

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Осиков М.В.¹, Симонян Е.В.¹, Агеева А.А.¹, Федосов А.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: fedosov.76@mail.ru

На сегодняшний день термическая травма (ТТ) занимает одну из ведущих позиций в структуре общей летальности от несчастных случаев, техногенных аварий на производствах, в повседневной деятельности человека. Последствия ТТ приводят к инвалидизации и существенно ограничивают возможности человека, что сказывается на качестве жизни и ее продолжительности. Представлены многочисленные данные об изменении иммунного статуса при ТТ – количества и активности иммунокомпетентных клеток в очаге повреждения и периферической крови. В патогенезе термической травмы ведущие роли принадлежат оксидативному стрессу, цитокинам и другим медиаторам эндогенного происхождения, многофункциональность и плеiotропность которых позволяют сделать предположение о возможности их применения для коррекции нарушений гомеостаза при термической травме. Один из них – это мелатонин, его рецепторы представлены в коже, а плеiotропные эффекты в последнее время активно изучаются и продемонстрированы при артериальной гипертензии, сахарном диабете, злокачественных опухолях в экспериментальных и клинических условиях. Наличие иммунотропных и редокс-статус регулирующих эффектов мелатонина позволяет предположить его эффективность при ТТ ограниченной площади в условиях локального применения. Существенные экономические затраты при оказании медицинской помощи после ТТ, необходимость поддержания функции многих органов и систем, а также ограниченная эффективность терапевтических подходов, нацеленность отечественного здравоохранения на импортозамещение являются предпосылками для разработки, включая фармакотехнологические подходы, патогенетического обоснования применения, доклинической и клинической апробации новых лекарственных форм для терапии ТТ, в частности новых лекарственных форм с мелатонином для локального применения при ТТ ограниченной площади и глубины.

Ключевые слова: термическая травма, локальная терапия, иммунный статус, редокс-статус, мелатонин.

PROSPECTS FOR THE USE OF MELATONIN IN THERMAL INJURY

Osikov M. V.¹, Simonyan E. V.¹, Ageeva A. A.¹, Fedosov A. A.²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: fedosov.76@mail.ru

Today, thermal injury (TI) occupies one of the leading positions in the structure of general mortality from accidents, industrial accidents at work, and in everyday human activities. The consequences of TI lead to disability and significantly limit the ability of a person, which affects the quality of life and its duration. Numerous data are presented on changes in the immune status in TI - the number and activity of immunocompetent cells in the lesion and peripheral blood. In the pathogenesis of TI, the role of oxidative stress, cytokines, and other endogenous mediators, the multifunctionality of which allows us to make an assumption about the possibility of their use for the correction of homeostasis disorders in TI, is demonstrated. One of them is melatonin, its receptors are present in the skin, and pleiotropic effects have recently been actively studied and demonstrated in arterial hypertension, diabetes mellitus, and malignant tumors in experimental and clinical conditions. The presence of immunotropic and redox status of the regulatory effects of melatonin suggest its effectiveness in TI with a limited area in the conditions of local application. Significant economic costs in the provision of medical care after TI, the need to maintain the function of many organs and systems, as well as the limited effectiveness of therapeutic approaches, the focus of domestic health care on import substitution are prerequisites for the development, including pharmacotechnological approaches, pathogenetic rationale for use, preclinical and clinical testing of new dosage forms for the treatment of TI, in particular, new dosage forms with melatonin for local eneniya with TI limited area and depth.

Keywords: thermal injury, local therapy, immune status, redox status, melatonin.

Термическая травма (ТТ) на сегодняшний день является одной из ведущих медико-социальных проблем. Это связано с ее частотой, высокой смертностью, а также с временной нетрудоспособностью пораженных людей, инвалидностью. Термическая травма представляет глобальную проблему в области здравоохранения – в мире ежегодно фиксируется более 180 000 случаев летального исхода от ожогов, а также отмечается глубокая степень инвалидизации [1]. В Российской Федерации ТТ занимает стойкое третье место среди других видов травм уже не первый год. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ в 2015 г. зарегистрировано более 278,2 тыс. случаев ТТ, в 2017 г. госпитальная и внегоспитальная смертность при ТТ составила 2977 человек [2]. По данным за 2017 г. 96,4% случаев ТТ приходится на бытовые, 46,7% из которых – ожоги кипятком (паром), средняя продолжительность стационарного лечения всех больных составляет примерно 16,3 койко-дня, а общая летальность – около 3,1% [3].

Термическая травма происходит, когда клетки кожи или других тканей разрушаются под воздействием высоких или критических температур жидкостей, пламени, твердых предметов и пр. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют 3 степени ожогов: I – поверхностные, основным клиническим проявлением которых является эритема, II – пограничные, характеризуются выраженной гиперемией и образованием пузырей и потерей эпидермиса, и III – глубокие, главными критериями которых являются глубокий некроз подлежащих тканей и утрата всех слоев кожи [4]. Согласно утвержденной классификации, принятой на XXVII съезде хирургов СССР в 1960 г., выделяют 4 степени ожогов: I, II – поверхностные, IIIА – пограничные, IIIБ и IV – глубокие. Пограничные ожоги вызывают наибольший интерес, обширная нерациональная полифармация и лечение могут приводить к ожоговой болезни и прогрессии термической травмы, связанной, с одной стороны, с системными изменениями в организме, подавлением и дисфункцией иммунной системы как со стороны врожденного, так и со стороны адаптивного иммунного ответа, способными привести к присоединению вторичной инфекции, в том числе госпитальной флоры, с другой – к образованию патологических келоидных и гипертрофических рубцов, нарушениям функций органов и дисфункции различных систем, а также эстетическим дефектам [5].

Цель исследования – провести критический анализ данных литературы, индексированных в базах данных Pubmed, РИНЦ, посвященных перспективным методам локального применения новых лекарственных форм при ТТ, в том числе целесообразности разработки новых локальных лекарственных форм с мелатонином, для коррекции иммунного статуса.

К местному ответу организма на ТТ можно отнести коагуляцию тканей, деформацию капиллярной сети с возрастающим тромбозом в соседних тканях и сосудах, а также в зоне стаза на первые сутки. Системный ответ организма развивается при обширных, массивных поражениях кожи по площади и глубине, проявляется гиповолемией, гипердинамическим сосудистым кризом, увеличением выброса медиаторов из пораженных тканей, лихорадкой, мышечным катаболизмом. В патогенезе ТТ ключевое значение имеют иммунные механизмы. Продемонстрирована роль нейтрофилов, моноцитов, тканевых макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, гуморальных факторов. Функциональная активность нейтрофилов в первые сутки велика, что увеличивает защитные и антибактериальные свойства кожи, но при этом сопровождается массивной продукцией свободных радикалов и снижает репаративные и защитные свойства кожи. Ключевую роль в активации нейтрофилов и их миграции играют при термической травме C5a фрагмент комплемента, рецептор CXCR2, ИЛ-8, хемотаксический фактор FMLP, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и иные факторы [6]. В очаг воспаления стремительно мигрируют тканевые макрофаги, прежде всего M1 и M2 субпопуляции под влиянием хемоаттрактантов (SDF-1/CXCR4 и др.), что увеличивает синтез и секрецию факторов роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [7]. В первые сутки ТТ очаг повреждения инфильтрируется супрессорными клетками, такими как CD 11b, и ассоциированными белками и рецепторами Gr1+ (MDSCs), которые способны пролонгировать и усиливать воспаление за счет высвобождения пула цитокинов провоспалительного профиля, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α [8].

В коже происходит активация и дендритных клеток (ДК). Она напрямую связана с высвобождением достаточного количества провоспалительного цитокина TNF- α при термической травме. В ДК также могут дифференцироваться и моноциты, которые покидают сосудистое русло и поступают в очаг под влиянием MafB, KLF4, c-Maf и других очень значимых транскрипционных факторов [9]. Также рассматривается роль ДК, которые могут выступать как прямое связующее звено между врожденным и адаптивным иммунным статусом при изменении или конформации рецептора на поверхности HLA-рецепторов и TLR-4 рецепторов после ТТ для взаимодействия с другими иммунокомпетентными клетками. В свою очередь NK-клетки, активируемые ИЛ-12 из дендритных клеток, могут продуцировать и провоспалительные цитокины (TNF- α) и выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток. Показано, что при ТТ развивается дисфункция ДК и NK, сопряженная с инфекционными осложнениями [10]. Установлена роль $\gamma\delta$ Т-клеток в патогенезе ТТ за счет продукции факторов роста и цитокинов, участвующих в активации Th2-, Th17-зависимого ответа в очаге ТТ [11].

Активация сложно протекающего, многоступенчатого каскада воспалительных реакций при термической травме также включает синтез белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, и ряда других. Также при ТТ возникают экспрессия молекул адгезии и множественные эффекты цитокинов. Биологически активное вещество ИЛ-2 активирует пролиферацию Т-клеток, тем самым повышает секрецию ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α [12]. Широко известный ИЛ-8 активатор нейтрофилов участвует в ангиогенезе, клеточном росте и ремоделировании после термической травмы [13]. Один из популярных цитокинов – ИЛ-1 β – активирует хемотаксис, созревание и функцию нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов и других клеток [14]. Показано, что при ТТ на антигенпрезентирующих клетках повышается экспрессия рецептора TREM-1, что сопряжено с секрецией провоспалительных цитокинов [15]. ИЛ-15 синтезируется дендритными клетками, моноцитами, стромальными и другими клетками, стимулирует пролиферацию и субпопуляцию лимфоцитов – CD8+, секрецию иммуноглобулинов плазмочитами, развитие NK-клеток, ингибирует апоптоз, повышает фагоцитоз нейтрофилов и активность тучных клеток. При ТТ концентрация в сыворотке ИЛ-17 возрастает через 3 часа и сохраняется до 7 дней [16]. Большое значение в репарации термической раны отводится факторам роста TGF- β , IGF-1, KGF, FGF, EGF и иным, активирующим матриксные металлопротеиназы и синтез фибробластами волокон соединительной ткани. Многие из указанных цитокинов и факторов роста применяются в качестве фармакологических агентов, в частности эпидермального фактора роста (EGF), участие которого в патогенезе ТТ продемонстрировано нами ранее: EGF способствует сокращению сроков лечения за счет восстановления клеточного матрикса, клеточной мембраны и клеточного состава в целом, снижения синтеза провоспалительных цитокинов и миграции макрофагов, моноцитов и фиброцитов в очаг повреждения [17]. Рассматривается возможность применения TGF- β 3 с целью ограничения образования келоидных и гипертрофических рубцов при термической травме [18].

Характерная для ТТ иммуносупрессия по адаптивному звену иммунитета и лимфоцитопения (преимущественно эффекторов клеточного звена CD3+, CD4+, CD8+) связаны с увеличением миграции лимфоцитов в очаг повреждения, активацией гибели лимфоцитов путем некроза и апоптоза в условиях оксидативного стресса, экспрессии CD95 на мембране, увеличением активности каспазы 3 и секрецией кортизола; кроме того, повышается концентрация супрессорных клеток и других Т-лимфоцитов, регулирующих иммунный ответ [19]. В целом отмечают, что ТТ присущи супрессия Th1-зависимого ответа и активация Th2-зависимой секреции цитокинов и T_{reg} [20]. Сведения о количественном составе эффекторов гуморального иммунитета, таких как CD19+, противоречивы [21, 22]. Однако избыточная активация Th2-зависимого иммунного ответа сопровождается

повышенной восприимчивостью к инфекции в связи с нарушением функции фагоцитирующих и иных антигенпрезентирующих клеток.

Патогенез ТТ включает активацию процессов свободнорадикального окисления, формирование окислительного стресса. Уровень свободных радикалов растет за счет «респираторного взрыва» фагоцитов, активации эндотелиоцитов, что приводит к запуску каскада перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислительной модификации белков, повреждению мембран клеток кожи, тромбоцитов, эндотелиоцитов, лейкоцитов, в том числе с инициацией апоптоза лейкоцитов и как следствие – дисрегуляции иммунного ответа, выраженность которого зависит от глубины поражения кожи при ТТ [23]. Кроме этого, при ТТ имеют значение изменения в иммунокомпетентных клетках на геномном и эпигеномном уровнях, изменяется содержание микроРНК в коже, что связывают с нарушением синтеза волокон соединительной ткани и репарации очага термического повреждения [24, 25].

В настоящее время на территории РФ единых принципов и подходов к терапии ТТ нет. Приказом № 569 Минздравсоцразвития Российской Федерации от 21.07.2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с термическими и химическими ожогами головы, шеи, туловища, плечевого пояса, верхней конечности, запястья и кисти, области тазобедренного сустава и нижней конечности, голеностопного сустава и стопы, термическими и химическими ожогами дыхательных путей» утвержден стандарт лечения ожогов и термической травмы различного генеза который отражает суть и принципы лечения термической травмы и ожогов, содержание приказа носит рекомендательный характер. Лечение ТТ определяется тяжестью ТТ, глубиной поражения, также учитывается возможное участие химических веществ – раскаленных кислот, щелочей. Не стоит упускать из виду и наличие сопутствующих хронических заболеваний, возраст, пол и прочее. В большинстве случаев необходим системный и всесторонний подход к лечению, который включает в себя системную и местную терапию термической травмы, коррекцию и лечение осложнений, связанных с термической травмой, а также лечение и коррекцию сопутствующей патологии.

Ключевыми лечебными мероприятиями при ТТ являются восстановление трофики тканей на уровне микроциркуляции с целью сохранения жизнеспособности тканей в паранекротической зоне, подавление микрофлоры и ее роста и развития, своевременное иссечение непосредственно области некроза, ускорение темпов репарации, хирургическая некрэктомия. В современной комбустиологии руководствуются лечением в контролируемой среде без патогенной микрофлоры, ведением ожога под асептической повязкой, применением аутодермо- или ксенопластики. Среди многочисленных и сочетанных методов лечения одним из ведущих является лечение под асептической повязкой. Преимуществом

такого метода является повышение концентрации местнодействующего лекарственного средства, что приводит к эффективности лечения раневого процесса.

На сегодняшний день представлен широкий ассортимент лекарственных средств для местного лечения ТТ. Он включает мази, кремы, линименты, эмульсии, порошки, аэрозольные препараты, растворы для наружного применения, содержащие антимикробные средства, антисептические средства, анальгетики и др. В настоящее время на территории РФ в реестре лекарственных средств зарегистрировано 186 наименований в виде повязок, из них 176 могут использоваться при терапии ожогов разной степени тяжести: повязки абсорбирующие на текстильной основе (Активтекс, Ваулен, Камупол); повязки пленочные из полупроницаемых полимеров (Гидрофильм, Биодеспол, Омидерм); повязки тюлевые из натуральных волокон, импрегнированные лекарственным веществом (Тюлле-грас, Ломатюль, Софра-тюль и др.); повязки губчатые из пористого материала (Альгикол, Коллахит, Колетекс, Суспур-дерм, Мепилекс-трансфер и др.); повязки ксерогелевые (Микоран, Кератан и др.); повязки гидрогелевые, содержащие нерастворимые полимеры (Аквацел, Опрагель, Гелепран, Аполло, Гибросорб-гель и пр.); повязки гидроколлоидные из гелеобразующих веществ с эластомерами и адгезивами (Грануфлекс, Конфилм, Супрасоб Н и др.). Все представленные повязки могут быть использованы во II–III фазах ТТ при умеренной экссудации в ожоговой ране [26, 27]. Однако различная тяжесть ожога, разная выраженность экссудации, возможность присоединения инфекции и иные персонафицированные особенности течения ТТ приводят к отсутствию универсального раневого покрытия для больных с ТТ.

В связи с этим, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в местном лечении ожоговых ран, сохраняется необходимость в постоянном совершенствовании и разработке новых методов и средств. В настоящее время трансдермальный путь доставки лекарств является одним из самых успешных и инновационных [28]. Трансдермальные терапевтические системы нашли признание из-за простоты применения и высокой эффективности. Трансдермальная лекарственная пленка (ТДП) на основе биополимера может способствовать равномерному постепенному дозированию мелатонина в очаге термической травмы, препятствуя его инактивации. Ранее нами при экспериментальной ТТ успешно продемонстрирована эффективность применения трансдермальной пленки оригинального состава с эритропоетином [29]. В частности, впервые в РФ представлены данные о применении ТДП с эритропоетином для коррекции иммунного статуса и репаративных, регенеративных процессов в динамике заживления ТТ и продемонстрировано, что эритропоетин в составе ТДП приводит к подавлению поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, увеличению количества

субпопуляции лимфоцитов, а именно: CD3⁺ и CD45RA⁺ лимфоцитов в крови, увеличению ИЛ-4, концентрации IgG в сыворотке, снижению концентрации в сыворотке ИФН- γ ИЛ-1 β , ограничению гибели лимфоцитов в крови, снижению содержания продуктов ПОЛ в лимфоцитах и плазме, частичному восстановлению активности ферментов антиокислительной защиты, увеличению в очаге термического повреждения представительства лимфоцитов, а также ускорению репарации.

Одним из подобных эритропоэтину эндогенных регуляторов гомеостаза с плейотропным действием является мелатонин (N-ацетил-5-метоксипирамин). Популярность и широкую известность мелатонин приобрел примерно 50 лет тому назад, когда Лернер с соавт. выделили его у крупного рогатого скота из шишковидной железы [30]. Эпифиз является ключевым продуцентом мелатонина у животных, экстрапинеальный синтез мелатонина установлен в сетчатке, эпителии желудочно-кишечного тракта, в гемопоэтических клетках и клетках крови, эндотелиоцитах, а также в клетках кожи, где он оказывает ауто- и паракринный эффект [31]. Мелатонин образуется сложным путем гидроксирования серотонина из 5-гидрокситриптофана, который в свою очередь образуется из протеиногенной аминокислоты – L-триптофана.

В настоящее время накоплены данные о наличии специфических рецепторов для мелатонина на различных клетках в организме человека, что обуславливает его эффекты на клеточный метаболизм и функцию [32]. Мембранные мелатониновые рецепторы находятся на поверхности клеток и представлены MT1 (MTNR1A у человека) и MT2 (MTNR1B у человека). В коже обнаружены оба типа рецепторов. Данные рецепторы представляют собой гетеротримерные рецепторы, сопряженные с G-белком, внутриклеточная передача сигнала осуществляется через фосфолипазу A2, фосфолипазу C, аденилатциклазу, в том числе и гуанилатциклазу, а также калиевые и кальциевые каналы, что приводит к усилению метаболических процессов клетки [33]. Кроме этого, амфифильные свойства позволяют мелатонину свободно проходить через мембрану, воздействовать на внутриклеточные процессы после взаимодействия с ядерными рецепторами ROR / RZR [34].

Ключевая функция мелатонина в организме – это регуляция циркадных ритмов, которая заключается в способности регулировать и контролировать возбудимость нервных клеток в супрахиазматических ядрах гипоталамуса через мелатониновые рецепторы [35]. Достаточно серьезную доказательную базу имеет антиоксидантный эффект мелатонина [36]. Выявлены прямое, обусловленное химической природой взаимодействие мелатонина с активными формами кислорода и азота, а также его способность активировать антиоксидантный фермент глутатионпероксидазу [37]. Не только сам мелатонин, но и

широкий ряд его производных и метаболитов могут нейтрализовать, подавлять или активно связывать свободные радикалы и их производные [38].

Представлены данные об иммуномодулирующих эффектах мелатонина. Мелатонин увеличивает массы иммунных органов в условиях иммуносупрессии и оказывает антипролиферативное действие на активированные лимфоциты [39]. Мелатонин модулирует реакции врожденного иммунитета, повышает количество и активирует NK-клетки и моноциты, повышает фагоцитоз [40]. Мелатонин регулирует пролиферативный ответ Т-лимфоцитов и их поликлональную стимуляцию, активность субпопуляции Th1 и интенсивность апоптоза клеток [41]. Представлены данные о способности мелатонина стимулировать синтез некоторых цитокинов, интерферонов, в том числе ИЛ-17, подавлять ЛПС-стимулированную выработку ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [42].

Результаты проведенного с учетом рекомендаций группы PRISMA [43] метаанализа семи рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с 221 участником, индексированных в Pubmed с января 1980 г. по декабрь 2010 г., в которых сравнивали действие мелатонина с плацебо на конечную точку – артериальное давление, продемонстрировали эффективность применения мелатонина при артериальной гипертензии; антигипертензивное действие реализуется за счет снижения уровня катехоламинов, прямого эффекта на нейроны сосудодвигательного центра, снижение частоты сердечных сокращений [44]. У пациентов с сахарным диабетом мелатонин обеспечивает защиту β -клеток на уровне клеточных мембран, митохондрий и ядра [45]. Мелатонин регулирует регенерацию поврежденных тканей и ускоряет процесс закрытия и эпителизации хронических язв за счет увеличения активности NO-синтазы, циклооксигеназы, приводящих к улучшению микроциркуляции слизистой оболочки [46]. Антисканцерогенный эффект мелатонина обеспечивается активацией апоптоза опухолевых клеток, снижением опухолевой прогрессии за счет ингибирования клеточного цикла опухолевых клеток, блокады рецептора эпидермального фактора роста и активности митоген-активируемой протеинкиназы, ограничения ангиогенеза и пролиферации эндотелиальных клеток путем ингибирования вазоэндотелиального фактора роста [47].

Таким образом, в литературе представлены многочисленные данные об изменении иммунного статуса при ТТ различной степени тяжести и площади повреждения, развитии осложнений, в том числе изменении количества и активности иммунокомпетентных клеток в очаге повреждения и периферической крови. Продемонстрирована роль оксидативного стресса в патогенезе ТТ. Немаловажную роль в патогенезе ТТ играют цитокины и другие эндогенные медиаторы, полифункциональность которых позволяет сделать предположение о возможности их применения для коррекции нарушений гомеостаза при ТТ. Одним из таких

веществ может быть мелатонин, рецепторы для которого представлены в коже, а плейотропные эффекты которого в последнее время активно изучаются и продемонстрированы при артериальной гипертензии, сахарном диабете, злокачественных опухолях в экспериментальных и клинических условиях. Наличие выраженных иммуностропных и редокс-статус регулирующих эффектов мелатонина как в физиологических условиях, так и при патологии позволяют предположить его эффективность при ТТ ограниченной площади в условиях локального применения. Однако в доступной литературе сведения о локальном применении мелатонина при ТТ практически нами не обнаружены, не исследован механизм локального действия мелатонина при ТТ, а на фармацевтическом рынке в РФ отсутствуют лекарственные формы с мелатонином для локального применения. В связи с этим актуальными, клинически востребованными в комбустиологии являются разработка, обоснование состава новых лекарственных форм с мелатонином для локального применения, а также обоснование с патогенетических позиций их эффективности при ТТ ограниченной площади и глубины.

Список литературы

- 1 Ожоги // Информационный бюллетень. 2019. № 365. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/> (дата обращения: 22.12.2019).
- 2 Агеева Л.И. Здоровоохранение в России. М.: Росстат, 2017. 48 с.
- 3 Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Статистический анализ работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2017 год // Электронный научно-практический журнал Комбустиология. 2018. Ч. 1. URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-remvaaya/> (дата обращения: 22.12.2019).
- 4 Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Электронный ресурс]. URL: <http://mkb-10.com/> (дата обращения: 22.12.2019).
- 5 Penn J.W., Grobbelaar A.O., Rolfe K.J. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Intjburns Trauma*. 2012. vol. 2. no.1. P. 18–28.
- 6 Galkin, A.A., Demidova A.A., Galkin V.S. Damage of protective functions of neutrophils in early stages of burn disease. *Biology Bulletin Reviews*. 2012. vol. 2. № 6. P. 512-524.
- 7 Mogoşanu G.D. Natural products locally modulators of the cellular response: therapeutic perspectives in skin burns. *Rom J. Morphol. Embryol*. 2012. vol. 53 no. 2. P. 249–262.
- 8 Rani M., Zhang Q., Schwacha M.G. Gamma delta ($\gamma\delta$) T-cells regulate wound myeloid cell activity after burn. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2014. vol. 42. no.2. P. 133–141.

- 9 Jeschke X.G., Jeschke M.G. Perturbed mononuclear phagocyte system in severely burned and septic patientsfangming. *Shock*. 2013. vol. 40. no.2. P. 81–88.
- 10 Haik J., Nardini G., Goldman N. Increased serum NKG2D–ligands and downregulation of NKG2D in peripheral blood NK cells of patients with major burns. *Oncotarget*. 2016. vol. 7. no.3. P. 2220–2228.
- 11 Rani. M., Zhang Q., Scherer M.R. Activated skin $\gamma\delta$ T–cells regulate T–cell infiltration of the wound site after burn. *Innate immunity*. 2015. vol. 21, № 2. P. 140–150.
- 12 Fazal N. T cell suppression in burn and septic injuries. *Immunosuppression Role in Health and Diseases*. – 2012. URL: <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/29072.pdf>_(дата обращения: 22.12.2019).
- 13 Kraft R., Herndon D.N., Finnerty C.C. Predictive Value of IL–8 for Sepsis and Severe Infections After Burn Injury: A Clinical Study. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2015. vol. 43.3. P. 222–227.
- 14 Liu L., Li X., Yang J., Chai J., Yu Y., Duan H., Song H., Feng R., Wang T., Yin H., Hu Q., Wang S., Du J. Comparison of systemic inflammation response and vital organ damage induced by severe burns in different area. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015. V. 8(6). P. 6367-6376.
- 15 Patil N.K., Luan L., Bohannon J.K. IL–15 superagonist expands mCD8+ T, NK and NKT cells after burn injury but fails to improve outcome during burn wound infection. *PloS one*. 2016. vol. 11. no.2. P. e0148452.
- 16 Alexis A., Carrer D.P., Droggiti D.I. Immune responses in relation to the type and time of thermal injury: an experimental study. *Injury*. 2015. vol. 46. no.2. P. 227–232.
- 17 Rani M., Schwacha M.G. The composition of T-cell subsets are altered in the burn wound early after injury. *PLoS One*. 2017. V. 12(6). P. e0179015. DOI: 10.1371/journal.pone.0179015.
- 18 Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Лихачева А.Г. Влияние локального применения эпидермального фактора роста на врожденный иммунитет и клеточный состав очага повреждения при экспериментальной термической травме // *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 2014. Т. 157. № 3. С. 280-283.
- 19 Ferguson M.W., Duncan J., Bond J. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double–blind, placebo–controlled, phase I/II studies. *The Lancet*. 2009. vol. 373. no.9671. P. 1264–1274.
- 20 Hanschen M., Tajima G., O’Leary F. Injury induces early activation of T cell receptor signaling pathways in CD4+ regulatory T cells. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2011. vol. 35. no.3. P. 252–257.
- 21 Fan J., Meng Q.Y., Guo G.H. Effect of early enteral immune nutrition on immune function of intestine in mice with severe burn. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2009. vol. 25. no.2. P. 140–143.

- 22 Posluszny Jr J.A., Muthumalaiappan K., Kini A. Burn injury dampens erythroid cell production through reprioritizing bone marrow hematopoietic response. *The J. of trauma*. 2011. vol. 71, no.5. P. 1288.
- 23 Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). СПб.: Мед. пресса, 2006. 397 с.
- 24 Cornick S.M., Noronha S.A.A.C.D., Noronha S.M.R.D. Toll like receptors gene expression of human keratinocytes cultured of severe burn injury. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2014. vol. 29. P. 33–38.
- 25 Liu J. Luo C., Yin C. Downregulation of let7b promotes COL1A1 and COL1A2 expression in dermis and skin fibroblasts during heat wound repair. *Molecular medicine reports*. 2016. vol. 13. no.3. P. 2683–2688.
- 26 Ковальчук А.О. Морфометрические показатели кожи животных с экспериментальной ожоговой травмой при проведении раннего хирургического лечения с использованием гидрогелевых повязок и полиуретановых адсорбентов // *Новости хирургии*. 2016. Т. 24. № 2. С. 109–119.
- 27 Lagus H., Sarlomo–Rikala M., Böhling T. Prospective study on burns treated with Integra®, a cellulose sponge and split thickness skin graft: comparative clinical and histological study — randomized controlled trial. *Burns*. 2013. vol. 39. no.8. P. 1577–1587.
- 28 Cilurzo F., Gennari C.G., Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012. Vol.9. no.1. P. 33–45.
- 29 Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J. Biol. Chem*. 1960. vol. 235. P. 1992-1997.
- 30 Slominski A.T., Hardeland R., Zmijewski M.A., Slominski R.M., Reiter R.J., Paus R. Melatonin: A Cutaneous Perspective on its Production, Metabolism, and Functions. *J. Invest Dermatol*. 2018. vol.138. no.3. P.490-499.
- 31 Mishima K. Melatonin as a regulator of human sleep and circadian systems. *Nihon Rinsho*. 2012. vol.70. no.7. P.39-44.
- 32 Zlotos D.P., Jockers R., Cecon E., Rivara S., Witt-Enderby P.A. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *J. Med. Chem*. 2014. vol.57. no.8. P.61-85
- 33 Смирнов, А.Н. Ядерные рецепторы мелатонина // *Биохимия*. 2001 Т. 66. Вып. 1. С. 28–36.
- 34 Hardeland, R. Chronobiology of Melatonin beyond the Feedback to the Suprachiasmatic Nucleus-Consequences to Melatonin Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci*. 2013. vol. 14. no.3. P. 5817-5841.

- 35 Korkmaz A., Reiter R.J., Topal T. Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials. *Mol. Med.* 2009. vol. 15. no.1-2. P. 43–50.
- 36 Yoo Y.M., Jeung E.B. Melatonin-induced calbindin-D9k expression reduces hydrogen peroxide-mediated cell death in rat pituitary GH3 cells. *J. Pineal Res.* 2010. vol. 48. no.2. P. 83-93.
- 37 Reiter R.J., Tan D.X., Terron M.P. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta. Biochim. Pol.* 2007. vol. 54. no.1. P. 1-9.
- 38 Осиков М.В., Симонян Е.В., Голощапова Ж.А., Седгалина О.Т., Бирюкова Т.И. Динамика репаративных процессов при экспериментальной термической травме в условиях применения трансдермальной пленки с эритропоэтином // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26068> (дата обращения: 09.11.2019).
- 39 Capelli E., Campo I., Panelli S. Evaluation of gene expression in human lymphocytes activated in the presence of melatonin. *Int. Immunopharmacol.* 2002. vol. 2. no.7. P. 885-892.
- 40 Baeza I., Alvarado C., Alvarez P. Improvement of leucocyte functions in ovariectomised aged rats after treatment with growth hormone, melatonin, oestrogens or phyto-oestrogens. *J. Reprod. Immunol.* 2009. vol. 80, no.1-2. P. 70-79.
- 41 Srinivasan V., Spence D.W., Trakht I. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring diseases. *Neuroimmunomodulation.* 2008. vol.15, no.2. P. 93-101.
- 42 Глебездина Н.С., Куклина Е.М. Мелатонин-зависимая регуляция активности Th17 // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2014. Т.49. №3. С. 21-22.
- 43 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int. J. Surg.* 2010. V. 8(5). P. 336–341.
- 44 Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. vol. 7. P. 577-584.
- 45 Navarro-Alarcón M., Ruiz-Ojeda F.J., Blanca-Herrera R.M. Melatonin and metabolic regulation: a review. *Food Funct.* 2014. vol. 5. no.11. P. 2806-2832.
- 46 Konturek, S.J., Konturek P.C., Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006. vol. 57. no.5. P. 51-66.
- 47 Alvarez-García V., González A., Alonso-González C. Regulation of vascular endothelial growth factor by melatonin in human breast cancer cells. *J. Pineal. Res.* 2013. vol. 54. no.4. P. 373-380.