

Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И.

## Влияние системного применения мелатонина на репарацию и гематологические показатели при экспериментальной термической травме

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Osikov M.V., Ageeva A.A., Ageev Yu.I.

### Influence of systemic application of melatonin on repair and hematological indicators in experimental thermal injury

#### Резюме

Распространенность термической травмы, высокий риск инфекционных и неинфекционных краткосрочных и долгосрочных осложнений, ограниченная эффективность применяемых терапевтических подходов являются предпосылкой для поиска и патогенетического обоснования новых средств терапии, среди которых внимание привлекает эндогенный регулятор гомеостаза с плейотропными свойствами мелатонин. Цель работы – исследовать показатели репарации и гематологические показатели при экспериментальной термической травме в условиях системного применения мелатонина. Работа выполнена на 125 крысах линии Wistar, ТТ IIIA степени и относительной площадью 3,5% моделировали погружением кожи в воду при 98-990С на 12 с. МТ применяли внутривентриально ежедневно в дозе 10 мг/кг в течение 5 суток. Площадь раны вычисляли методом цифровой планиметрии с расчетом скорости эпителизации. Количественный состав клеток крови, эритроцитарные индексы оценивали на гематологическом анализаторе. При экспериментальной термической травме на фоне прогрессивного от 5 к 20 суткам наблюдения уменьшения абсолютной и относительной площади раны, увеличения скорости ее эпителизации с максимальной выраженностью на 5 и 10 сутки в крови увеличивается количество лейкоцитов за счет нейтрофилов, моноцитов, базофилов, снижается количество лимфоцитов, увеличивается количество тромбоцитов, снижается количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, на 5, 10 и 20 сутки увеличивается коэффициент анизотропии эритроцитов. Применение мелатонина при термической травме приводит к сокращению абсолютной площади ожога на 5 и 20 сутки, увеличения скорости ее эпителизации и увеличению относительного снижения площади раны на 5, 10 и 20 сутки наблюдения, а также частичному восстановлению в крови количества лимфоцитов на 5 сутки, коэффициента анизотропии эритроцитов на 20 сутки

**Ключевые слова:** мелатонин, термическая травма, ожоги, репарация, гематологические показатели

**Для цитирования:** Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., Влияние системного применения мелатонина на репарацию и гематологические показатели при экспериментальной термической травме, Уральский медицинский журнал, №12 (195) 2020, с. 21 - 27, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.12

#### Summary

The prevalence of thermal injury, the high risk of infectious and non-infectious short-term and long-term complications, the limited effectiveness of the applied therapeutic approaches is a prerequisite for the search and pathogenetic substantiation of new therapies, among which the endogenous regulator of homeostasis with pleiotropic properties, melatonin, attracts attention. The aim of this work is to investigate the parameters of repair and hematological parameters in experimental thermal injury under the conditions of systemic melatonin application. The work was performed on 125 Wistar rats, thermal injury IIIA grade and a relative area of 3.5% was simulated by immersing the skin in water at 98-990C for 12 s. melatonin was used intraperitoneally daily at a dose of 10 mg / kg for 5 days. The wound area was calculated by digital planimetry with the calculation of the rate of epithelialization. The quantitative composition of blood cells, erythrocyte indices were assessed using a hematological analyzer. With experimental thermal injury against the background of a progressive observation from 5 to 20 days of observation of a decrease in the absolute and relative area of the wound, an increase in the rate of its epithelization with maximum severity

on days 5 and 10, the number of leukocytes in the blood increases due to neutrophils, monocytes, basophils, the number of lymphocytes decreases, platelets, the number of erythrocytes decreases, the concentration of hemoglobin, hematocrit, on days 5, 10 and 20, the coefficient of anisotropy of erythrocytes increases. The use of melatonin in thermal injury leads to a reduction in the absolute area of the burn on days 5 and 20, an increase in the rate of its epithelialization and an increase in the relative decrease in the area of the wound on days 5, 10 and 20 of observation, as well as partial restoration of the number of lymphocytes in the blood on day 5, the coefficient of anisotropy of erythrocytes for 20 days

**Key words:** melatonin, thermal injury, burns, repair, hematological parameters

**For citation:** Osikov M.V., Ageeva A.A., Ageev Yu.I., Influence of systemic application of melatonin on repair and hematological indicators in experimental thermal injury, Ural Medical Journal, No. 12 (195) 2020, p. 21 - 27, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.12

## Введение

По данным ВОЗ, ежегодно около 11 млн человек нуждаются в медицинской помощи после ожогов, многие из них имеют временное ограничение трудоспособности, в 2018 г. в мире от ожогов умерли более 200 тыс. человек [1]. На долю термической травмы (ТТ) приходится около 80% от всех ожогов. Наиболее частыми причинами ТТ являются горячая жидкость и пламя, у 2/3 больных площадь ожога составляет менее 10% поверхности тела, а преимущественный контингент больных – молодые мужчины, в детском возрасте половые различия отсутствуют [2]. Несмотря на значительные достижения в лечении ожогов, применение пересадки кожи, стволовых клеток и др. методов медленное заживление, присоединение инфекции и образование рубцов, в том числе патологических, составляют ключевые проблемы в комбустиологии, приводящие к удлинению сроков госпитализации, пожизненным физическим дефектам, снижению качества жизни и эмоциональным расстройствам [3]. Электролитный дисбаланс, инфекционные осложнения, сепсис, острое повреждение почек, полиорганная недостаточность и депрессия представляют основные осложнения, развивающиеся в ранние сроки после ТТ [4, 5]. До 70% всех осложнений после ТТ связаны с инфекцией – это, прежде всего, пневмония, инфекции мочевыводящих путей. Внимание привлекают долгосрочные неблагоприятные последствия ТТ: патологическое рубцевание, синдромы гиперметаболизма, SIRS, риск развития ИБС, заболеваний ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, тревоги и депрессии, синдрома хронической усталости, сахарного диабета, злокачественных новообразований и др. патологии [6, 7]. К долгосрочным последствиям относят и повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям спустя несколько месяцев после перенесенной ТТ, в частности бактериальной и вирусной пневмонии, гриппу и другим ОРВИ. По мнению комбустиологов, основными факторами снижения смертности от ТТ выступает детальное понимание патофизиологии ожогов, разработка на этой патогенетически обоснованных методов терапии и нутритивной поддержки [8, 9]. В этом отношении особое внимание привлекают эндогенные регуляторы гомеостаза [10, 11]. Ранее нами продемонстрированы плейотропные эффекты экзогенного мелатонина (МТ) при десинхронозе, в том числе в отношении количественного состава клеток крови [12, 13, 14]. Цель работы – исследовать показатели репарации и

гематологические показатели при экспериментальной ТТ в условиях системного применения МТ.

## Материалы и методы

Работа выполнена на 125 половозрелых крысах - самцах линии Wistar массой 240±20 г, находящихся на стандартном рационе в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию лабораторных животных, а также выводу их из эксперимента с последующей утилизацией [15, 16]. Заключение этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на проведение исследования (протокол № 10 от 15.11.2019). Животные были случайным образом разделены на 3 группы: группа 1 (n=33) – интактный контроль, группа 2 (n=67) – животные с ТТ и ежедневным наложением асептической повязки, группа 3 (n=58) – животные с ТТ, наложением асептической повязки и внутрибрюшинным ежедневным введением мелатонина (Италия) в дозе 10 мг/кг в течение 5 суток. Для моделирования ТТ IIIA степени и относительной площадью 3,5% межлопаточный участок кожи погружали в очищенную воду при 98-990С на 12 с. Глубину ожога верифицировали морфологическими методами. Для анестезии использовали препарат «Золетил-100» («Virbac SanteAnimale», Франция) в дозе 20 мг/кг. На 5 и 10 сутки от момента индукции ТТ в опытных группах 2 и 3 осуществлялся забор крови под наркозом после торакотомии пункцией сердца в области левого желудочка в вакуумные пробирки «Vacuette» («Greiner Bio-One», Австрия). Для вычисления площади раны через 24 ч, на 5, 10 и 20 сутки после ТТ методом цифровой планиметрии использовали фотокамеру «Nikon Coolpix S2800» (Китай) и пакет программ «Microsoft Office Visio» [17]. Скорость эпителизации (VS) рассчитывали по формуле:  $VS = S - S_n / t$ , где S - начальная площадь раны до лечения (в дальнейшем, площадь при предыдущем измерении);  $S_n$  — площадь при последующем измерении; t — число дней между измерениями [18]. Площадь раны в последующих измерениях определяли в %, принимая за 100% площадь до лечения, результат выражали в % / сутки. Гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе для ветеринарии, откалиброванном для крыс, «BC-2800Vet» («Mindray», Китай). Оценивали абсолютное количество лейкоцитов (WBC), ·10<sup>9</sup>/л; количество эритроцитов (RBC), ·10<sup>12</sup>/л; гемо-

глобин (HGB), г/л; гематокрит (HCT), %; средний объем эритроцита (MCV), фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл; ширина распределения эритроцитов (RDW), %; количество тромбоцитов (PLT), ·10<sup>9</sup>/л; тромбоцит (PCT), %; средний объем тромбоцита (MPV), фл; ширина распределения тромбоцитов (PDW), %. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, с дифференциацией базофилов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 19. Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q25 – Q75)», где Me – медиана, Q25, Q75 – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова).

## Результаты и обсуждение

Анализ показателей репарации при ТТ выявил, что в динамике наблюдений от 5 к 20 суткам уменьшается абсолютная и относительная площадь раневого дефекта, в связи с чем прогрессивно увеличивается скорость эпителизации раны и доля уменьшения ее площади (табл. 1). При оценке гематологических показателей при ТТ обнаружено, что на 5 сутки эксперимента в крови увеличивается общее количество лейкоцитов за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, базофилов, на этом фоне снижается количество лимфоцитов. Кроме этого, увеличивается количество тромбоцитов, снижается количество эритроцитов и увеличивается коэффициент анизотропии эритроцитов (таблицы 2, 3). На 10 сутки экспериментальной ТТ в крови увеличивается количество сегментоядерных нейтрофилов, базофилов, снижается количество лимфоцитов, общее количество лейкоцитов значимо не изменяется. Помимо этого, увеличивается количество тромбоцитов, снижается концентрация гемоглобина, гематокрит и увеличивается

коэффициент анизотропии эритроцитов. К 20 суткам ТТ количественный состав лейкоцитов в крови, количество тромбоцитов, эритроцитов значимо не отличаются от значений в группе интактных животных, зафиксировано снижение концентрации гемоглобина, концентрации гемоглобина в одном эритроците, увеличение коэффициента анизотропии эритроцитов, снижение среднего тромбоцитарного объема. В динамике экспериментальной ТТ количество в крови эритроцитов на 5 сутки меньше ( $p < 0,05$ ), чем на 10 и 20 сутки, на 10 сутки не отличается от значений на 20 сутки; количество тромбоцитов на 5 сутки выше ( $p < 0,05$ ), чем на 10 и 20 сутки, на 10 сутки выше ( $p < 0,05$ ), чем на 20 сутки; количество нейтрофилов на 20 сутки ниже ( $p < 0,05$ ), чем на 5 и 10 сутки, на 10 сутки ниже ( $p < 0,05$ ), чем на 5 сутки; количество лимфоцитов в крови на 20 сутки выше ( $p < 0,05$ ), чем на 5 и 10 сутки, на 10 сутки не отличается ( $p > 0,05$ ) от значений на 5 сутки; количество моноцитов в крови на 5 сутки выше ( $p < 0,05$ ), чем на 10 и 20 сутки. Таким образом, максимальное количество в крови тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов наблюдается на 5 сутки, минимальное количество эритроцитов – на 5 сутки, минимальное количество лимфоцитов – на 10 сутки ТТ.

Применение МТ при экспериментальной ТТ приводит к значимому сокращению площади ожоговой раны в абсолютных величинах на 5 и 20 сутки, в относительных – на 20 сутки (табл. 1). На 5, 10 и 20 сутки наблюдения увеличиваются скорость эпителизации раны и относительное уменьшение площади раны. Выявлено увеличение количества лимфоцитов в крови на 5 сутки ТТ, которое, однако, не достигает значений в группе интактных животных (таблица 2). Общее количество лейкоцитов, количество базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов в крови значимо не изменяется во все сроки наблюдения. При оценке показателей эритрона обнаружено снижение коэффициента анизотропии эритроцитов, при этом, показатель не достигает значений в группе интактных животных (таблица 3). Снижается средний тромбоцитарный объем на 5 и 20 сутки наблюдения.

Необходимо отметить, что, по мнению многих исследователей, крыса является приемлемым эксперимен-

Таблица 1. Влияние мелатонина на показатели репарации раны при ТТ (Me (Q25 - Q75))

Показатели	Группа 2 ТТ 5 сутки	Группа 2 ТТ 10 сутки	Группа 2 ТТ 20 сутки	Группа 3 ТТ+МТ 5 сутки	Группа 3 ТТ+МТ 10 сутки	Группа 3 ТТ+МТ 20 сутки
Площадь ожога, см <sup>2</sup>	11,66 (11,50-11,94)	9,48 (9,28-9,93)	7,59 (7,23-7,84)	10,92 (10,73-11,03) #	9,11 (8,53-9,50)	6,27 (6,18-6,42) #
Относительная площадь, %	3,34 (3,25-3,39)	3,17 (3,10-3,29)	2,99 (2,94-3,12)	3,43 (2,91-3,46)	3,10 (3,01-3,15)	2,54 (2,17-2,86) #
Скорость эпителизации, % / сутки	0,89 (0,86-0,89)	1,90 (1,88-1,95)	2,26 (2,14-2,55)	1,15 (1,04-1,22) #	2,90 (2,62-3,27) #	8,89 (7,80-9,90) #
Уменьшение площади раны, %	2,61 (2,59-2,64)	3,68 (3,53-4,23)	11,49 (11,43-11,64)	3,31 (3,17-3,58) #	9,48 (8,81-10,22) #	15,09 (13,39-16,87) #

Примечание: Здесь и в табл. 2 и 3 \* – значимые ( $p < 0,01$ ) различия с группой 1, # – с группой 2

Таблица 2. Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов в крови при ТТ (Ме (Q25-Q75))

Показатель, 10 <sup>9</sup> /л	Группа 1 Интактные	Группа 2 ТТ 5 суток	Группа 2 ТТ 10 суток	Группа 2 ТТ 20 суток	Группа 3 ТТ+МТ 5 суток	Группа 3 ТТ+МТ 10 суток	Группа 3 ТТ+МТ 20 суток
WBC	5,70 (4,00-6,70)	6,30 (5,10-8,50) *	5,50 (4,30-7,20)	4,60 (4,30-6,20)	6,70 (6,40-7,30) *	5,40 (4,90-6,00)	5,70 (4,30-5,90)
БФ	0	0 (0-0,32) *	0 (0-0,10) *	0	0 (0-0,06) *	0 (0-0,05)	0
ЭФ	0,22 (0,04-0,39)	0,15 (0,05-0,25)	0,22 (0,09-0,30)	0,16 (0,06-0,17)	0,12 (0,06-0,24)	0,12 (0,09-0,23)	0,12 (0,06-0,12)
ПЯН	0 (0-0,04)	0,21 (0-0,58) *	0,04 (0-0,29)	0	0,27 (0,10-0,32) *	0 (0,04-0,05)	0,04 (0-0,06)
СЯН	1,65 (1,09-1,88)	2,78 (2,05-4,55) *	2,48 (1,31-3,65) *	2,05 (1,27-2,94)	2,92 (2,52-3,32) *	2,59 (2,34-2,90) *	1,99 (1,89-2,56)
НФ	1,70 (1,09-1,88)	2,98 (2,43-5,39) *	2,58 (1,31-3,88) *	2,05 (1,27-2,94)	3,15 (2,77-3,57) *	2,59 (2,35-2,93) *	2,02 (1,94-2,71)
ЛЦ	3,40 (2,32-3,77)	2,49 (2,00-2,86) *	2,27 (2,00-3,69) *	2,79 (2,05-3,92)	2,71 (2,51-2,96) *	2,11 (1,91-2,34) *	2,69 (2,26-2,94)
МЦ	0,28 (0,21-0,41)	0,70 (0,29-0,83) *	0,33 (0,22-0,60)	0,22 (0,17-0,29)	0,67 (0,53-0,76) *	0,54 (0,34-0,54) *	0,35 (0,24-0,57)

Примечание: БФ – базофилы, ЭФ – эозинофилы, ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы, СЯН – сегментоядерные нейтрофилы, НФ – нейтрофилы, ЛЦ – лимфоциты, МЦ – моноциты

Таблица 3. Влияние мелатонина на гематологические показатели при ТТ (Ме (Q25-Q75))

Показатель	Группа 1 Интактные	Группа 2 ТТ 5 суток	Группа 2 ТТ 10 суток	Группа 2 ТТ 20 суток	Группа 3 ТТ+М 5 суток	Группа 3 ТТ+М 10 суток	Группа 3 ТТ+М 20 суток
RBC, 10 <sup>12</sup> /л	9,46 (9,09-10,01)	8,58 (8,23-9,46) *	9,23 (9,03-9,86)	9,09 (8,70-9,59)	8,26 (7,63-9,45) *	9,44 (9,31-9,59)	8,89 (8,62-9,18) *
HGB, г/л	156,00 (150,0-166,0)	152,0 (148,0-159,0)	151,0 (150,0-153,0) *	146,0 (143,0-150,0) *	150,0 (141,0-156,0) *	151,0 (150,0-154,0)	146,0 (144,0-148,0) *
HCT, %	58,30 (54,90-61,90)	55,0 (51,60-59,60)	55,10 (53,80-55,80) *	56,6 (55,50-58,10)	55,0 (51,6-60,1)	53,90 (53,4-56,3) *	56,10 (55,40-56,60)
MCV, фл	60,80 (59,70-62,40)	61,29 (60,50-62,30)	59,00 (56,70-60,50)	62,60 (61,70-64,00)	65,26 (61,99-68,75) *	57,34 (55,34-60,36) *	64,00 (61,18-64,86) *
MCH, пг	16,50 (16,10-16,90)	17,30 (16,07-19,07)	16,30 (15,60-16,70)	16,00 (15,80-16,60)	17,06 (16,28-19,01) *	16,00 (15,65-16,79)	16,45 (15,99-16,76)
MCHC, г/дл	272,00 (266,0-276,0)	275,00 (254,93-299,81)	274,0 (271,0-278,0)	259,0 (257,0-262,0) *	265,63 (261,95-272,73)	277,09 (269,44-283,39)	258,83 (256,68-263,54) *
RDW, %	10,00 (9,40-11,30)	13,0 (10,00-14,20) *	11,70 (10,80-12,70) *	14,70 (13,70-14,80) *	13,70 (12,35-14,90) *	12,50 (11,10-13,70) *	13,30 (13,20-13,70) * #
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	1108,5 (874,5-1375,0)	1633,0 (1537,0-2225,0) *	1358,50 (1115,0-1570,0) *	916,0 (846-1122,0)	1759,0 (1178,5-2403,5) *	1279,0 (1209,0-1523,0) *	1035,0 (870,0-1110,0)
MPV, фл	6,45 (6,05-6,70)	7,10 (6,80-7,40)	6,10 (5,70-6,20)	5,95 (5,70-6,10) *	5,90 (5,55-6,10) * #	6,00 (5,60-6,40) *	5,20 (5,20-5,30) * #
PDW, %	16,00 (15,80-16,25)	16,30 (16,00-16,50)	15,80 (15,70-15,80)	15,85 (15,70-16,00)	16,05 (15,90-16,35)	16,00 (15,90-16,10)	15,75 (15,70-15,80)

тальным объектом для моделирования ТТ и во многом превосходит других животных, особенно в отношении системных изменений гомеостаза, а модель ТТ с использованием горячей воды является наиболее часто используемой, кроме того, ожоги от горячих жидкостей – это основная причина ТТ у детей и пожилых людей [19, 20,

21, 22]. Полагаем, что обнаруженные нами изменения гематологических показателей при экспериментальной ТТ являются отражением на термическую альтерацию тканей и развитие воспалительного процесса в коже. В ответ на термическое повреждение в очаге ТТ высвобождаются медиаторы воспаления (в т.ч., провоспалитель-

ные цитокины, продукты каскада арахидновой кислоты, катехоламины и др.), которые стимулируют миелоидный росток костного мозга, включая КОЕ-ГММЭ, вызывают демаргинацию пристеночного пула нейтрофилов и связаны с увеличением количества нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов в крови, инфильтрацией очага нейтрофилами и моноцитами. Лимфоцитопения при ТТ регистрируется уже через 48 ч и сохраняется до 4 недель, преимущественно обусловлена эффектами ТНФ-альфа, опосредованными белком TIRE-2 (входит в семейство белков, индуцированных ТНФ-альфа) и повышением активности каспазы-3, -8, -9, цитохрома с, снижением мембранного потенциала митохондрий, что инициирует гибель клеток путем апоптоза [23]. Несмотря на стимуляцию миелоидного ростка костного мозга, в т.ч. предшественников эритроцитов, при ТТ наблюдаются признаки анемии, снижения эритроцитов и гемоглобина, что связывают с ингибирующими эффектами ТНФ-альфа на эритропоэз, антагонизмом ТНФ-альфа и эритропоэтина. Интересен факт увеличения при ТТ анизотропии эритроцитов, который рассматривается как прогностический фактор неблагоприятного исхода при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, СД и др. патологии в связи с изменением гемореологии, эндотелиальной функции, межклеточной кооперации в крови [24, 25]. Ускорение репаративных процессов в очаге ТТ в условиях применения МТ может быть обусловлено прямыми и опосредованными эффектами. Рецепторы МТ обнаружены в кератиноцитах и фибробластах кожи, клетках волосяного фолликула, в экринных железах, сосудах кожи, меланоцитах [26]. В условиях *in vitro* МТ оказывает защитное действие на клетки кожи, поврежденные ультрафиолетом, за счет регуляции редокс-статуса и биоэнергетического гомеостаза, активации репарации ДНК, NRF2-зависимых путей [27, 28]. Противовоспалительное действие МТ связывают с ограничением NF-κB-зависимых путей, ингибацией

экспрессии провоспалительных факторов iNOS, ЦОГ-2, ТНФ-альфа и др. [29, 30].

## Выводы

1. При экспериментальной ТТ на фоне прогрессивного от 5 к 20 суткам наблюдения

уменьшения абсолютной и относительной площади раны, увеличения скорости ее эпителизации с максимальной выраженностью на 5 и 10 сутки в крови увеличивается количество лейкоцитов за счет нейтрофилов, моноцитов, базофилов, снижается количество лимфоцитов, увеличивается количество тромбоцитов, снижается количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, на 5, 10 и 20 сутки увеличивается коэффициент анизотропии эритроцитов.

2. Применение МТ при ТТ приводит к сокращению абсолютной площади ожога на 5

и 20 сутки, увеличения скорости ее эпителизации и увеличению относительного снижения площади раны на 5, 10 и 20 сутки наблюдения, а также частичному восстановлению в крови количества лимфоцитов на 5 сутки, коэффициента анизотропии эритроцитов на 20 сутки. ■

**Осиков М.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, начальник отдела научной и инновационной работы, в.н.с. НОЦ «Проблемы фундаментальной медицины» ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, руководитель научного отдела ГБУЗ ЧОКБ; **Агеева А.А., Агеев Ю.И.**, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск. Автор, ответственный за переписку: Осиков Михаил Владимирович, [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru)

## Литература:

1. WHO Fact Sheet [Internet]. Burns [cited 2018 Mar 6]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>.
2. Li H, Yao Z, Tan J et al. Epidemiology and outcome analysis of 6325 burn patients: a five-year retrospective study in a major burn center in Southwest China. *International Journal of Scientific Reports*. 2017;7:46066. doi: 10.1038/srep46066.
3. Wang Y, Beekman J, Hew J et al. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;123:3–17. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018.
4. Folkestad T, Brurberg KG, Nordhuus KM et al. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):2. doi: 10.1186/s13054-019-2710-4.
5. Munoz B, Suarez-Sanchez R, Hernandez-Hernandez O et al. From traditional biochemical signals to molecular markers for detection of sepsis after burn injuries. *Burns*. 2019;45:16–31. DOI:10.1016/j.burns.2018.04.016
6. Barrett LW, Fear VS, Waithman JC et al. Understanding acute burn injury as a chronic disease. *Burns Trauma*. 2019;7:23. doi: 10.1186/s41038-019-0163-2
7. Duke JM, Randall SM, Fear MW, Boyd JH, Rea S, Wood FM. Burn induced nervous system morbidity among burn and non-burn trauma patients compared with non-injured people. *Burns*. 2019;45(5):1041-1050. DOI:10.1016/j.burns.2018.06.006
8. Saavedra PA, deBrito ES, Areda CA et al. Burns in the Brazilian Unified Health System: a review of hospitalization from 2008 to 2017. *International journal of burns and trauma*. 2019;9(5):88-98.
9. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA et al. Recent Trends in Burn Epidemiology Worldwide: A Systematic Review *Burns*. 2017;43(2):249–257. DOI: 10.1016/j.burns.2016.08.013

10. Осиков М.В. Влияние альфа1-кислого гликопротеина на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 144. № 7. С. 29-31. [Osikov MV. Vliyaniye alfa1-kislogo glikoproteina na processy svobodnoradikal'nogo okisleniya pri eksperimental'noj pechenochnoj nedostatochnosti. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;144(7): 29-31. (In Russ)].
11. Осиков М.В., Макаров Е.В., Кривохижина Л.В. Гемостазиологические эффекты  $\alpha$ -кислого гликопротеина при экспериментальном септическом перитоните. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 144. № 8. С. 143-145. [Osikov MV, Makarov EV, Krivohizhina LV. Gemostaziologicheskie efekty  $\alpha$ -kislogo glikoproteina pri eksperimental'nom septicheskom peritonite. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;144(8):143-145. (In Russ)]
12. Осиков М.В., Огнева О.И., Листик Е.В. Иммунотропные эффекты мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения. *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке*. 2014. Т. 16. № 4. С. 66-67. [Osikov MV, Ogneva OI, Listik EV. Immune effects of melatonin in experimental desynchronosis under fluorescent lighting conditions. *Health and education in the 21st century*. 2014;16(4):66-67. (In Russ)]
13. Осиков М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И. Механизм влияния мелатонина на иммунный статус при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17. № 6. С. 517-524. [Osikov MV, Gizinger OA, Ogneva OI. Mechanisms of melatonin effects upon immune state in experimental desynchronoses produced under the led illumination conditions. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(6):517-524. (In Russ.)]
14. Гизингер О.А., Осиков М.В., Огнева О.И. Роль мелатонина в устранении иммунных нарушений при экспериментальном десинхронозе. *Врач*. 2014. № 12. С. 73-76. [Gizinger OA, Osikov MV, Ogneva OI. Role of melatonin in correcting immune disorders in experimental desynchronosis under led lighting. *Vrach*. 2014;12:73-76. (In Russ.)]
15. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. – Санкт-Петербург, 2012. – Текст: электронный // Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова [сайт]. – [http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir\\_2010\\_63\\_Rus-LASA.pdf](http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir_2010_63_Rus-LASA.pdf) (дата обращения: 24.04.2020). [Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. - St. Petersburg, 2012. - Text: electronic // Faculty of Biology, Moscow State University. M.V. Lomonosov [site]. - [http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir\\_2010\\_63\\_Rus-LASA.pdf](http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir_2010_63_Rus-LASA.pdf) (date accessed: 24.04.2020). (In Russ.)]
16. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Текст: электронный. – Страсбург, 1986 // Council of Europe [сайт]. – URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a6a8> (дата обращения 13.04.20). [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. - Text: electronic. - Strasbourg, 1986 // Council of Europe [site]. - URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a6a8> (date of access 13.04.20). (In Russ.)]
17. Joseph A. Molnaruse of Standardized, Quantitative Digital Photography in a multicenterweb-based Study / A. Joseph, W. K. Lew, D. A. Rapp [et al.] // *Published January*. – 2009. – № 12. – P. 19-26.
18. Васютков, В.Я. Трофические язвы стопы и голени. М.: Медицина; 1993. 160 с. [Vasyutkov, V.Ya. Trophic ulcers of the foot and lower leg. Moscow: Meditsina; 1993. (in Russ.)]
19. Alharthy N, Al Mutairi M, Al Queflie S. Pattern of burns identified in the Pediatrics Emergency Department at King Abdul-Aziz Medical City: Riyadh. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. 2016;7(1):16-21. DOI:10.4103/0976-9668.175019
20. Xu S, Fan Y, Wu T, Xu P. Expression levels and significance of miR-184 and miR-126 in burned rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18(1):483-488. DOI:10.3892/etm.2019.7578
21. Davenport L, Dobson G, Letson H. A new model for standardising and treating thermal injury in the rat. *MethodsX*. 2019; 6:2021-2027. DOI: 10.1016/j.mex.2019.09.006
22. Tobalem M, Wettstein R, Tschanz E. et al. The burn comb model revisited. *Burns*. 2019; S0305-4179(19)30362-6. doi: 10.1016/j.burns.2019.09.011.
23. Huang H, Cui Y, Tian Z. et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Protein 8-like 2 Downregulation Reduces CD4<sup>+</sup> T Lymphocyte Apoptosis in Mice with Thermal Injury. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25: 7547-7556. DOI: 10.12659/MSM.917229
24. Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Скородумова Е. А., Скородумова Е. Г., Федоров А. Н. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т.22. № 12. С.26-30 DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-26-30 [Kostenko VA, Sitnikova MYu, Skorodumova EA, Skorodumova EG, Fedorov AN. Predictive value of erythrocyte anisotropy coefficient in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2017.22(12):26-30 (in Russ.)]
25. Testa E, Melchio L, Rinaldi G, et al. Red Cells Distribution (RDW) predicts long-term prognosis in

- patients hospitalized with acute heart failure: the RDW in Acute Heart Failure (REAHF) study. *Eur. J. of HF* 2016;18(S1):10. DOI: 10.1007/s11739-018-1958-z
26. Rusanova I, Martínez-Ruiz L, Florido J, Rodríguez-Santana C et al. Protective Effects of Melatonin on the Skin: Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(19):E4948. DOI: 10.3390/ijms20194948
27. Park EK, Lee HJ, Lee H, Kim JH, Hwang J, Koo JI, Kim SH. The Anti-Wrinkle Mechanism of Melatonin in UVB Treated HaCaT Keratinocytes and Hairless Mice via Inhibition of ROS and Sonic Hedgehog Mediated Inflammatory Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):E1995. doi: 10.3390/ijms19071995.
28. Skobowiat C, Brożyna AA, Janjetovic Z, Jeayeng S, Oak ASW, Kim TK, Panich U, Reiter RJ, Slominski AT. Melatonin and its derivatives counteract the ultraviolet B radiation-induced damage in human and porcine skin *ex vivo*. *Journal of Pineal Research*. 2018;65(2):e12501. doi: 10.1111/jpi.12501.
29. García JA, Ortiz F, Miana J, Doerrier C, Fernández-Ortiz M, Rusanova I, Escames G, García JJ, Acuña-Castroviejo D. Contribution of inducible and neuronal nitric oxide synthases to mitochondrial damage and melatonin rescue in LPS-treated mice. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2017;73:235–244. DOI:10.1016/j.visres.2020.06.005
30. Favero G, Franceschetti L, Bonomini F. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammasome Activation. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:1835195. doi: 10.1155/2017/1835195