

## **МЕЛАТОНИН В СОСТАВЕ ДЕРМАЛЬНОЙ ПЛЕНКИ ОГРАНИЧИВАЕТ ГИБЕЛЬ ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ**

**Осиков М.В., Симонян Е.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И.**

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

**Резюме.** Данные Всемирной организации здравоохранения показывают, что каждый год около 11 млн человек испытывают потребность в получении медицинской помощи после ожогов. В общей структуре ожогов доля термической травмы (ТТ) составляет 80%. Лимфоцитопения при ТТ – фактор риска инфекционных осложнений и ограничения репарации, а разработка новых средств терапии ТТ с использованием дермальных пленок востребована в современной комбустиологии. Цель исследования – провести оценку изменения показателей лимфоцитов крови – количественного состава и их гибели при экспериментальном термическом повреждении в условиях применения оригинальной дермальной пленки с мелатонином (МТ) – достигнута на 49 крысах линии Wistar. ТТ IIIA степени и площадью 3,5% моделировалась путем контакта с кипящей водой в течение 12 с. Дермальные пленки на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы с МТ в концентрации 0,005 г/г применяли ежедневно в течение 5 суток. В крови оценивалось общее количество лимфоцитов, количество CD45RA<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>, количество лимфоцитов с признаками частичного некроза, раннего и позднего апоптоза. Рассчитывали относительное уменьшение площади и скорость эпителизации ожоговой раны. При ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки в крови количество лимфоцитов уменьшается, включая CD45RA<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>, количество лимфоцитов с признаками некроза, позднего и раннего апоптоза увеличивается. Площадь ожоговой раны к 20-м суткам уменьшается на 11,5%. Применение дермальных пленок с МТ увеличивает в крови на 5-е и 10-е сутки количество CD3<sup>+</sup>, на 5-е, 10-е и 20-е сутки – CD45RA<sup>+</sup>, вызывает снижение количества лимфоцитов с признаками раннего апоптоза на 5-е, 10-е и 20-е сутки, также с признаками некроза и позднего апоптоза – на 5-е сутки ТТ, ускоряет заживление ожоговой раны на 5-е, 10-е и 20-е сутки ТТ с уменьшением ее площади на 20-е сутки на 20%. Скорость эпителизации ожоговой раны в условиях применения дермальной пленки с МТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки увеличивается по мере увеличения в крови количества CD3<sup>+</sup> и снижения количества лимфоцитов с признаками раннего апоптоза.

*Ключевые слова:* мелатонин, дермальная пленка, термическая травма, лимфоциты, апоптоз, некроз

### **Адрес для переписки:**

Осиков Михаил Владимирович  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (919) 122-37-99.  
Факс: 8 (351) 260-77-55.  
E-mail: prof.osikov@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Osikov Mikhail V.  
South Ural State Medical University  
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.  
Phone: 7 (919) 122-37-99.  
Fax: 7 (351) 260-77-55.  
E-mail: prof.osikov@yandex.ru

### **Образец цитирования:**

М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.А. Агеева,  
Ю.И. Агеев «Мелатонин в составе дермальной  
пленки ограничивает гибель лимфоцитов в крови  
при экспериментальной термической травме» //  
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 389-394.  
doi: 10.15789/1563-0625-MIT-2158

© Осиков М.В. и соавт., 2021

### **For citation:**

M.V. Osikov, E.V. Simonyan, A.A. Ageeva, Yu.I. Ageev  
“Melatonin in the dermal film limits the blood lymphocyte  
death in experimental thermal trauma”, Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 2,  
pp. 389-394. doi: 10.15789/1563-0625-MIT-2158

DOI: 10.15789/1563-0625-MIT-2158

## MELATONIN IN THE DERMAL FILM LIMITS THE BLOOD LYMPHOCYTE DEATH IN EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA

Osikov M.V., **Simonyan E.V.**, Ageeva A.A., Ageev Yu.I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** According to WHO data, about 11 million people need medical care after burns every year. In the overall structure of burns, the share of thermal trauma (TT) is 80%. Lymphocytopenia in TT is a risk factor for infectious complications and limited repair, and the development of new tools for TT therapy using dermal films is demanded in combustiology. The aim of the study was to evaluate changes in blood lymphocyte parameters, i.e., quantitative composition and their death during experimental thermal damage under the influence of the originally developed dermal film with melatonin (MT) in 49 inbred rats. The grade IIIA TT of 3.5% body surface was modeled by contact with boiling water for 12 s. Dermal films based on sodium carboxymethylcellulose supplemented with MT at a concentration of 0.005 g/g were applied daily for 5 days. The total numbers of lymphocytes, CD45RA<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup> cells, counts of lymphocytes with signs of partial necrosis, early and late apoptosis were assessed in blood. Relative decrease in the area and rate of the burn wound epithelization were also calculated. In animals with TT, the number of blood lymphocytes decreased on days 5, 10 and 20, including CD45RA<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>, along with increased amounts of lymphocytes with signs of necrosis, late and early apoptosis. By the term of 20 days, the burn wound area was reduced by 11.5%. Usage of dermal films with MT increased the amount of CD3<sup>+</sup> cells in blood on days 5 and 10, CD45RA<sup>+</sup> on days 5, 10 and 20, being associated with decreased number of lymphocytes showing signs of early apoptosis on days 5, 10 and 20, as well as features of necrosis and late apoptosis on days 5 following TT, accelerates the healing of a burn wound on days 5, 10 and 20 after TT. with a 20 cent reduction of its area by the day 20. Epithelization rate of the burn wound when applying MT-supplemented dermal film on days 5, 10 and 20 increases, along with higher amounts of CD3<sup>+</sup> in the blood, and reduced counts of lymphocytes with signs of early apoptosis.

*Keywords:* melatonin, dermal film, thermal trauma, lymphocytes, apoptosis, necrosis

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 11 млн человек испытывают потребность в получении медицинской помощи после ожогов. В общей структуре ожогов около 80% — доля термической травмы (ТТ). У 65% больных площадь ожога составляет менее 1/10 поверхности тела. Наиболее распространенные причины ТТ — пламя и горячая жидкость. До 70% осложнений ТТ связаны с инфекцией и сепсисом, обусловлены избыточными иммуносупрессивными реакциями, лимфоцитопенией, одним из механизмов которой может выступать активация гибели лимфоцитов в крови [8, 13, 15]. Сохраняется необходимость в совершенствовании и разработке новых методов терапии ТТ, особое внимание при поиске уделяется эндогенным регуляторам гомеостаза, в частности мелатонину (МТ) — производному триптофана с плейотропными эффектами [1, 2, 5]. Кератиноциты, меланоциты, дермальные фибробласты, лимфоциты, фагоциты синтезируют МТ и экспрессируют его рецепторы [12, 14]. Продемонстрировано антиоксидантное действие МТ, про- и противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиапоптогенное, регулирующее пролиферацию и дифференцировку клеток, что является предпо-

сылкой его применения при ТТ [6]. Эффективность системного введения МТ ограничена низкой биодоступностью, разрушением в печени, ограничением очага ТТ от системного кровотока, поэтому предпочтение должно отдаваться его локальным формам [13]. Трансдермальный путь доставки лекарств при ТТ ограниченной площади — один из самых успешных и перспективных [7]. В доступной литературе сведения о локальном использовании МТ в составе дермальных пленок (ДП) при ТТ отсутствуют. **Цель** — оценить изменения количественного состава и гибели лимфоцитов крови в динамике экспериментального термического повреждения кожи в условиях применения оригинальной дермальной пленки с мелатонином.

### Материалы и методы

Проведено экспериментальное исследование на 49 крысах-самцах линии Wistar половозрелых самцах, массой тела 200-220 г, которые содержались в экспериментально-биологической клинике (виварий) ЮУГМУ, в стандартных условиях, с соблюдением норм гуманного отношения к животным, выведение животных из опыта и эвтаназия выполнялись согласно общепринятым методическим рекомендациям.

Дизайн исследования – 49 животных разделены случайным образом на 3 группы: 1-я группа ( $n = 7$ ) – интактный контроль; 2-я группа ( $n = 21$ ) – животные с ТТ с ежедневным наложением на ожоговую поверхность асептической повязки; 3-я группа ( $n = 21$ ) – ТТ с наложением на область ожоговой поверхности ДП с МТ. Для воспроизведения ТТ IIIA степени участок кожи между лопаток погружали в воду с температурой 97–99 °С на 12 с. Для верификации глубины ожога использовали морфологические методы. Для анестезии животных применяли препарат “Zoletil-100” (тилетамин, золазепам) (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 0,02 г/кг. В группе 3 сразу после ТТ на область ожога наносили ДП, фиксируя асептической повязкой, ДП применяли в течение 5 суток. Контроль за животными и перевязку в группах 2 и 3 осуществляли ежедневно. В предварительных исследованиях разработан специальный состав ДП на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы, в состав которой включен МТ в концентрации 0,005 г/г (0,03 г на 1 ДП массой 6 г), проведены фармацевтико-технологические испытания в соответствии с ОФС.1.4.1.0035.18 (заявка на изобретение №2020118766 от 29.05.2020 г.). Общее количество лимфоцитов в крови определяли на анализаторе “BC-2800 Vet” (Mindray, Китай). Анализ субпопуляционного спектра лимфоцитов после выделения их из крови проводили на проточном цитофлуориметре “Navios” (Beckman Coulter, США) с применением специфических моноклональных (крысиных) антител с фенотипом CD45RA<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup> (Cloud-Clone Corp., Китай), которые являются у крыс маркерами преимущественно В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов соответственно [17]. Проводили окраску 7-аминоактиномицином D (7-AAD) и связанным с флуорохромом аннексином-5 (Annexin-5-FITC) (Cloud-Clone Corp., Китай) для оценки гибели лимфоцитов с дифференцировкой интактных клеток (Annexin-5-FITC-/7-AAD-), клеток с маркерами апоптоза и частичного некроза (Annexin-5-FITC+/7-AAD+), с ранними маркерами апоптоза (Annexin-5-FITC+/7-AAD-). Измеряли площадь ожоговой раны методом цифровой планиметрии и стандартного пакета программы “Microsoft Office Visio” (Microsoft, США), рассчитывали относительное уменьшение площади и скорость эпителизации. Для статистической обработки применяли программное обеспечение “IBM.SPSS.Statistics v. 23” (IBM, США). Показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего ( $Q_{0,25}$ ) и верхнего ( $Q_{0,75}$ ) квартилей. Критерии Вальда–Вольфовитца, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса использовались с целью оценки значимости различий между группами, коэффици-

ент корреляции Спирмена (R) – для выявления связи между изучаемыми параметрами. Финансирование – исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» по программе У.М.Н.И.К. (договор № 15583ГУ/2020 от 05.07.2020 г.), РФФИ и Челябинской области (проект № 20-415-740016).

## Результаты и обсуждение

Результаты оценки количественного состава лимфоцитов в крови и экспрессии маркеров их гибели представлены в таблице 1. Общее количество лимфоцитов в крови снижается на 5-е и 10-е сутки, при этом отличий от группы интактных животных на 20-е сутки ТТ нет. Количество CD45RA<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup> уменьшается на 5-е, 10-е и 20-е сутки ТТ в сравнении с группой интактных животных. В динамике при ТТ общее количество лимфоцитов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) меньше на 10-е сутки, чем на 5-е сутки. Общее количество лимфоцитов, количество CD3<sup>+</sup> на 20-е сутки больше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с 10-ми сутками. При ТТ количество клеток с маркерами некроза и апоптоза (ранними и поздними) на 5-е, 10-е и 20-е сутки значимо увеличивается по сравнению с группой интактных животных. Как следствие снижается количество интактных лимфоцитов. В динамике при ТТ отмечается увеличение ( $p < 0,05$ ) на 10-е и 20-е сутки относительно 5-х суток количества клеток с признаками некроза и апоптоза (ранними и поздними). На 10-е сутки отмечается минимальное количество лимфоцитов в крови, а на 5-е сутки ТТ – максимальное содержание лимфоцитов с маркерами апоптоза и некроза. В динамике ТТ площадь ожога сокращается, ее относительное уменьшение, а также скорость эпителизации ожоговой раны на 10-е сутки значимо выше, чем на 5-е сутки, а на 20-е сутки выше, чем на 5-е и 10-е сутки ТТ (табл. 2). Указанные изменения количественного состава лимфоцитов, показателей гибели лимфоцитов в крови и их предполагаемые механизмы описаны нами ранее при экспериментальной ТТ [3, 4].

Использование МТ в составе ДП при экспериментальной ТТ приводит к изменению количественного состава лимфоцитов в крови (табл. 1). На всех сроках наблюдения общее количество лимфоцитов увеличивается и на 5-е и 10-е сутки не отличается от показателей интактных животных. На 5-е и 10-е сутки в крови увеличивается количество CD3<sup>+</sup>, а также увеличивается количество CD45RA<sup>+</sup> на 5-е, 10-е и 20-е сутки ТТ. Количество CD3<sup>+</sup> достигает уровня интактных животных только на 20-е сутки, а количество CD45RA<sup>+</sup> на всех сроках ТТ ниже, чем в группе интактных животных. Полученные данные дают

ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ТТ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 1. QUANTITATIVE COMPOSITION OF BLOOD LYMPHOCYTES IN TT, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели, 10 <sup>9</sup> /л Indicators, 10 <sup>9</sup> /l	Группа 1 Group 1 (n = 7)	Группа 2 Group 2			Группа 3 Group 3		
		5-е сутки 5 <sup>th</sup> day (n = 7)	10-е сутки 10 <sup>th</sup> day (n = 7)	20-е сутки 20 <sup>th</sup> day (n = 7)	5-е сутки 5 <sup>th</sup> day (n = 7)	10-е сутки 10 <sup>th</sup> day (n = 7)	20-е сутки 10 <sup>th</sup> day (n = 7)
Лимфоциты Lymphocytes	3,02 (1,93-3,49)	2,60 (1,63-3,17)*	2,21 (1,18-2,93)*	2,82 (2,04-3,92)	2,94 (2,68-3,81)#	3,32 (2,87-3,56)#	2,88 (1,99-3,35)
CD3 <sup>+</sup>	1,843 (1,707-2,618)	1,188 (0,895-1,841)*	1,115 (0,726-1,610)*	1,436 (1,201-2,260)*	1,415 (1,003-2,134)* #	1,383 (0,851-2,628)* #	1,617 (1,434-2,404)
CD45RA <sup>+</sup>	0,410 (0,270-0,065)	0,144 (0,110-0,297)*	0,174 (0,143-0,329)*	0,151 (0,097-0,246)*	0,259 (0,237-0,353)* #	0,282 (0,122-0,502)* #	0,272 (0,234-0,335)* #
Annexin-5-FITC-/ 7-AAD-	2,710 (1,630-2,787)	1,569 (0,945-3,371)*	1,277 (1,682-2,332)*	1,681 (1,085-2,963)*	2,586 (2,339-3,251)#	2,896 (2,248-4,512)#	2,253 (1,672-3,151)#
Annexin-5-FITC+/ 7-AAD-	0,419 (0,224-0,578)	1,516 (0,869-3,281)*	0,578 (0,318-0,791)*	0,645 (0,271-1,078)*	0,382 (0,303-1,339) #	0,409 (0,245-0,542)#	0,375 (0,215-0,663)#
Annexin-5-FITC+/ 7-AAD+	0,002 (0,000-0,027)	0,064 (0,032-0,135)*	0,006 (0,002-0,016)*	0,007 (0,003-0,033)*	0,007 (0,005-0,210)* #	0,004 (0,002-0,012)	0,003 (0,001-0,007)

Примечание. \* – значимые (p < 0,01) различия с группой 1, # – с группой 2.

Note. \*, significant (p < 0.01) differences with group 1; #, with group 2.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ РЕПАРАЦИИ ПРИ ТТ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 2. TT REPAIR RATES, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Indicators	Группа 2 Group 2			Группа 3 Group 3		
	5-е сутки 5 <sup>th</sup> day (n = 7)	10-е сутки 10 <sup>th</sup> day (n = 7)	20-е сутки 20 <sup>th</sup> day (n = 7)	5-е сутки 5 <sup>th</sup> day (n = 7)	10-е сутки 10 <sup>th</sup> day (n = 7)	20-е сутки 20 <sup>th</sup> day (n = 7)
Уменьшение площади ожоговой раны, % Reduction of the burn wound area, %	2,61 (2,58-2,65)	3,68 (3,53-4,24)*	11,49 (11,43-11,65)* **	9,8 (9,64-10,13)#	16,1 (14,62-17,87)#	19,98 (19,2-20,4)#
Скорость эпителизации, %/сутки Epithelialization rate, %/day	0,89 (0,86-0,89)	1,90 (1,88-1,95)*	2,26 (2,10-2,59)* **	1,33 (1,28-1,35)#	6,57 (5,89-6,97)#	14,3 (13,17-15,40)#

Примечание. \* – значимые (p < 0,01) различия с группой 2 на 5-е сутки, \*\* – с группой 2 на 10-е сутки, # – между группами 2 и 3 на соответствующие сутки.

Note. \*, significant (p < 0.01) differences with group 2 on 5<sup>th</sup> day; \*\*, with group 2 on 10<sup>th</sup> day; #, with groups 2 and 3 on relevant day.

возможность говорить о частичном восстановлении количества CD45RA<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup> в крови при ТТ в условиях применения дермальной пленки с МТ. Полагаем, что ограничение гибели клеток путем некроза и апоптоза является одним из механизмов изменения количества лимфоцитов в крови при ТТ под влиянием локального применения МТ. Установлено, что на 5-е, 10-е и 20-е сутки ТТ значительно снижается количество лимфоцитов с ранними признаками апоптоза, на 5-е сутки ТТ снижается количество клеток с поздними признаками апоптоза, признаками некроза, и, как следствие, на 5-е, 10-е и 20-е сутки ТТ количество

интактных лимфоцитов в крови увеличивается (табл. 1). В условиях применения МТ при ТТ на 5-е, 10-е и 20-е сутки наблюдается значимое снижение площади и увеличение скорости эпителизации ожоговой раны с максимальной выраженностью эффекта на 20-е сутки ТТ, когда скорость эпителизации возросла в 6,3 раза, а площадь ожоговой раны уменьшалась на 64% по сравнению с группой ТТ без применения МТ (табл. 2).

Полагают, что при ТТ снижение количества лимфоцитов в крови, в том числе, связано с активацией их гибели в условиях увеличения продукции TNF $\alpha$ , повышения активности каспаз,

цитохрома с, снижения мембранного потенциала митохондрий [11]. Снижение количества лимфоцитов в крови и очаге ТТ ограничивает их участие в репарации раны благодаря секреции факторов роста, ограничению сосудисто-экссудативных реакций, активации ангиогенеза и др. реакций. Защитное действие МТ в очаге ТТ может быть реализовано за счет прямого и опосредованного антиоксидантного действия: поглощения АФК, стимуляции синтеза глутатиона, активации глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, СОД, каталазы, гемоксидазы-1, снижения активности eNOS, регуляции митохондриального гомеостаза, увеличения продукции АТФ, а не АФК [16]. Противовоспалительное действие МТ связывают с сиртуин-1-опосредованным ограничением NF-κB-зависимых и NLRP3-зависимых путей внутриклеточной сигнализации [10]. Антиапоптогенный эффект МТ реализуется за счет снижения выхода цитохрома с из митохондрий, активации каспаз 9, 3 и 7, увеличения экспрессии p53 [9]. Описанные механизмы приводят к ограничению под влиянием МТ зоны вторичной альтерации при ТТ, снижению продукции в очаге повреждения аутокоидов, в том числе проапоптогенного действия, их выделения в системный кровоток и воздействия на циркулирующие лимфоциты. Ограничение деструктивных процессов в очаге ТТ, увеличение количества лимфоцитов в кровотоке и, как следствие, в очаге ТТ и их участия в регуляции репарации приводит к ускорению заживления ожоговой раны. Установлена корреляция между скоростью эпителизации ожо-

говой раны и количеством в крови CD3<sup>+</sup> (на 5-е и 10-е сутки R = 0,67, R = 0,67; p < 0,05; на 20-е сутки R = 0,54; p < 0,05), количеством лимфоцитов с признаками раннего апоптоза (на 5-е сутки R = -0,74; p < 0,05; на 10-е сутки R = -0,51; p < 0,05; на 20-е сутки R = -0,37; p > 0,05).

## Выводы

1. Показано, что на 5-е, 10-е и 20-е сутки экспериментальной ТТ снижается в крови количество лимфоцитов, в том числе CD45RA<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>, увеличивается количество лимфоцитов с признаками некроза, раннего и позднего апоптоза. Площадь ожоговой раны к 20-м суткам после ТТ уменьшается на 11,5%.

2. Ежедневное в течение 5 суток применение МТ в составе оригинальной ДП при ТТ приводит к снижению в крови количества лимфоцитов с признаками некроза и позднего апоптоза на 5-е сутки, признаками раннего апоптоза – на 5-е, 10-е и 20-е сутки. Применение МТ в составе ДП при ТТ сопровождается увеличением в крови на 5-е, 10-е и 20-е сутки количества CD45RA<sup>+</sup>, на 5-е и 10-е сутки – ТТ количества клеток CD3<sup>+</sup>, ускорением заживления ожоговой раны на 5-е, 10-е и 20-е сутки ТТ с уменьшением площади ожоговой раны на 20-е сутки на 20%.

3. При экспериментальной ТТ в условиях применения МТ в составе ДП скорость эпителизации ожоговой раны на 5-е, 10-е и 20-е сутки нарастает по мере увеличения в крови количества CD3<sup>+</sup> и снижения количества в крови лимфоцитов с признаками раннего апоптоза.

## Список литературы / References

1. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2009. Т. 148, № 7. С. 27-30. [Osikov M.V. The role of orosomucoid in the regulation of the activity of plasma proteolysis systems in experimental renal failure. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, Vol. 148, no. 7, pp. 27-30. (In Russ.)]
2. 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 M.V., Gizinger O.A., Ogneva O.I. Mechanisms of melatonin effects upon immune state in experimental desynchronoses produced under the led illumination conditions. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 517-524. (In Russ.)]
3. Осиков М.В., Симонян Е.В., Саедгалина О.Т., Бивалькевич В.А. Влияние локального применения эритропоэтина на показатели гибели лимфоцитов в крови в динамике экспериментальной термической травмы // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 2. С. 185-188. [Osikov M.V., Simonyan E.V., Saedgalina O.T., Bivalkevich V.A. The effect of local application of erythropoietin on death indicators of lymphocytes in the blood in the dynamics of experimental thermal injury. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 2, pp. 185-188. (In Russ.)]
4. Осиков М.В., Симонян Е.В., Саедгалина О.Т., Федосов А.А. Механизм влияния эритропоэтина на количественный состав лимфоцитов в крови при экспериментальной термической травме // Современные проблемы науки и образования, 2016. № 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24275> (дата обращения: 09.10.2020). [Osikov M.V., Simonyan E.V., Saedgalina O.T., Fedosov A.A. Mechanism of influence of erythropoietin on the quantitative composition of lymphocytes in the blood during experimental thermal trauma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems*

of Science and Education, 2016, no. 2. [Electronic resource]. Access mode: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24275> (date of the application 09.10.2020).

5. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. Влияние эритропоэтина на апоптоз лимфоцитов при экспериментальной хронической почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т. 159, № 3. С. 326-328. [Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Yu.I. Effect of erythropoietin on lymphocyte apoptosis in experimental chronic renal failure. *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, Vol. 159, no. 3, pp. 326-328. (In Russ.)]

6. Acuna-Castroviejo D., Noguiera-Navarro M.T., Reiter R.J., Escames G. Melatonin actions in the heart: more than a hormone. *Melaton. Res.*, 2018, Vol. 1, no. 1, pp. 21-26.

7. Alkilani A.Z., McCrudden M.T.C., Donnelly R.F. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 2015, Vol. 7, no. 4, pp. 438-470.

8. Duke J.M., Randall S.M., Wood F.M., Boyd J.H., Fear M.W. burns and long-term infectious disease morbidity: a population-based study. *Burns*, 2017, Vol. 43, no. 2, pp. 273-281.

9. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules*, 2018, Vol. 23, no. 3, pii: E530. doi: 10.3390/molecules23030530.

10. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 5, pii: 1223. doi: 10.3390/ijms20051223.

11. 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. *Med. Sci. Monit.*, 2019, Vol. 25, pp. 7547-7556.

12. Rusanova I., Martínez-Ruiz L., Florido J., Rodríguez-Santana C., Guerra-Librero A., Acuña-Castroviejo D., Escames G. Protective effects of melatonin on the skin: future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 19, pii: E4948. doi: 10.3390/ijms20194948.

13. Kim A., Lang T., Xue M., Wijewardana A., Jackson C., Vandervord J. The Role of Th-17 Cells and  $\gamma\delta$  T-Cells in modulating the systemic inflammatory response to severe burn injury. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 18, no. 4, pii: E758. doi: 10.3390/ijms18040758.

14. Markus R.P., Fernandes P.A., Kinker G.S., da Silveira Cruz-Machado S., Marçola M. Immune-pineal axis – acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *Br. J. Pharmacol.*, 2018, Vol. 175, no. 16, pp. 3239-3250.

15. Munoz B., Suarez-Sanchez R., Hernandez-Hernandez O., Franco-Cendejas R., Cortes H., Magana J.J. From traditional biochemical signals to molecular markers for detection of sepsis after burn injuries. *Burns*, 2019, Vol. 45, pp. 16-31.

16. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J., Galano A., Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2017, Vol. 74, pp. 3863-3881.

17. Ringheim G.E., Lee L., Laws-Ricker L., Delohery T. Teriflunomide attenuates immunopathological changes in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front. Neurol.*, 2013, Vol. 169, no. 4, pp. 1-12.

---

**Авторы:**

**Осиков М.В.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Симомян Е.В.** – к.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Агеева А.А.** – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Агеев Ю.И.** – к.м.н., старший преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

---

**Authors:**

**Osikov M.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Simonyan E.V.**, PhD (Pharmacy), Associate Professor, Head, Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

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

**Ageev Yu.I.**, PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 20.11.2020  
Принята к печати 10.01.2021

---

Received 20.11.2020  
Accepted 10.01.2021