

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛОКАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Осиков М.В.^{1,2}, Агеева А.А.¹, Бойко М.С.¹, Агеев Ю.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Резюме. Распространенность термической травмы, высокий риск инфекционных и неинфекционных краткосрочных и долговременных 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 – изучить влияние локального в составе оригинальной дермальной пленки и системного применения мелатонина на концентрацию TNF α и IL-4 в сыворотке при экспериментальной термической травме.

Скорость эпителизации высчитывали в %. Концентрацию в плазме IL-4, TNF α определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Италия).

При ТТ от 5-х к 20-м суткам эксперимента увеличивается скорость эпителизации раны. В условиях применения ДП с МТ при ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки зафиксировано увеличение скорости эпителизации раны. В условиях внутрибрюшинного применения МТ при ТТ на 10-е и 20-е сутки увеличивается скорость эпителизации раны. Проведенный нами корреляционный анализ позволил выявить, что при ТТ в условиях применения ДП с МТ более сильные связи, чем в условиях применения МТ внутрибрюшинно, а значит быстрее проходят процессы репарации, снижается площадь альтерации и уменьшается синтез цитокинов в сыворотке.

При ТТ концентрация TNF α и IL-4 повышается в сыворотке крови на 5-е, 10-е и 20-е сутки. На 10-е и 20-е сутки были зарегистрированы умеренные положительные ассоциации между скоростью эпителизации раны и концентрацией цитокинов в сыворотке крови. Внутрибрюшинное применение МТ с ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки увеличивает скорость эпителизации, на 10-й и 20-й дни концентрация TNF α снижается. На 5-е, 10-е и 20-е сутки были зарегистрированы умеренные негативные ассоциации между скоростью эпителизации раны и концентрацией TNF α . В условиях применения ДП с МТ с ТТ скорость эпителизации раны увеличивается на 5-е, 10-е и 20-е сутки, концентрация TNF α в сыворотке крови снижается, концентрация IL-4 снижается на 10-е сутки. На 5-е, 10-е и 20-е сутки были зарегистрированы отрицательные ассоциации между скоростью эпителизации раны и концен-

Адрес для переписки:

Бойко Маргарита Сергеевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (982) 288-07-18.
E-mail: ritkaboyko@yandex.ru

Address for correspondence:

Margarita S. Boyko
South Ural State Medical University
64 Vorovsky St
Chelyabinsk
454092 Russian Federation
Phone: +7 (982) 288-07-18.
E-mail: ritkaboyko@yandex.ru

Образец цитирования:

М.В. Осиков, А.А. Агеева, М.С. Бойко, Ю.И. Агеев
«Иммунорегуляторные эффекты локального
и системного применения мелатонина при
экспериментальной термической травме»
// Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26,
№ 2. С. 123-128.
doi: 10.46235/1028-7221-9408-IEO

© Осиков М.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.V. Osikov, A.A. Ageeva, M.S. Boyko, Yu.I. Ageev
“Immunoregulatory effects of local and systemic use of
melatonin in experimental thermal trauma”, *Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2023,
Vol. 26, no. 2, pp. 123-128.
doi: 10.46235/1028-7221-9408-IEO

© Osikov M.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-9408-IEO

трациями TNF α и IL-4 в сыворотке крови. Сравнительный анализ эффективности применения ДП с МТ, в отличие от внутрибрюшинного применения МТ с ТТ, выявил более ускоренную эпителизацию раны и раннее снижение TNF α , большее количество и силу взаимосвязи между скоростью эпителизации раны и концентрацией содержания цитокинов в сыворотке крови.

Ключевые слова: термическая травма, мелатонин, эпителизация, TNF α , IL-4

IMMUNOREGULATORY EFFECTS OF LOCAL AND SYSTEMIC USE OF MELATONIN IN EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA

Osikov M.V.^{a, b}, Ageeva A.A.^a, Boyko M.S.^a, Ageev Yu.I.^a

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. High incidence of thermal trauma (TT), increased risk of infectious and non-infectious short- and long-term complications, and limited effectiveness of the therapeutic approaches are the main pre-requisites for searching and pathogenetic justification of new therapies. E.g., melatonin, an endogenous homeostatic regulator with pleiotropic properties, deserves special attention. The aim of the work was to study the effect of local application (as an original dermal film) and systemic usage of melatonin upon concentrations of circulating TNF- α and IL-4 in the course of experimental thermal trauma.

The rates of wound epithelization were expressed as per cent values. The plasma concentrations of IL-4, TNF α were determined with automatic enzyme immunoassay analyzer "Personal LAB" (Italy).

In the series with TT, the rate of wound epithelization increased from the 5th to the 20th day of experiment. When using dermal films with MT in experimental TT on days +5, +10 and +20, an increase in the rate of wound epithelization was registered. Under the conditions of intraperitoneal MT injection in experimental TT, the rate of wound epithelization increased on days +10 and +20. A correlation analysis revealed stronger interrelations observed when applying dermal films with MT in thermal trauma, rather than in series with intraperitoneal usage of MT thus suggesting faster repair processes in the first case, along with diminished area of alterations and decreased amounts of cytokines in serum.

In experimental TT, the concentrations of TNF α and IL-4 increase in blood serum on days +5, +10 and +20. On days +10 and +20, moderate positive associations were recorded between the rate of wound epithelialization and the concentration of serum cytokines. Upon intraperitoneal use of MT in experimental TT, on days +5, +10 and +20, the rate of epithelization increases, along with decrease of TNF α concentration on days +10 and +20. On days +5, +10 and +20, moderate negative associations were recorded between the rate of wound epithelization and the concentration of TNF α . Under the conditions of using DP with MT with TT, the rate of wound epithelization increases on days 5, 10 and 20, the concentration of TNF α decreases in serum, the concentration of IL-4 decreases on day +10. On days +5, +10 and +20, the negative correlations were recorded between the rate of wound epithelization and serum concentrations of TNF α and IL-4. A comparative efficiency analysis of MT-containing dermal films *versus* intraperitoneal use of MT in experimental thermal trauma revealed a more accelerated epithelization of the wound along with earlier decrease in TNF α , a greater number and strength of relationships between the rate of the wound epithelization and concentrations of cytokines in blood serum.

Keywords: thermal trauma, melatonin, epithelialization, TNF α , IL-4

Введение

Ожоговая травма является одной из ключевых медицинских и социальных проблем. Несмотря на значительные достижения в комбустиологии, медленное заживление и присоединение инфекции являются ключевыми проблемами у пациентов с ожогами, которые приводят к удлинению госпитализации, снижению качества жизни и эмоциональным расстройствам [1]. До 70% всех осложнений после термической травмы (ТТ) связаны с инфекциями, в первую очередь пневмонией и инфекциями мочевыводящих путей. Развитие инфекционных осложнений, включая

сепсис, после ТТ связано с иммуносупрессивными реакциями как компенсации длительного стабильного провоспалительного ответа, особенно в связи с избыточным синтезом репродукции IL-10, IL-4, TNF α , TGF- β [2]. Иммунные реакции занимают ключевое место в патогенезе ТТ и ее осложнений на каждом этапе, понимание патофизиологии ожогов является предпосылкой для разработки патогенетически обоснованных методов терапии, а также методов безопасной некрэктомии и ушивания ран [3]. В этом отношении особый интерес представляют эндогенные регуляторы гомеостаза, которые могут вмешиваться в нарастающий иммунный ответ на ТТ и

быть задействованы в качестве иммунокорректоров.

Ранее мы показали, что применение эритропоэтина локально и системно, а также местное введение EGF при ТТ ускоряют заживление ожоговой травмы и восстановление иммунного статуса в клинических и экспериментальных условиях [4, 5]. Мелатонин (МТ) регулирует гомеостаз, оказывая плейотропные эффекты: регуляция цикла сон-бодрствование (изменение ритма секреции МТ при ТТ рассматривается как ключевой фактор нарушений сна), редокс-фактора с преобладающим антиоксидантным действием, про- и противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиапоптогенный, регулирующий клеточную пролиферацию и дифференцировку [6]. Клетки кожи вырабатывают МТ, его метаболиты обнаруживаются в кератиноцитах, меланоцитах, фибробластах кожи [7]. Рецепторы МТ1, МТ2, ROR α обнаружены в кератиноцитах, фибробластах кожи, клетках волосяного фолликула и дермальных кровеносных сосудов, а также в меланоцитах [8].

В настоящее время фармацевтические формы МТ для местного применения при повреждениях кожи недоступны в РФ, а пероральные формы МТ не показаны для применения при ТТ.

Цель работы — изучить влияние локального в составе оригинальной дермальной пленки и системного применения мелатонина на концентрацию TNF α и IL-4 в сыворотке при экспериментальной термической травме.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 109 крысах линии Wistar массой 240-250 г в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Эксперимент проводился при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию животных, а также выводу их из эксперимента с последующей утилизацией в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123 от 18.03.1986, Страсбург), Рекомендациями Европейской Комиссии 2007/526/ЕС от 18 июня 2007 года, Директивой 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. Организация исследования одобрена этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета, протокол № 10 от 15.11.2019, протокол № 13 28.12.2020.

Животные были случайным образом разделены на 4 группы: группа 1 (n = 26) — интактный контроль, группа 2 (n = 44) — животные с ТТ и ежедневным наложением асептической повязки (ТТ + АсП), группа 3 (n = 38) — животные с ТТ с наложением асептической повязки и наложением дермальной пленки с мелатонином

(Flamma SpA, Италия) в ежедневной разовой дозе 5 мг/г в течение 5 суток (ТТ + МТ ДП), группа 4 (n = 39) — животные с ТТ с наложением асептической повязки и внутрибрюшинным введением мелатонина (Flamma SpA, Италия) в ежедневной разовой дозе 10 мг/кг в течение 5 суток (ТТ + МТ). Для моделирования ТТ IIIA степени и относительной площадью 3,5% изолированный межлопаточный участок кожи крысы погружали в очищенную воду при 98-99 °С на 12 с. Глубину ожога верифицировали морфологическими методами. Для анестезии использовали препарат «Золетил-100» (Virbac SanteAnimale, Франция) в дозе 20 мг/кг.

ДП изготавливали на основе 4%-ного водного раствора натрий-карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ) и глицерина. В качестве действующего вещества вводили спиртовой раствор МТ («ФЛАММА С.П.А.», Италия). Площадь одной ДП составила 12 см², масса — 6,0 г, содержание МТ — 0,03 г. Концентрация МТ в ДП 5 мг/г (патент № 2751048).

На 5-е, 10-е и 20-е сутки от момента индукции ТТ в группах осуществлялся забор крови под наркозом после торакотомии пункцией сердца в области левого желудочка в вакуумные пробирки Vacuette (Greiner BioOne, Австрия). Концентрацию в сыворотке IL-4, TNF α определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Италия) с применением специфических для крыс тест-систем Cloud-Clone Corp. (Китай) результаты выражали в пг/мл.

Скорость эпителизации (VS) рассчитывали по формуле:

$$VS = S - S_n / t,$$

где S — начальная площадь раны (в дальнейшем площадь при предыдущем измерении); S_n — площадь при последующем измерении; t — число дней между измерениями [2]. Площадь ожоговой раны в последующих измерениях определяли в %, принимая за 100% площадь раны при предыдущем измерении, результат выражали в % за сутки.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 19. Характеристика выборки представлена в формате “Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})”, где Me — медиана, Q_{0,25} и Q_{0,75} — значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Значимость различий между группами оценивали при помощи критериев Краскела—Уоллиса, Манна—Уитни. С целью выявления взаимосвязей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты

При ТТ от 5-х к 20-м суткам эксперимента увеличивается скорость эпителизации раны. В динамике ТТ на 10 сутки скорость эпителизации выше (p < 0,01), чем на 5-е сутки, на 20-е сутки выше (p < 0,01), чем на 10-е и 5-е сутки (табл. 1).

При ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки в сыворотке зафиксировано увеличение концентрации $TNF\alpha$, IL-4. В динамике ТТ концентрация $TNF\alpha$ и IL-4 на 10-е сутки ТТ была выше, чем на 5-е сутки, и не отличается от значений на 20-е сутки, что позволяет говорить о максимальном уровне $TNF\alpha$ и IL-4 на 10-е сутки.

Нами проведена корреляция между скоростью эпителизации раны и концентрацией в сыворотке $TNF\alpha$ и IL-4 (табл. 2). Выявлена на 10 и 20 сутки ТТ умеренная положительная связь скорости эпителизации раны с концентрацией $TNF\alpha$ и IL-4.

В условиях применения ДП с МТ при ТТ на 5, 10 и 20 сутки зафиксировано увеличение скорости эпителизации раны (табл. 1). В динамике на 10 и 20 сутки по сравнению с 5 сутками и на 20 сутки по сравнению с 5 и 10 сутками скорость эпителизации раны увеличивается.

Применение МТ в составе ДП на 5, 10 и 20 сутки в сыворотке снижается концентрация $TNF\alpha$, а концентрация IL-4 снижается только на 10 сутки (табл. 1). Наиболее выраженный эффект отмечен при оценке концентрации $TNF\alpha$, которая снижалась во все сроки наблюдения и на 10 и 20 сутки значимо отличалась от значений в группе интактных животных, то есть восстанавливалась частично. Концентрация в сыворотке IL-4 на 5, 10 и 20 сутки ТТ была значимо выше, чем в группе интактных животных.

Нами с использованием корреляционного анализа между скоростью эпителизации раны при ТТ установлены следующие значимые связи с концентрацией в сыворотке $TNF\alpha$: на 5-е сутки – умеренная отрицательная связь, на 10-е и 20-е сутки – сильная отрицательная связь; с концентрацией в сыворотке IL-4: на 10-е сутки – сильная отрицательная связь, на 20-е сутки – умеренная отрицательная связь (табл. 2).

В условиях внутрибрюшинного применения МТ при ТТ на 10-е и 20-е сутки увеличиваются скорость эпителизации раны (табл. 1). В динамике эксперимента скорость эпителизации на 10-е и 20-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 5-е сутки, на 20-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 5-е и 10-е сутки.

Внутрибрюшинное применение МТ при ТТ снижает концентрацию в сыворотке $TNF\alpha$ на 10-е и 20-е сутки, концентрация IL-4 не имеет значимых изменений (табл. 1). Во все сроки наблюдения концентрация $TNF\alpha$ и IL-4 в сыворотке была выше ($p < 0,01$), чем в группе интактных животных. В динамике ТТ концентрация $TNF\alpha$ не изменяется, концентрация IL-4 на 10-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 5-е сутки.

Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи между скоростью эпителизации раны и концентрацией в сыворотке $TNF\alpha$: на 5-е сутки – умеренная положительная связь, на 10-е и 20-е сутки умеренная отрицательная связь (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СКОРОСТЬ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ, КОНЦЕНТРАЦИЮ В СЫВОРОТКЕ $TNF\alpha$ И IL-4 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТТ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. EFFECT OF MELATONIN ON THE RATE OF EPITHELIALIZATION, SERUM CONCENTRATIONS OF $TNF\alpha$ AND IL-4 IN EXPERIMENTAL ТТ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатель Indicator	Группа 1 Интактные Group 1 Intact (n = 12)	Группа 2 ТТ + АсП Group 2 ТТ + AsB			Группа 3 ТТ + МТ ДП Group 3 ТТ + МТ DM			Группа 4 ТТ + МТ Group 4 ТТ + МТ		
		5-е сутки 5 th day (n = 12)	10-е сутки 10 th day (n = 20)	20-е сутки 20 th day (n = 17)	5-е сутки 5 th day (n = 14)	10-е сутки 10 th day (n = 20)	20-е сутки 20 th day (n = 17)	5-е сутки 5 th day (n = 16)	10-е сутки 10 th day (n = 16)	20-е сутки 20 th day (n = 7)
Скорость эпителиза- ции, % / сутки Epithelializa- tion rate, % / day	0	0,89 (0,86- 0,89) *	1,90 (1,88- 1,95) * &	2,26 (2,14- 2,55) * & ^	1,33 (1,29- 1,35) * #	6,57 (5,92- 6,93) * # &	14,30 (13,38- 15,17) * # & ^	1,15 (1,04- 1,22) * \$	2,90 (2,62- 3,27) * # \$ &	8,89 (7,80- 9,90) * # \$ & ^
$TNF\alpha$, пг/мл $TNF\alpha$, pg/mL	1,18 (0,84-1,96)	2,25 (2,02- 2,92) *	3,42 (2,72- 6,14) * &	3,48 (1,77- 5,05) *	1,77 (1,07- 2,30) #	1,96 (1,35- 4,32) * # &	1,57 (1,35- 2,69) * # &	2,33 (1,85- 3,03) * \$	2,69 (2,19- 3,03) * #	1,91 (1,35- 3,03) * #
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,79 (0,50-1,75)	1,93 (1,36- 2,51) *	3,26 (2,58- 5,65) * &	2,97 (1,57- 4,97) * &	1,72 (1,36- 1,86) *	2,36 (1,29- 4,22) * # &	2,08 (1,29- 2,65) *	2,11 (1,79- 2,86) * \$	2,79 (2,43- 3,36) * &	2,18 (1,79- 3,01) *

Примечание. * – значимые ($p < 0,01$) различия с группой 1 на соответствующие сутки, # – с группой 2 на соответствующие сутки, \$ – с группой 3 на соответствующие сутки, & – внутри групп на 5-е сутки, ^ – внутри групп на 10-е сутки.

Note. *, significant ($p < 0.01$) differences with group 1 on the corresponding day; #, with group 2 on the corresponding day; \$, with group 3 on the corresponding day; &, within groups on the 5th day; ^, within groups on the 10th day.

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СКОРОСТЬЮ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ РАНЫ И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ В СЫВОРОТКЕ TNF α И IL-4 ПРИ ТТ

TABLE 2. CORRELATION BETWEEN THE RATE OF WOUND EPITHELIALIZATION AND SERUM CONCENTRATIONS OF TNF α AND IL-4 IN TT

Показатель Indicator	Группа 2 ТТ + АсП Group 2 TT + AsB			Группа 3 ТТ + МТ ДП Group 3 TT + MT DM			Группа 4 ТТ + МТ Group 4 TT + MT		
	5-е сутки 5 th day (n = 12)	10-е сутки 10 th day (n = 20)	20-е сутки 20 th day (n = 17)	5-е сутки 5 th day (n = 14)	10-е сутки 10 th day (n = 20)	20-е сутки 20 th day (n = 17)	5-е сутки 5 th day (n = 16)	10-е сутки 10 th day (n = 16)	20-е сутки 20 th day (n = 7)
TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL	0,28	0,55	0,64	-0,53	-0,77	-0,75	0,54	-0,48	-0,50
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,32	0,48	0,46	0,30	-0,78	0,66	0,30	0,36	0,31

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значимые ($p < 0,05$) связи.

Note. Significant ($p < 0.05$) connections are highlighted in bold.

Обсуждение

При ТТ повышение концентрации TNF α в сыворотке связано с синдромом гиперметаболизма, в том числе генерацией АФК, катаболизмом липидов и высвобождением свободных жирных кислот, разобщением окисления и фосфорилирования [1]. Низкий уровень TNF α в сыворотке связывают с хорошим прогнозом при ТТ [1]. Наряду с изменением соотношения Th1/Th2-зависимого ответа, при ТТ имеет значение активация Th17, в том числе IL-4, в частности это приводит к ухудшению репарации и риску ожогового сепсиса [2].

Зафиксированная взаимосвязь между скоростью эпителизации раны с концентрацией в сыворотке TNF α и IL-4 объясняется тем, что в первые 5 суток, когда преобладают альтеративные (вторичная альтерация) и сосудисто-экссудативные, лейкоцитарные реакции, дегрануляция тучных клеток и высвобождение преформированных медиаторов (гистамина, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и др.) приводит к артериальной и венозной гиперемии, экссудации, активации фагоцитов [3]. Далее на 10-20-е сутки увеличивается синтез коллагена, что в том числе связано с активацией химазой мастоцитов сигнального пути TGF- β 1/Smads и пролиферацией фибробластов, увеличение синтеза серотонина, что повышает выживаемость и миграцию фибробластов и кератиноцитов, участвуя таким образом в регуляции заживления ожоговой раны, а применение блокаторов высвобождения эндогенного серотонина приводит к замедлению эпителизации.

При сравнении при ТТ эффектов локального применения МТ в отличие от внутрибрюшинного применения МТ выявлено, что на 5-е, 10-е и 20-е сутки более выраженное увеличение скорости эпителизации, а также зафиксирована более низкая концентрация в сыворотке TNF α и IL-4 на 5-е сутки наблюдения.

Полученный протекторный, ускоряющий заживление эффект МТ в очаге ТТ обусловлен

мультигитропными свойствами и обеспечивается несколькими механизмами. Во-первых, известное антиоксидантное действие МТ, за счет снижения выраженности вторичной альтерации в очаге повреждения кожи, активацию и продукцию медиаторов, прежде всего провоспалительных цитокинов. Антиоксидантный эффект МТ и защита клеток от окислительного повреждения повышает целостность микросомальной мембраны и уменьшает утечку гидролаз в цитозоль и межклеточное пространство [4]. Уменьшается активация циркулирующих в крови фагоцитов, в том числе поглотительная и НСТ-редуцирующая активности нейтрофилов; снижается гибель лимфоцитов при TNF α -опосредованном апоптозе [6]. Падение концентрации в крови TNF α , и др. цитокинов ограничивают синтез в гепатоцитах реактантов острой фазы, в том числе С-РБ.

Во-вторых, противовоспалительное действие МТ связывают с ограничением NF- κ B-зависимых путей сигнализации. МТ ингибирует экспрессию iNOS, циклооксигеназы (ЦОГ)-2, TNF α , NLRP3-зависимый путь сигнализации, активируемый при окислительном повреждении митохондрий и связанный с экспрессией IL-1 β и IL-18, проапоптогенных факторов [7]. Посредником противовоспалительного действия МТ выступает сиртуин SIRT1, подавляющий активацию NF- κ B-, NLRP3-зависимых путей. МТ изменяет фенотип макрофагов в сторону преобладания M2 субпопуляции с противовоспалительным потенциалом.

В-третьих, протекторное действие МТ в очаге ТТ обусловлено его антиапоптогенным эффектом: опосредованно через снижение активации клеток-продуцентов TNF α , снижение экспрессии проапоптотических белков в кератиноцитах за счет уменьшения выхода цитохрома С из митохондрий, подавления активации каспаз-9, 3 и 7 [8]. Это продемонстрировано в кератиноцитах линии HaCaT с помощью TUNEL-теста. МТ подавляет апоптоз и аутофагию в кардиомиоцитах

при ишемическом повреждении через активацию NAD-зависимого гистона SIRT1.

Проведенный нами корреляционный анализ, позволил выявить, что при ТТ в условиях применения ДП с МТ более сильные связи, чем в условиях применения МТ внутрибрюшинно, а значит быстрее проходят процессы репарации, снижается площадь альтерации и уменьшается синтез цитокинов в сыворотке.

Выводы

1. При ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки в сыворотке увеличивается концентрация TNF α и IL-4. На 10-е и 20-е сутки зафиксированы умеренные положительные связи между скоростью эпителизации раны и концентрацией цитокинов в сыворотке.

2. Внутрибрюшинное применение МТ при ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки увеличивается ско-

рость эпителизации, на 10-е и 20-е сутки снижается концентрация TNF α . На 5-е, 10-е и 20-е сутки зафиксированы умеренные отрицательные связи между скоростью эпителизации раны и концентрацией TNF α .

3. В условиях применения ДП с МТ при ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки увеличивается скорость эпителизации раны, в сыворотке снижается концентрация TNF α , концентрация IL-4 снижается на 10-е сутки. На 5-е, 10-е и 20-е сутки зафиксированы отрицательные связи между скоростью эпителизации раны и концентрацией в сыворотке TNF α и IL-4.

4. Сравнительный анализ эффективности применения ДП с МТ в отличие от внутрибрюшинного применения МТ при ТТ выявил более ускоренную эпителизацию раны и раннее снижение TNF α , больше количество и силы взаимосвязей между скоростью эпителизации раны и концентрацией цитокинов в сыворотке.

Список литературы / References

1. Boutin J.A., Ferry G. Is there sufficient evidence that the melatonin binding Site MT3 is Quinone Reductase 2? *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2019, Vol. 368, no. 1, pp. 59-65.
2. Dong K., Goyarts E., Rella A., Pelle E., Wong Y.H., Pernodet N. Age associated decrease of MT-1 melatonin receptor in human dermal skin fibroblasts impairs protection against UV-induced DNA damage. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 1, 326. doi: 10.3390/ijms21010326.
3. Favero G., Franceschetti L., Bonomini F., Rodella L.F., Rezzani R. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. *Int. J. Endocrinol.*, 2017, Vol. 2017, 1835195. doi: 10.1155/2017/1835195.
4. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules*, 2018, Vol. 23, no. 3, 530. doi:10.3390/molecules23030530.
5. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 5, 1223. doi:10.3390/ijms20051223.
6. Lateef Z., Stuart G., Jones N., Mercer A., Fleming S., Wise L. The cutaneous inflammatory response to thermal burn injury in a murine model. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 3, 538. doi: 10.3390/ijms20030538.
7. Loynes C.A., Lee J.A., Robertson A.L., Steel M.J., Ellett F., Feng Y., Levy B.D., Whyte M.K., Renshaw S.A. PGE2 production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution *in vivo*. *Sci. Adv.*, 2018, Vol. 4, no. 9, eaar8320. doi:10.1126/sciadv.aar8320.
8. Mayo J.C., Aguado A., Cernuda-Cernuda R., Alvarez-Artime A., Cepas V., Quiros-Gonzalez I., Hevia D., Sáinz R.M. Melatonin uptake by cells: an answer to its relationship with glucose? *Molecules*, 2018, Vol. 23, no. 8, e1999. doi:10.3390/molecules23081999.

Авторы:

Осиков М.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Агеева А.А. — ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Бойко М.С. — ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Агеев Ю.И. — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Osikov M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Head, Department of Scientific Work, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Ageeva A.A., Assistant Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Boyko M.S., Assistant Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Ageev Yu.I., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 07.05.2023
Принята к печати 19.06.2023

Received 07.05.2023
Accepted 19.06.2023