

УДК 616-001.17-021.6-085.357:577.171.5
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-89-95>

Влияние системного применения мелатонина на интенсивность свободно-радикальной деструкции липидов и белков ожоговой раны в динамике экспериментальной термической травмы

Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., Сеницкий А.И., Шатрова Ю.М.

*Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64*

РЕЗЮМЕ

Цель работы – исследовать влияние мелатонина (МТ) на содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) в гомогенате ожоговой раны при экспериментальной термической травме (ТТ).

Материалы и методы. На самцах крыс линии Wistar моделировали ТТ степени IIIA площадью 3,5% контактом кожи с кипящей водой в течение 12 с. МТ применяли внутривнутрибрюшинно (10 мг/кг), 1 раз/сут в течение 5 сут. В гомогенате ожоговой раны на 5, 10 и 20-е сут определяли содержание продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта, продуктов ОМБ.

Результаты. В ожоговой ране увеличивалось содержание вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, конечных продуктов в изопропанольной фазе липидного экстракта; увеличивалось содержание первичных и вторичных продуктов ОМБ нейтрального характера на 5, 10 и 20-е сут, вторичных продуктов нейтрального характера – на 10-е и 20-е сут. Применение МТ снижает содержание конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта; суммарное количество продуктов ОМБ за счет первичных и вторичных продуктов нейтрального характера.

Заключение. В динамике 20-суточного наблюдения при ТТ кожи в ожоговой ране накапливаются продукты ПОЛ и ОМБ, применение МТ в суммарной дозе 50 мг/кг приводит к снижению и частичному восстановлению содержания продуктов ПОЛ и ОМБ, что может ограничивать вторичную альтерацию, ускорять заживление ожоговой раны.

Ключевые слова: мелатонин, термическая травма, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. 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), РФФИ и Челябинской области (проект № 20-415-740016).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 10 от 15.11.2019).

Для цитирования: Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., Сеницкий А.И., Шатрова Ю.М. Влияние системного применения мелатонина на интенсивность свободно-радикальной деструкции липидов и белков ожоговой раны в динамике экспериментальной термической травмы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):89–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-89-95>.

✉ Осиков Михаил Владимирович, prof.osikov@yandex.ru

The effect of systemic melatonin administration on the intensity of free radical damage to lipids and proteins in the burn wound in the dynamics of experimental thermal injury

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

South Ural State Medical University (SUSMU)
64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the effect of melatonin (MT) on the content of lipid peroxidation (LPO) and protein oxidation (PO) products in the tissue homogenate from the burn wound in experimental thermal injury (TI).

Materials and methods. Third-degree (IIIA) TI with a relative area of 3.5% was modeled on male Wistar rats via contact of the skin with boiling water. Intraperitoneal administration of MT (10 mg / kg) was performed once a day for 5 days. On days 5, 10, and 20, LPO products in the heptane and isopropanol phases of lipid extraction and PO products were determined in the tissue homogenate from the burn wound.

Results. The content of secondary and end products of LPO in the heptane phase and end products in the isopropanol phase increased in the wound. The content of primary and secondary PO products of neutral nature increased on days 5, 10, and 20, and the level of secondary PO products of neutral nature elevated on days 10 and 20. Administration of MT reduced the content of LPO end products in the heptane phase, secondary and end products of LPO in the isopropanol phase, and the total amount of PO products due to primary and secondary products of neutral nature.

Conclusion. In the 20-day follow-up, LPO and PO products accumulated in the burn wound. The administration of MT at a total dose of 50 mg / kg led to reduction and partial restoration of the content of LPO and POM products, which can limit secondary alterations and accelerate healing of the burn wound.

Keywords: melatonin, thermal injury, lipid peroxidation, protein oxidative modification

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology within the UMNIK program (agreement No. 15583GU/2020 of 05.07.2020), RFBR, and the Chelyabinsk region (Project No. 20-415-740016).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at South Ural State Medical University (Protocol No. 10 of 15.11.2019).

For citation: Osikov M.V., Ageeva A.A., Ageev Yu. I., Sinitsky A.I., Shatrova Yu.M. The effect of systemic melatonin administration on the intensity of free radical damage to lipids and proteins in the burn wound in the dynamics of experimental thermal injury. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):89–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-89-95>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкий спектр используемых лекарственных средств при термической травме (ТТ), их эффективность в клинических условиях не всегда удовлетворяет комбустиологов, а побочные эффекты часто ограничивают применение. Особое внимание при поиске новых лекарственных средств уделяется регуляторам гомеостаза эндогенного про-

исхождения с плейотропными эффектами [1–4]. При ТТ продемонстрирована эффективность окситоцина, гормона роста, инсулина, тестостерона и других, необходимы дополнительные данные для обоснования их применения [5]. Кожа – самый большой орган с интенсивно протекающими процессами свободно-радикального окисления (СРО), образующиеся в коже продукты СРО оказывают локальное и дистантное действие [6].

Окислительный стресс фиксируется не только в очаге повреждения, но и в сердце, легких, почках, мышцах и других органах [7, 8]. Интерес представляет исследование в очаге ТТ альдегид- и кетонсодержащих карбонильных производных белков – продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) как маркеров СРО и эффективности применения антиоксидантов [9]. Большинство сведений о содержании продуктов ПОЛ и ОМБ при ТТ посвящены исследованиям в плазме и внутренних органах, но не в ожоговой ране [7, 8, 10].

Мелатонин (МТ) – одна из наиболее древних в эволюционном отношении молекул с первоначальной функцией антиоксиданта, его источником являются шишковидная железа, клетки сетчатки, желудочно-кишечный тракт [11]. Клетки кожи синтезируют МТ, его метаболиты обнаружены в кератиноцитах, меланоцитах, дермальных фибробластах [12]. В эксперименте при повреждении кожи МТ накапливается в эпидермисе, защищая митохондрии [13]. Рецепторы МТ: МТ1 (Mel1a), МТ2 (Mel1b), $ROR\alpha$ обнаружены в кератиноцитах, фибробластах кожи, клетках волосяного фолликула, меланоцитах [14]. МТ обладает мультитропными эффектами: участвует в регуляции ритмов «сон – бодрствование», оказывает антиоксидантное, про- и противовоспалительное, антиапоптогенное действие, регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток [15]. Эти и другие эффекты МТ привлекают внимание с фундаментальных позиций регуляции гомеостаза, участия в патогенезе заболеваний и с прикладных – в связи с возможностью применения для профилактики и терапии заболеваний.

Цель работы – исследовать влияние МТ на содержание продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате ожоговой раны при экспериментальной ТТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 120 самцах крыс линии Wistar массой 200–240 г в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария) ЮУГМУ при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию животных в соответствии с заключением этического комитета (протокол № 10 от 15.11.2019). Животные случайным образом разделены на группы: группа 1 ($n = 20$) – интактные; группа 2 ($n = 36$) – с ТТ; группа 3 ($n = 32$) – с ТТ в условиях применения МТ.

Для моделирования ТТ степени IIIA площадью 3,5% межлопаточный участок кожи погружали в воду при 98–99 °С на 12 с. Глубину ожога верифицировали морфологическими методами. Для анестезии использовали «Золетил-100» (МНН: тилетамин

гидрохлорид, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг. В группах 2 и 3 ежедневно в течение 20 сут на ожоговой поверхности фиксировали асептическую повязку. Мелатонин (ФЛАММА С.П.А., Италия) применяли внутривнутрибрюшинно в ежедневной разовой дозе 10 мг/кг в течение 5 сут. В гомогенате ожоговой раны оценивали содержание продуктов ПОЛ и ОМБ на 5, 10 и 20-е сут.

Для приготовления 10%-го гомогената ожоговую рану иссекали, 40 мг отмывали в охлажденном буфере, высушивали, измельчали и гомогенизировали при температуре 2–4 °С в 0,4 мл (1 : 10) охлажденного 0,1 М фосфатного буфера (рН 7,4). Продукты ПОЛ определяли на спектрофотометре «СФ-56» («ЛОМО-Спектр», г. Санкт-Петербург) [16]. Измеряли оптическую плотность гептанового и изопропанольного экстрактов при 220 нм (изолированные двойные связи), 232 нм (диеновые конъюгаты (ДК)), 278 нм (кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ)), 400 нм (основания Шиффа (ШО)). Относительное содержание продуктов ПОЛ выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} (ДК), E_{278}/E_{220} (КД и СТ) и E_{400}/E_{220} (ШО).

Уровень продуктов ОМБ определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином с регистрацией на спектрофотометре альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части (УФ) спектра и области видимого света [17]. Результат выражали в единицах оптической плотности на мг белка (у.е./мг). Результаты обрабатывали с использованием IBM SPSS Statistics 19, представляли в виде медианы и интерквартильного диапазона ($Me (Q_{25}; Q_{75})$). Значимость различий оценивали при помощи критериев Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 5-е сут ТТ в ране увеличивалось содержание КД и СТ, ШО в гептановой и изопропанольной фазах экстракта (табл. 1). На 10-е и 20-е сут эксперимента в гептановой фазе ожоговой раны возрастало содержание КД, СТ и ШО, в изопропанольной фазе – только ШО. Содержание ДК в гептановой и изопропанольной фазах на 5, 10 и 20-е сут, а также КД и СТ в изопропанольной фазе на 10-е и 20-е сут значимо не изменялось. В динамике ТТ содержание ШО в гептановой и изопропанольной фазах на 10-е сут меньше ($p < 0,01$), чем на 5-е сут, а на 20-е сут больше ($p < 0,01$), чем на 10-е сут.

Суммарное количество продуктов ОМБ увеличивалось на 5, 10 и 20-е сут (табл. 2). Это связано с уве-

личением на 5, 10, 20-е сут суммарного содержания АДНФГ, на 10-е и 20-е сут – КДНФГ, суммарного количества продуктов ОМБ в УФ области, на 5, 10 и 20-е сут. Суммарное количество продуктов ОМБ в видимой области снижалось на 10-е сут ТТ. Выявлено на 5-е сут увеличение АДНФГ в области УФ-части спектра, на 10-е сут – увеличение АДНФГ и КДНФГ в УФ-области, снижение АДНФГ и КДНФГ в видимой, на 20-е сут – увеличение АДНФГ в УФ и видимой, увеличение КДНФГ в УФ-области.

В динамике суммарное количество продуктов ОМБ и КДНФГ, количество КДНФГ в УФ-части спектра на 10 и 20-е сут больше ($p < 0,01$), чем на 5-е сут. Суммарное количество продуктов ОМБ в УФ-части спектра и количество АДНФГ в УФ-части спектра на 10-е сут больше ($p < 0,01$), чем на 5-е и

20-е сут; количество АДНФГ и КДНФГ в видимой части спектра на 10-е сут меньше ($p < 0,01$), чем на 5-е и 20-е сут.

В условиях применения МТ на 5-е сут ТТ в гептановой фазе снижалось количество ШО, в изопропанольной фазе – ДК, КД и СТ, ШО (см. табл. 1). На 10-е сут в гептановой фазе снижалось количество ШО, в изопропанольной фазе – ДК. К 20-м сут зафиксировано в гептановой фазе снижение содержания КД и СТ, ШО, в изопропанольной фазе – ДК, КД и СТ, ШО. Во все сроки наблюдения МТ не привел к полному восстановлению показателей ПОЛ в ране. Значимые отличия с интактными животными сохранялись в гептановой фазе для КД и СТ на 20-е сут ТТ, для ШО – на 5, 10 и 20-е сут, в изопропанольной фазе для КД и СТ, ШО – на 5-е и 20-е сут.

Таблица 1

Влияние мелатонина на содержание продуктов перекисного окисления липидов в ожоговой ране при термической травме, $Me(Q_{25}; Q_{75})$							
Показатель	Группа 1 (интактные), $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 5-е сут, $n = 16$	Группа 2 (ТТ), 10-е сут, $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 20-е сут, $n = 21$	Группа 3 (ТТ + МТ), 5-е сут, $n = 13$	Группа 3 (ТТ + МТ), 10-е сут, $n = 10$	Группа 3 (ТТ + МТ), 20-е сут, $n = 16$
ДК (г), е.и.о.	0,920 (0,863; 0,975)	0,889 (0,834; 0,966)	0,891 (0,836; 0,944)	0,927 (0,873; 0,951)	0,891 (0,885; 0,908)	0,893 (0,881; 0,915)	0,906 (0,887; 0,931)
КД и СТ (г), е.и.о.	0,049 (0,013; 0,088)	0,123 (0,112; 0,141)*	0,115 (0,101; 0,141)*	0,126 (0,092; 0,155)*	0,134 (0,094; 0,140)*	0,133 (0,086; 0,141)*	0,089 (0,085; 0,095)*#
ШО (г), е.и.о.	0 (0; 0,011)	0,018 (0,013; 0,031)*	0,009 (0,003; 0,018)*	0,025 (0,015; 0,056)*	0,013 (0,012; 0,014)*#	0 (0; 0,002)#	0,002 (0,001; 0,004)#
ДК (и), е.и.о.	0,601 (0,596; 0,622)	0,594 (0,570; 0,732)	0,580 (0,568; 0,614)	0,613 (0,590; 0,647)	0,538 (0,534; 0,545)#	0,556 (0,550; 0,558)*#	0,562 (0,558; 0,569)*#
КД и СТ (и), е.и.о.	0,217 (0,209; 0,228)	0,259 (0,200; 0,213)*	0,210 (0,169; 0,264)	0,224 (0,211; 0,263)	0,209 (0,195; 0,228)*#	0,209 (0,200; 0,220)	0,199 (0,173; 0,213)*#
ШО (и), е.и.о.	0 (0; 0,011)	0,030 (0,015; 0,04)*	0,007 (0,004; 0,026)*	0,034 (0,016; 0,039)*	0,009 (0,007; 0,015)*#	0,007 (0,004; 0,009)*	0,011 (0,009; 0,016)*#

Примечание. Экстракты: г – гептановый, и – изопропанольный.
* статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой 1, # с группой 2 (здесь и в табл. 2).

Таблица 2

Влияние мелатонина на содержание продуктов окислительной модификации белков в ожоговой ране при термической травме, $Me(Q_{25}; Q_{75})$							
Показатель	Группа 1 (интактные), $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 5-е сут, $n = 16$	Группа 2 (ТТ), 10-е сут, $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 20-е сут, $n = 21$	Группа 3 (ТТ + МТ), 5-е сут, $n = 13$	Группа 3 (ТТ + МТ), 10-е сут, $n = 10$	Группа 3 (ТТ + МТ), 20-е сут, $n = 16$
АДНФГ uv, у.е./мг	29,85 (24,69; 32,84)	51,49 (48,03; 55,81)*	60,50 (52,95; 93,13)*	52,08 (35,14; 82,61)*	44,44 (35,14; 49,70)*#	49,82 (47,09; 55,59)*#	39,81 (32,79; 53; 80) *#
АДНФГ vs, у.е./мг	6,93 (5,32; 8,71)	6,91 (5,72; 9,75)	3,53 (2,09; 5,07)*	8,36 (7,06; 15,36)*	5,29 (3,97; 6,67)	7,68 (5,24; 9,16)	8,69 (6,25; 22,08)*
КДНФГ uv, у.е./мг	8,19 (7,37; 10,59)	7,79 (7,34; 9,43)	15,19 (9,05; 25,63)*	15,27 (11,44; 31,38)*	6,48 (3,42; 7,86)	12,11 (9,21; 13,06)*#	6,22 (4,16; 8,39)#
КДНФГ vs, у.е./мг	0,89 (0,69; 1,14)	0,91 (0,69; 1,41)	0,50 (0,35; 0,66)*	1,09 (0,72; 1,67)	0,79 (0,41; 1,09)	0,74 (0,43; 1,00)	1,82 (1,44; 4,14)*#
S ОМБ, у.е./мг	47,83 (41,94; 55,40)	66,87 (60,56; 76,11)*	79,30 (62,59; 122,34)*	82,04 (55,79; 35,89)*	55,79 (51,53; 64,65)*#	71,03 (67,38; 72,93)*#	66,05 (56,70; 74; 87)*#
S АДНФГ, у.е./мг	38,54 (30,64; 41,39)	59,19 (52,29; 62,31)*	65,04 (54,51; 96,45)*	65,04 (42,19; 97,89)*	47,78 (42,19; 57,09)*#	57,71 (54,26; 62,64)*	54,92 (50,75; 65,43) *#

Показатель	Группа 1 (интактные), n = 20	Группа 2 (ТТ), 5-е сут, n = 16	Группа 2 (ТТ), 10-е сут, n = 20	Группа 2 (ТТ), 20-е сут, n = 21	Группа 3 (ТТ + МТ), 5-е сут, n = 13	Группа 3 (ТТ + МТ), 10-е сут, n = 10	Группа 3 (ТТ + МТ), 20-е сут, n = 16
S _{кДНФГ} [†] у.е./мг	10,12 (8,23; 11,31)	8,81 (8,09; 10,67)	15,49 (9,56; 26,11)*	16,99 (12,18; 33,88)*	6,75 (5,05; 8,83)*	13,21 (10,29; 13,88)	8,74 (5,95; 12,49)#
S _{uv} , у.е./мг	38,47 (34,05; 45,31)	59,10 (53,57; 68,66)*	74,97 (60,81; 118,45)*	65,17 (48,02; 114,01)*	49,24 (42,57; 57,19)*#	61,32 (59,49; 63,87)*	46,49 (39,24; 58,45)*#
S _{vs} , у.е./мг	7,87 (6,02; 9,73)	7,81 (6,41; 11,16)	4,05 (2,35; 5,85) *	9,22 (7,77; 17,56)	6,03 (4,50; 7,77)	8,41 (5,66; 10,16)#	10,51 (7,97; 26,29)*

Примечание. S – суммарное содержание, vs – видимая область спектра, uv – ультрафиолетовая область спектра.

На 5, 10 и 20-е сут содержание ДК в изопропанольной фазе становилось меньше, чем в коже у интактных животных. В условиях применения МТ в ране на 5, 10 и 20-е сут снижалось суммарное количество продуктов ОМБ (см. табл. 2). На 5-е сут уменьшалось суммарное количество АДНФГ и продуктов в УФ-части спектра, количество АДНФГ в УФ-области. На 10-е сут снижалось содержание АДНФГ и КДНФГ в УФ-области, увеличивалось суммарное содержание продуктов ОМБ в видимой области. На 20-е сут снижалось суммарное количество АДНФГ, КДНФГ, продуктов ОМБ в УФ-области, количество АДНФГ и КДНФГ в УФ-области, увеличивалось количество КДНФГ в видимой области. Во все сроки наблюдения суммарное количество продуктов ОМБ, суммарное количество АДНФГ, продуктов ОМБ в УФ-области, а также количество АДНФГ в УФ-области отличалось от значений в группе интактных, что позволяет говорить о частичном восстановлении показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ожоговой ране при ТТ кожи происходит накопление вторичных и конечных продуктов ПОЛ, экстрагируемых в гептановую фазу, концентрирующую преимущественно триацилглицериды (неполярные липиды) и конечные продукты ПОЛ в изопропанольной фазе, содержащей преимущественно мембранные фосфолипиды. Отсутствие значимых изменений содержания первичных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах может быть следствием их избыточного образования в 1-е сут и потребления на образование вторичных и конечных продуктов. На этом фоне увеличивается суммарное содержание продуктов ОМБ в ожоговой ране за счет первичных (АДНФГ) и вторичных (КДНФГ) продуктов нейтрального характера, отражающих агрегацию и фрагментацию белковых молекул.

Снижается содержание первичных и вторичных продуктов ОМБ основного характера, по всей ви-

димости, за счет истощения резервов белковых продуктов и возможного потребления в первые 5 сут. Полагают, что накопление первичных продуктов ОМБ, ранних маркеров, отражает преимущественно агрегацию белков под влиянием ОН, а накопление вторичных продуктов, поздних маркеров, – фрагментацию под влиянием совместного действия ОН[•] и O₂^{•-}. Белковые фрагменты устойчивы к протеолизу, запускают апоптоз и некроз, расширяют область альтерации. Увеличение ШО отражает особенности и источники их формирования как продуктов неферментативного взаимодействия продуктов ПОЛ с продуктами свободно-радикальной деструкции белков в условиях оксидативного и карбонильного стресса. Специфических механизмов элиминации ШО, образовавшихся таким путем, нет, поэтому они склонны к накоплению, что увеличивает их повреждающие эффекты. Увеличение содержания продуктов ПОЛ и ОМБ в очаге ТТ кожи является отражением активации СРО в условиях избыточной генерации свободных радикалов и (или) снижения активности систем антиокислительной защиты.

Индукторами СРО при ТТ являются НАДФН-оксидаза и МПО нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, ксантинооксидаза эндотелиоцитов, NO-синтаза моноцитов/макрофагов, комплекс I митохондрий [18, 19]. Снижение активности систем антиокислительной защиты может быть обусловлено их потреблением на инактивацию избытка свободных радикалов, снижением уровня в организме цинка и меди (компоненты СОД), дефицитом селена (компонент ГПО) [20]. СРО и образующиеся в коже при ТТ продукты ПОЛ и ОМБ связаны с цитотоксическим действием *in situ*, поражением внутренних органов, возможным исходом в SIRS в контексте концепции OxInflammation, участвуют в репарации кожи за счет активации матриксных металлопротеиназ, модификации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, активации стволовых клеток [6, 21–23].

Применение МТ приводит при ТТ к снижению содержания конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных, вторичных, конечных продуктов в изопропанольной фазе экстракта раны. По всей видимости, выраженное снижение уровня первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе отражает МТ-зависимое ограничение ранних этапов ПОЛ и экранирование фосфолипидов за счет преимущественного окисления белков. Антиоксидантный эффект МТ, поступающего из системного кровотока в ожоговую рану посредством пассивной диффузии, а также с использованием транспортеров глюкозы и олигопептидов, может быть обусловлен, во-первых, прямым поглощением АФК [24]. Во-вторых, повышением синтеза глутатиона, активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, гемоксидазы-1, снижением активности NOS [13]. Наконец, антиоксидантный эффект МТ реализуется путем поддержания потенциала митохондриальной мембраны и увеличения окислительного фосфорилирования, продукции АТФ, а не АФК [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экспериментальной ТТ в ране увеличивается содержание вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта; возрастает суммарное содержание продуктов ОМБ за счет первичных и вторичных продуктов нейтрального характера. Применение МТ снижало содержание в ожоговой ране преимущественно конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе; уменьшало и частично восстанавливало количество первичных и вторичных продуктов ОМБ нейтрального характера. В очаге ТТ уменьшение повреждения белков и липидов ограничивало вторичную альтерацию, сокращало сроки сосудисто-экссудативных реакций, способствовало раннему включению репарации и ускоряло заживление раны.

Полученные результаты расширяют представления о роли изменений редокс-статуса в патогенезе ТТ, являются предпосылкой исследований по изучению СРО в коже для обозначения продуктов ПОЛ и ОМБ в качестве маркеров и предикторов осложнений, эффективности проводимой терапии. ПОЛ- и ОМБ-ограничивающий эффект МТ предполагает дальнейшее изучение механизма действия и эффективности применения МТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;48(7):27–30.
2. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на процессы свободно-радикального окисления и экспрессию гликопротеинов в тромбоцитах при хронической почечной недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(1):30–33.
3. 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;159(3):326–329.
4. Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Y.I. Antioxidant effect of erythropoietin during experimental chronic renal failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(2): 202–204. DOI: 10.1007/s10517-015-3128-x.
5. Gus E.I., Shahrokhi S., Jeschke M.G. Anabolic and anticatabolic agents used in burn care: What is known and what is yet to be learned. *Burns*. 2020;46(1):19–32. DOI: 10.1016/j.burns.2018.03.009.
6. Mitran M.I., Nicolae I., Tampa M., Mitran C.I., Caruntu C., Sarbu M.I. et al. Reactive carbonyl species as potential pro-oxidant factors involved in lichen planus pathogenesis. *Metabolites*. 2019;9(10):E213. DOI: 10.3390/metabo9100213.
7. Qin F.J., Hu X.H., Chen Z., Chen X., Shen Y.M. Protective effects of tiopronin against oxidative stress in severely burned patients. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;13:2827–2832. DOI: 10.2147/dddt.s215927.
8. AbuBakr H.O., Aljuaydi S.H., Abou-Zeid S.M., El-Bahrawy A. Burn-induced multiple organ injury and protective effect of lutein in rats. *Inflammation*. 2018;41(3):760–772. DOI: 10.1007/s10753-018-0730-x.
9. Hawkins C.L., Davies M.J. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J. Biol. Chem.* 2019;294(51):19683–19708. DOI: 10.1074/jbc.rev119.006217.
10. Gürnlüoğlu K., Demircan M., Taşçı A., Üremiş M.M., Türköz Y., Bağ H.G. et al. The effects of two different burn dressings on serum oxidative stress indicators in children with partial burn. *J. Burn. Care Res.* 2019;40(4):444–450. DOI: 10.1093/jbcr/irz037.
11. Zhao Y.Y., Shen Y., Liu Q., Zhao Z., Sharma R., Reiter R.J. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:249. DOI: 10.3389/fendo.2019.00249.
12. Slominski A.T., Semak I., Fischer T.W., Kim T.K., Kleszczyński K., Hardeland R. et al. Metabolism of melatonin in the skin: Why is it important? *Exp. Dermatol.* 2017;26(7):563–568. DOI: 10.1111/exd.13208.
13. Janjetovic Z., Jarrett S.G., Lee E.F., Duprey C., Reiter R.J., Slominski A.T. Melatonin and its metabolites protect human melanocytes against UVB-induced damage: Involvement of NRF2-mediated pathways. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1274. DOI: 10.1038/s41598-017-01305-2.
14. Rusanova I., Martínez-Ruiz L., Florido J., Rodríguez-Santana C., Guerra-Librero A., Acuña-Castroviejo D. et al. Protective effects of melatonin on the skin: future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(19):4948. DOI: 10.3390/ijms20194948.

15. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant É., Jaafari N. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr. Neuropharmacol.* 2017;15(3):434–443. DOI: 10.2174/1570159x14666161228122115.
16. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов. *Вопросы медицинской химии.* 1991;37(4):92–93.
17. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИО РязГМУ, 2014:60.
18. Olczyk P., Komosinska-Vassev K., Ramos P., Mencner L., Olczyk K., Pilawa B. Application of numerical analysis of the shape of electron paramagnetic resonance spectra for determination of the number of different groups of radicals in the burn wounds. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017;2017:4683102. DOI: 10.1155/2017/4683102.
19. Nakazawa H., Ikeda K., Shinozaki S., Yasuhara S., Yu Y.M., Martyn J.A.J. et al. Coenzyme Q10 protects against burn-induced mitochondrial dysfunction and impaired insulin signaling in mouse skeletal muscle. *FEBS Open Bio.* 2019;9(2):348–363. DOI: 10.1002/2211-5463.12580.
20. Lee Y.H., Bang E.S., Lee J.H., Lee J.D., Kang D.R., Hong J. et al. Serum concentrations of trace elements zinc, copper, selenium, and manganese in critically ill patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019;188(2):316–325. DOI: 10.1007/s12011-018-1429-4.
21. Samuel T.J., Nelson M.D., Nasirian A., Jaffery M., Moralez G., Romero S.A. et al. Cardiac structure and function in well-healed burn survivors. *J. Burn. Care Res.* 2019;40(2):235–241. DOI: 10.1093/jbcr/irz008.
22. Valacchi G., Virgili F., Cervellati C. et al. OxInflammation: from subclinical condition to pathological biomarker. *Front. Physiol.* 2018;9:858. DOI: 10.3389/fphys.2018.00858.
23. Lee J., Cho Y.S., Jung H., Choi I. Pharmacological regulation of oxidative stress in stem cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018;2018:4081890. DOI: 10.1155/2018/4081890.
24. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I., Kim T.K., Janjetovic Z., Slominski R.M. et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol. Life Sci.* 2017;74(21):3913–3925. DOI: 10.1007/s00018-017-2617-7.
25. 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;74(21):3863–3881. DOI: 10.1007/s00018-017-2609-7.

Вклад авторов

Осиков М.В. – руководство исследованием, разработка концепции и дизайна, контроль за качеством результатов исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Агеева А.А. – проведение экспериментов, сбор и подготовка биоматериала, анализ и интерпретация данных, написание и оформление текста рукописи. Агеев Ю.И. – участие в экспериментах, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования. Синецкий А.И. – контроль за проведением биохимических исследований, консультирование по вопросам интерпретации результатов биохимических исследований. Шатрова Ю.М. – пробоподготовка биоматериала, выполнение биохимических исследований.

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, prof.osikov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Агеева Анна Алексеевна – ассистент, кафедра патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, anne.ageeva.r@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3061-7621>

Агеев Юрий Иванович – канд. мед. наук, ст. преподаватель, кафедра патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, doctorageev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9700-3886>

Синецкий Антон Иванович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой биохимии им. Р.И. Лифшица, ЮУГМУ, г. Челябинск, sinitskiyai@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5687-3976>

Шатрова Юлия Михайловна – канд. биол. наук, ст. преподаватель, кафедра биохимии им. Р.И. Лифшица, ЮУГМУ, г. Челябинск, shatr20@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8865-6412>

✉ **Осиков Михаил Владимирович**, prof.osikov@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.01.2021;
одобрена после рецензирования 02.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021