptide on the proliferative activity of splenocytes in cell culture against the background of the administration of opiate receptor agonists]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 4: 55–9. (in Russian).
- Uskov V.M., Uskov M.V. Osnovnyye zadachi sluzhby meditsiny katastrof v usloviyakh chrezvychaynykh situatsiy mirnogo I voynnogo vremeni. [The main tasks of the disaster medicine service in emergency situations of peacetime and wartime]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta.* 2010. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-sluzhby-meditsiny-katastrof-v-usloviyah-chrezvychaynykh-situatsiy-mirnogo-i-voynnogo-vremeni> (accessed 06/07/2023). (in Russian).
- Ali Y., Ali T. Nandrolone decanoate safely combats catabolism in burned patients: A new potential indication after recall. *Burns.* 2022; 48(1): 59–68.
- Bakadia B.M., Lamboni L., Abeer A.Q. Antibacterial silk sericin/poly (vinyl alcohol) hydrogel with antifungal property for potential infected large burn wound healing: Systemic evaluation. *Smart Mater. Med.* 2023; 4: 37–58.
- Behshood P., Rezaei M. A glimpse into the use of silver-nanoparticles as a promising treatment for burn wounds *Burns.* 2023; 49(1): 241–3.
- Cao Y.L., Liu Z.C., Chen X.L. Efficacy of hydrosurgical excision combined with skin grafting in the treatment of deep partial-thickness and full-thickness burns: A two-year retrospective study. *Burns.* 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/362350344_Efficacy_of_hydrosurgical_excision_combined_with_skin_grafting_in_the_treatment_of_deep_partial-thickness_and_full-thickness_burns_a_two-year_retrospective_study (accessed 07.06.2023).
- Kenkey A., Hargitai E., Pakai E. et al. Effectiveness of four topical treatment methods in a rat model of superficial partial-thickness burn injury: the advantages of combining zinc-hyaluronan gel with silver foam dressing. *Injury.* 2022; 53(12): 3912–9.
- Dobrovolskaya I.P., Yudin V.E., Popryadukhin P.V., Lebedeva I.O. In vivo study of the nanofiber-based composite wound dressing intended for treatment of deep skin wounds. *J. Appl. Cosmetol.* 2016; 34(1): 1–8.
- Evdokimov V.I., Kourov A.S. Genesis of research on burn injury (analysis of domestic articles in 2005–2017). *Medico-Biological Socio-Psychological Issues Saf. Emerg. Situations.* 2019; 6(4): 108–20.
- Baassiri M., Dosh L., Haidar H. et al. Nerve growth factor and burn wound healing: Update of molecular interactions with skin cells. *Burns.* 2022. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417922002820?via%3Dihub> (accessed 07.06.2023).
- Gragnani A., Tonarelli E., Chomiski V. et al. Fibroblast growth factor in the treatment of burns: A systematic review. *Burns.* 2022; 48(1): 104–10.
- Haik J., Segalivich M., Visentin D. et al. Comparison of stationary and dynamic fractional CO2 laser modalities of large burns treatment: Experimental laboratory model. *Burns.* 2021; 49(1):162–8.
- Issler-Fisher A.C. The importance of biomechanics and the kinetic chains of human movement in the development and treatment of burn scars — A narrative review with illustrative cases. *Burns.* 2022; 49(3): 707–15.
- Keyloun J.W. Assessing Factor V Antigen and Degradation Products in Burn and Trauma Patients. *J. Surg. Res.* 2022; 274: 169–77.
- Muthukumar V., Dash S., Danish A. F. et al. Fibrin sealant for split-thickness skin graft fixation in burn wounds — An ancillary postulated role in scar modulation. *Wound Med.* 2020; 31: 00197.
- Ozturk S., Karagoz H. Experimental stem cell therapies on burn wound: Do source, dose, timing and method matter? *Burns.* 2015; 41(6): 1133–9.
- Sun T.C., Yan B.Y., Ning X.C. et al. Cool and hot chitosan/platelet-derived growth factor nanofibers for outdoors burns. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 218: 409–19.
- Sun T.C. Icy core-shell composite nanofibers with cooling, antibacterial and healing properties for outdoor burns. *J. Colloid Interface Sci.* 2023; 629: 206–16.
- Zinovyev E.V. Experience of stem cell use in treatment of skin burns. *Pediatr.* 2018; 9(4): 12–27.