

УДК 616-001.17

П.А. Селиванов<sup>1,3</sup>, Н.В. Бычкова<sup>1,2</sup>, Л.В. Чиненова<sup>1</sup>,  
Т.Г. Хабирова<sup>4</sup>, Н.М. Калинина<sup>1,2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ОЖГОВЫХ ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова»  
Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны,  
чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий,  
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ФГКУЗ «3 Военный госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»,  
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи  
им. И.И. Джанелидзе», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Резюме. Введение.** В настоящее время все большее внимание уделяется ожоговой травме как одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Лечение ожоговой травмы проводится путем аутоотрансплантации кожного лоскута. Эффективность при использовании этого метода составляет от 70 до 90%. Весомой причиной неудач трансплантации кожного лоскута при ожоговой болезни является отсутствие объективных методов оценки состояния больных накануне операции свободной аутодермопластики. Оценка уровней как про- так и противовоспалительных цитокинов у обожженных не включена в алгоритм обследования и мониторинга состояния данных больных. **Цель исследования** — изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов для расширения алгоритма лабораторного обследования при подготовке больных к свободной аутодермопластике. **Материалы и методы.** Методом иммуноферментного анализа исследованы уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в периферической крови у 50 больных с ожоговой травмой в сравнении со здоровыми лицами. **Результаты.** Содержание в сыворотке всех изученных цитокинов было значимо повышено при поступлении в стационар у всех ожоговых больных по сравнению со здоровыми лицами. Особенно выраженное повышение наблюдалось у больных с летальным исходом. Результаты аутодермопластики коррелировали с выраженностью гиперпродукции провоспалительных цитокинов накануне операции. **Заключение.** Получено обоснование дополнения алгоритма лабораторного обследования обожженных за счет определения цитокинов — интерлейкинов 6, 8 и 10. Мониторинг уровня цитокинов при ожоговой травме целесообразно для объективизации выбора сроков оперативного вмешательства, что бу-

дет способствовать снижению летальности и повышению эффективности операции свободной аутодермопластики.

**Ключевые слова:** цитокины; ожоги; аутодермопластика

Конфликт интересов отсутствует.  
Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Селиванов Петр Александрович  
olliwooood@gmail.com

Дата поступления 15.07.2020 г.

Образец цитирования:

Селиванов П.А., Бычкова Н.В., Чиненова Л.В., Хабирова Т.Г., Калинина Н.М. Особенности цитокинового профиля у ожоговых пациентов. Вестник уральской медицинской академической науки. 2020, Том 17, №2, с. 161–174, DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-2-161-174

### Введение

В настоящее время одним из ведущих видов травматизма является ожоговая травма (ОТ) [1], летальность при тяжелых ожогах достигает 4–55% [2]. Золотым стандартом лечения таких больных является метод свободной аутодермопластики (САДП), представляющий собой закрытие раневого дефекта перфорированным лоскутом аутоотрансплантата кожи. Заживление донорских раневых участков представляет собой сложный динамичный процесс, включающий трансплантацию кожного лоскута, его приживание и эпителизацию с восстановлением целостности кожных покровов. При использовании данной методики осложнения возникают в 28–52% случаев [3].

Одним из осложнений данного метода лечения является лизис аутотрансплантата, который встречается в 10–30% случаев [4]. Лизис ведет не только к обнажению уже закрытых ран и потере аутотрансплантатов, но и к расширению раневой поверхности за счет донорских участков. Весомой причиной неудач трансплантации является отсутствие объективных методов оценки состояния больных накануне операции САДП, осуществляемой на сегодняшний день эмпирически на основании общего клинического статуса больного и визуальных признаков гранулирующей раны [3].

Формирование локального и системного иммунного ответа обожженных происходит на фоне повреждения целостности кожи, при этом выделяется большее количество токсинов из травмированных тканей [5]. Одной из ведущих проблем в начальный период ожоговой травмы является угнетение функций фагоцитов, которые участвуют в воспалительной реакции [6]. Отмечается угнетение поглощающей, переваривающей способности клеток, а также дисбаланс в синтезе иммунорегуляторных молекул.

Существуют данные о роли цитокинов в развитии осложнений при тяжелых ожоговых поражениях [7], а также при процессах ремоделирования тканей [8], что особенно важно при аутодермопластике. Также на сегодняшний день считается, что дисбаланс цитокинов является одним из ведущих факторов развития гнойной инфекции, а также сепсиса при ожоговой травме [9].

Ожоговая болезнь сопровождается, прежде всего, нарушением функций клеток иммунной системы, что приводит к дисбалансу в системе цитокинов, который поддерживает системное и местное воспаление.

Результаты исследования цитокинового профиля для прогнозирования исходов оперативного вмешательства в настоящее время используются недостаточно. Изучение изменения баланса цитокинов может являться одним из актуальных направлений в комбустиологии, в частности, в системе оценки вероятности отторжения аутотрансплантата.

**Целью исследования** стало изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ожоговой травмой для расширения алгоритма лабораторного обследования при подготовке больных к операции свободной аутодермопластики.

### Материалы и методы

**Дизайн и участники исследования.** В исследование были включены 85 человек, которые обследовались и лечились во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России и НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. У всех участников исследования получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и обработку персональных данных [10]. Исследование было одобрено этическим комитетом ВЦЭРМ им.

А.М. Никифорова МЧС России. Обследовано 50 больных с ОТ в возрасте от 19 до 96 лет: 34 мужчин и 16 женщин. Средний возраст составил  $48,1 \pm 3,54$  лет. Все больные имели ОТ I–III АБ степени тяжести, 42 больным была проведена операция САДП. Больные с ОТ были разделены на три группы, в зависимости от исхода ОТ: группа с летальным исходом ( $n=8$ ), группа с частичным лизисом аутодермотрансплантата ( $n=24$ ), группа с полным приживлением аутодермотрансплантата ( $n=18$ ). Критериями исключения из исследования стало наличие онкологических заболеваний, тяжелых иммунодефицитных состояний в анамнезе.

Группа сравнения состояла из 35 условно здоровых людей, средний возраст —  $42,5 \pm 12,5$  года. Группу сравнения составили люди, проходившие ежегодную плановую диспансеризацию, включающую оценку всех основных лабораторных показателей, а именно общий клинический анализ и биохимический анализ крови, а также прошедшие осмотры у профильных врачей-специалистов, таких как терапевт, гинеколог, ЛОР, невролог и эндокринолог. Показатели общеклинического, биохимического анализов крови были в пределах референтных интервалов. Критериями исключения из группы сравнения, помимо наличия онкологических заболеваний, тяжелых иммунодефицитных состояний в анамнезе, были обострения хронических воспалительных заболеваний.

Оценку тяжести ожоговой травмы проводили на основании расчета индекса Франка и индекса Бо (Baugh score) [1, 4]. Индекс Франка рассчитывали путем суммирования площади поверхностного ожога в процентах и утроенной площади глубокого ожога в процентах. В соответствии с количеством условных единиц прогноз варьировал: менее 30 — благоприятный, 31–60 — относительно благоприятный, 61–90 — сомнительный, более 91 — неблагоприятный. Для оценки по индексу Бо использовали сумму возраста и площади поверхностного ожога в процентах. Интервалы прогноза по индексу Бо в условных единицах: менее 60 — благоприятный, 61–80 — относительно благоприятный, 81–100 — сомнительный, более 100 — неблагоприятный.

Для оценки характера иммунного воспаления использовали интегральный коэффициент цитокинового баланса, предложенный в методических рекомендациях Федерального Центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора [11]. Его расчет проводили по формуле  $I_{ц} = I_1 + (I_2 - 1)$ , где  $I_1$  — частное от деления уровня провоспалительного цитокина в исследуемом образце на значение верхней границы референтного интервала для данного цитокина, а  $I_2$  рассчитывали аналогично  $I_1$ , но для противовоспалительного цитокина [11]. Критерием оценки цитокинового баланса являлось значение  $I_{ц}$ . Уровень  $I_{ц} \leq 1$  оценивается как оптимальное соотношение цитокинов. Уровень  $I_{ц} \geq 1$  указывает на активацию воспалительной реакции в организме.

Обследование больных проводили при поступлении в стационар, а также накануне проведения операции САДП, группы сравнения — однократно.

Подготовка образцов для исследования. В качестве биологического материала использовали сыворотку периферической крови, забранной из кубитальной вены натошак в утренние часы в вакутейнеры с активатором свертывания. Все пробы доставляли в лабораторию с соблюдением температурного режима. Методом центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут отделяли сыворотку от клеточных элементов. Образцы сыворотки хранили до проведения исследования при  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Проведение иммуноферментного анализа. Методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации следующих провоспалительных цитокинов — интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ-10) с помощью стандартных наборов реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) согласно инструкции фирмы изготовителя.

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel 2016», пакета Statistica 12.0 («Stat Soft», США). Данные представлены в виде средних значений ( $M$ ) с расчетом ошибки среднего ( $m$ ). Также при сравнении значений цитокинов показатели представлены в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей [P25%; P75%]. Сравнение выборок с определением достоверности различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Пороговые значения, специфичность и чувствительность показателей определялись методом ROC-анализа, с использованием пакета MedCalc 19.0 («MedCalc Software, Бельгия).

## Результаты

На основании определения прогностических индексов проведена оценка состояния больных с ожоговой травмой при поступлении в стационар в зависимости от исхода ОТ (табл. 1).

Оба прогностических индекса — индекс Франка и индекс Бо — в группах выживших больных и больных с летальным исходом статистически значимо различались. Индексы в группе выживших больных соответствовали относительно благоприятному прогнозу (табл. 1) в отличие от группы больных с летальным исходом, в которой в среднем индексы указывали на сомнительный исход ОТ.

При поступлении в стационар для определения нарушений регуляции межклеточных взаимодействий в иммунной системе у больных с ожоговой травмой с различным исходом была проведена оценка уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сравнении со здоровыми лицами (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп больных при поступлении в стационар

	Возраст, годы ( $M \pm m$ )/	Индекс Франка, у.е. Me [P25%; P75%]	Индекс Бо, у.е. Me [P25%; P75%]
Группа сравнения	42,5 $\pm$ 12,5	-	-
Выжившие	48,1 $\pm$ 3,5	44,5 [14,2; 77,0]*	75,5 [60,2; 86,7]*
Больные с летальным исходом	50,0 $\pm$ 18,1	88,5 [46,0; 128,2]*	98,0 [82,5; 106,0]*

\* —  $p < 0,05$

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп больных при поступлении в стационар

	ИЛ-6, пг/мл Me [P25%; P75%]	ИЛ-8, пг/мл Me [P25%; P75%]	ИЛ-10, пг/мл Me [P25%; P75%]	Иц ИЛ-6, ИЛ-8/ИЛ-10 Me [P25%; P75%]
Референтный интервал	0-10	0-10	0-31	-
Группа сравнения (n=35)	5,8 [4,4; 7,2]	6,3 [4,9; 7,3]	20,1 [17,9; 23,1]	0,2 [0,1; 0,3]
Выжившие (n=42)	86,7 [46,7; 253,6]**	68,6 [43,9; 109,2]**	25,5 [14,3; 47,2]**	8,1 [4,8; 17,0]**
Больные с летальным исходом (n=8)	982,2 [788,9; 1669,1]**	300,2 [262,2; 353,5]**	228,1 [152,7; 302,5]**	71,0 [60,0; 113,6]**

\* —  $p < 0,01$  по сравнению с группой сравнения

\*\* —  $p < 0,01$  при сравнении групп больных

Содержание в сыворотке изученных провоспалительных цитокинов было значимо повышено в обеих группах ожоговых больных по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2). При этом в группе больных с летальным исходом уровень ИЛ-6 был в 10 раз выше, а ИЛ-8 — в 4 раза выше по сравнению с аналогичными показателями в группе выживших больных, что свидетельствовало о более выраженном системном иммунном воспалении у наиболее тяжелых больных. Следует отметить, что уровень ИЛ-10 в группе выживших больных был сопоставим с этим показателем в группе сравнения, но был значительно увеличен у больных с летальным исходом, где превышал данный показатель у выживших практически в 10 раз.

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов был также подтвержден при использовании интегрального коэффициента цитокинового баланса, который был значительно выше у всех ожоговых больных по сравнению с лицами группы сравнения (табл. 2), что свидетельствует о сдвиге баланса цитокинов в



сторону выраженного воспаления. Наиболее тяжелые изменения были выявлены у больных с летальным исходом.

Выжившим 42 больным была осуществлена операция свободной аутодермопластики. Основываясь на результатах САДП, были сформированы 2 группы больных — с полным приживлением кожного ауто-трансплантата (n=18) и с частичным лизисом (n=24). При поступлении в стационар и накануне оперативного вмешательства была произведена оценка уровней цитокинов ожоговых больных, которым была осуществлена САДП (табл. 3 и 4). Временная динамика изменения содержания цитокинов в сыворотке крови в группах больных с полным приживлением (табл.3) и частичным лизисом трансплантата (табл. 4) была схожей.

Таблица 3

Динамика уровней цитокинов у ожоговых больных с полным приживлением кожного ауто-трансплантата

	ИЛ-6, пг/мл Ме [P25%; P75%]	ИЛ-8, пг/ мл Ме [P25%; P75%]	ИЛ-10, пг/ мл Ме [P25%; P75%]	Иц ИЛ-6, ИЛ-8/ИЛ-10 Ме [P25%; P75%]
Референт- ные ин- тервалы	0-10	0-10	0-31	-
При посту- плении	58,0 [46,7; 79,4]*	50,0 [10,2; 98,0]	22,0 [5,4; 34,0]*	5,4 [4,6; 7,8]*
Накануне САДП	19,6 [10,5; 27,6]*	45,8 [23,0; 59,7]	6,5 [4,6; 10,7]*	2,4 [1,7; 3,6]*

\* —  $p < 0,05$

У всех выживших ожоговых больных во время предоперационной подготовки значительно снижались уровни провоспалительного ИЛ-6, противовоспалительного ИЛ-10. Определение ИЛ-8, хемоаттрактанта, который стимулирует приход в рану клеток воспаления, не выявило значимого снижения при подготовке к САДП в обеих группах больных. Отсутствие нормализации этого показателя свидетельствует о продолжающемся воспалении в ране и требует динамического наблюдения в связи с тем, что привлечение лейкоцитов в область раны может препятствовать заживлению.

Следует отметить, что у тех больных, которые в будущем показали частичное приживление трансплантата, уже при поступлении в стационар отмечалось более значимое увеличение уровня всех исследованных цитокинов, особенно это выражено для ИЛ-6 (табл. 3 и 4), уровень которого почти в 4 раза выше у больных этой группы по сравнению с больными с полным приживлением трансплантата.

При использовании интегрального коэффициента цитокинового баланса было выявлено, что в группе пациентов с частичным лизисом накануне операции этот показатель был почти в 3 раза выше, чем в этой же точке у пациентов с полным приживлением. Даже в

группе пациентов с удачным исходом САДП не наблюдали полной нормализации данного показателя.

В качестве дополнительных критериев, влияющих на приживление трансплантата, были взяты срок проведения оперативного вмешательства от момента поступления и площадь конкретного оперативного вмешательства. При оценке сроков проведения оказалось, что в группе с успешно проведенной операцией САДП она осуществлялась в более ранние сроки, а также площадь пересаженного кожного лоскута была меньше (табл. 5).

Таблица 4

Динамика уровней цитокинов у ожоговых больных с частичным приживлением кожного ауто-трансплантата

	ИЛ-6, пг/мл Ме [P25%; P75%]	ИЛ-8, пг/мл Ме [P25%; P75%]	ИЛ-10, пг/ мл Ме [P25%; P75%]	Иц ИЛ-6, ИЛ-8/ ИЛ-10 Ме [P25%; P75%]
Референт- ные ин- тервалы	0-10	0-10	0-31	-
При посту- плении	208,6 [69,1;296,2]*	75,0 [54,9;119,0]	37,9 [15,2;68,0]*	15,2 [8,0;21,3]*
Накануне САДП	78,5 [59,1;97,5]*	57,3 [44,2;96,5]	5,45 [4,1;8,4]*	6,6 [5,3;8,2]*

\* —  $p < 0,05$

При сравнении показателей содержания цитокинов в сыворотке крови накануне операции САДП в группах с различным исходом приживления ауто-трансплантата и в контрольной группе получены следующие результаты. Как было отмечено, у пациентов с частичным лизисом кожного лоскута уже при поступлении в стационар наблюдались более выраженные изменения в цитокиновом звене. Несмотря на некоторую нормализацию показателей в результате предоперационной подготовки, у этой группы пациентов накануне САДП уровень изученных провоспалительных цитокинов был значительно выше, чем у здоровых лиц и у пациентов с полным приживлением (табл. 5). Сохраняющаяся высокая продукция провоспалительных цитокинов свидетельствует о продолжающемся системном воспалении, что повлияло на исход трансплантации.

Следует отметить снижение накануне САДП содержания в сыворотке ИЛ-10 в обеих группах ожоговых пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Несмотря на то, что этот показатель уменьшался в пределах референтного интервала, его динамика у пациентов с воспалением свидетельствует о постоянном потреблении этого медиатора с целью ограничения воспаления.

С целью уточнения диагностических и прогностических характеристик определенных нами значимых показателей, а также получения пороговых значений

этих показателей, был проведен ROC-анализ. Графически результаты анализа представлены на рис. 1, с указанием чувствительности и специфичности конкретных тестов.

Таблица 5

Сравнительная характеристика уровней цитокинов у ожоговых больных накануне САДП в зависимости от исхода операции

	Сутки проведения САДП (M±m)	S% САДП (M±m)	ИЛ-6, пг/мл Me [P25%; P75%]	ИЛ-8, пг/мл Me [P25%; P75%]	ИЛ-10, пг/мл Me [P25%; P75%]	Иц ИЛ-6, ИЛ-8/ИЛ-10 Me [P25%; P75%]
Референтные интервалы	-	-	0-10	0-10	0-31	-
Группа сравнения	-	-	5,8 [4,4; 7,2]	6,3 [4,9; 7,3]	20,1 [17,9; 23,1]	0,2 [0,1; 0,3]
Полное приживание	17,3±10,5**	3,2±2,5*	19,6 [10,5; 27,6]**,***	45,8 [23,0; 59,7]*,***	6,5 [4,6; 10,7]**,***	2,4 [1,7; 3,6]**,***
Частичный лизис	23,1±11,8**	5,4±3,3*	78,5 [59,1; 97,5]**,***	57,3 [44,2; 96,5]*,***	5,45 [4,1; 8,4]**,***	6,6 [5,3; 8,2]**,***

\* —  $p < 0,05$  при сравнении групп больных

\*\* —  $p < 0,01$  при сравнении групп больных

\*\*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с группой сравнения

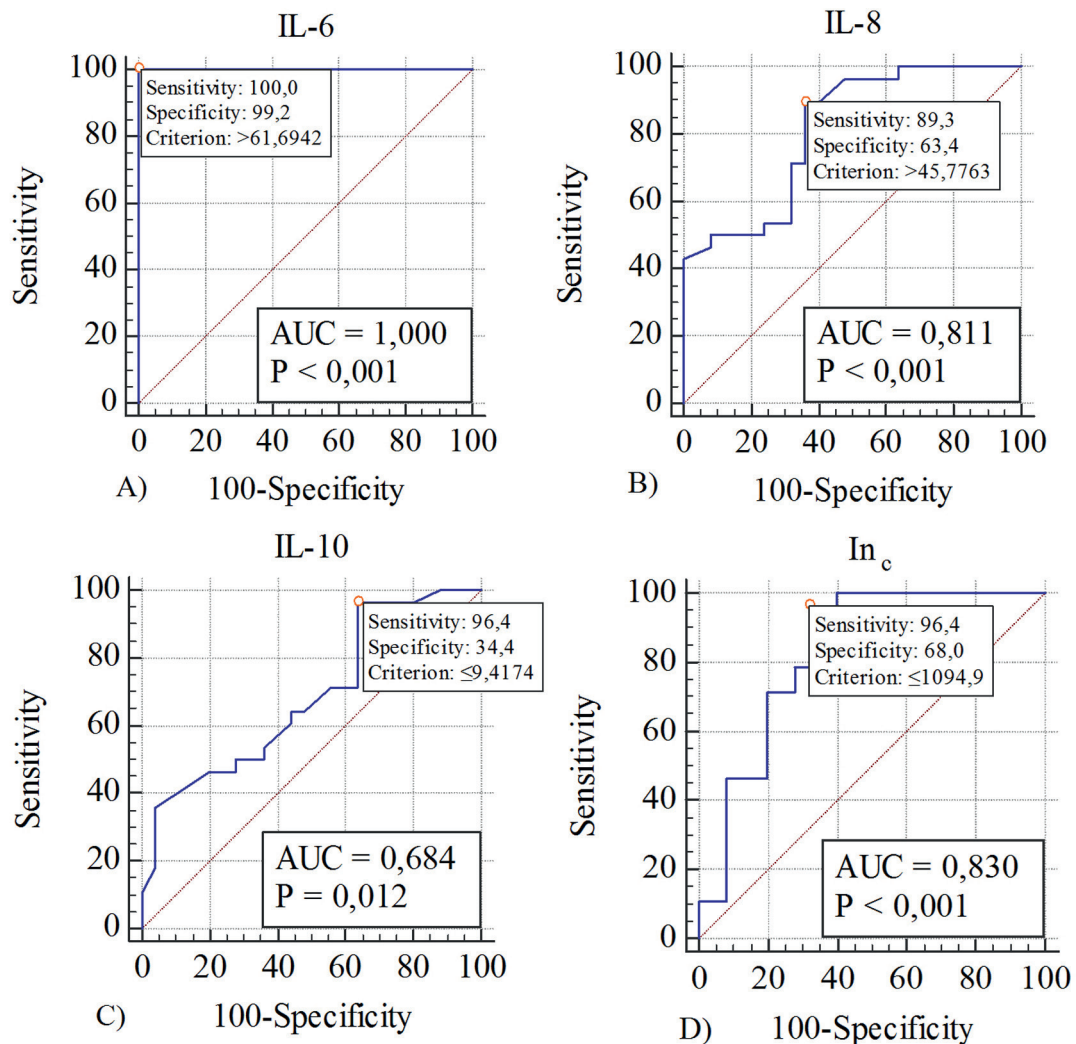


Рис. 1. Данные ROC-анализа изученных интерлейкинов.

Из рис. 1 видно, что наиболее информативным среди исследованных интерлейкинов, стал ИЛ-6, чувствительность данного теста составила 100%, а специфичность 99,2%. Пороговое значение ИЛ-6 составило 61,6 пг/мл. Характеристики определения ИЛ-8, ИЛ-10, а также интегрального коэффициента цитокинового баланса также имели высокие значения чувствительности, однако уступали по значениям специфичности.

### Заключение

Мониторирование уровня цитокинов дает дополнительную информацию о состоянии системного и местного воспаления у ожоговых пациентов на разных этапах течения ожоговой болезни. Максимальные значения содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с летальным исходом свидетельствуют о синдроме системного воспалительного ответа [12], обуславливающим развитие неконтролируемого системного воспаления, что предопределяет неблагоприятный исход ожоговой травмы. Моррисон В.В. с соавт. (2019) выявили повышение уровней интерлейкинов 1 и 6 в 2 и 13 раз соответственно на начальных стадиях ожоговой болезни, что в целом соотносится с данными, полученными в нашем исследовании.

Также есть данные [7] о зависимости содержания ИЛ-10 и ФНО в моче и вероятностью осложнений при ожоговой травме, в частности, летального исхода. В группе с летальным исходом возрастание уровня ИЛ-10 в начальный период ожоговой болезни в промежутке от 1-х до 3-х суток составляло 3 и более раза, что также свидетельствует о роли этого цитокина в патогенезе развития ожоговой болезни. Сдвиг баланса в сторону провоспалительной реакции и ее усиление в зависимости от тяжести поражения, является бесспорным признаком неблагоприятного исхода и неудач при оперативном вмешательстве. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании.

Дополнительно целесообразно оценивать баланс цитокинов для выбора оптимального срока оперативного вмешательства с целью достижения благоприятного исхода САДП. В эксперименте на крысах показано [13], что нормализация уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО способствует более высоким темпам заживления ожоговой раны.

При получении высоких значений провоспалительных цитокинов при лабораторном обследовании может быть рекомендовано перенести время операции и провести адекватную терапию, направленную на купирование воспаления, для достижения оптимального результата по приживлению трансплантата и выздоровлению пациента.

В процессе течения ожоговой травмы наиболее выраженные изменения в цитокиновом звене, согласно нашим исследованиям, наблюдаются при оценке содержания в сыворотке интерлейкина 6. Известно, что использование этого показателя широко обсуждается с целью обследования септических больных [14], т.к.

отражает уровень системного воспаления. Оценку его уровня рекомендовано использовать для прогноза исхода при сепсисе [15].

Не менее важным является мониторинг уровня ИЛ-8, который привлекает лейкоциты в область раны. Его уровень снижается не так быстро, как ИЛ-6, чем поддерживает воспаление. Медленная нормализация содержания ИЛ-8 в ходе ожоговой травмы и вызванное этим накопление нейтрофилов в зоне раны дает картину интенсивности местного воспаления. Согласно экспериментальным данным [5], высокий уровень ИЛ-8 способствует удержанию раны в состоянии персистирующего воспаления, что препятствует нормальному заживлению. На фоне применения метилурациловой мази у крыс при ожоговой ране происходила нормализация уровня данного цитокина к 28 суткам, что способствовало ускоренной эпителизации раны [13].

Полученные нами результаты, касающиеся оценки цитокинов в периферической крови, обосновывают дополнение алгоритма лабораторного обследования обожженных за счет определения цитокинов – интерлейкинов 6, 8 и 10. Определение данных показателей целесообразно при поступлении в стационар для сокращения летальности. Наиболее важным среди них является определение ИЛ-6 с пороговым значением 61,6 пг/мл. Группа пациентов с выраженными нарушениями в цитокиновой сети нуждается в системной терапии, направленной на нормализацию показателей для предотвращения летального исхода.

Мониторирование уровня цитокинов при ожоговой травме целесообразно также для объективизации выбора сроков оперативного вмешательства, что будет способствовать повышению эффективности операции свободной аутодермопластики.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Петровская О.Н., Римжа М.И., Золотухина Р.В. Социально-гигиенические факторы ожогового травматизма у взрослых. Медицинский журнал БГМУ. 2016; 3: 99–102.
2. Божедомов А.Ю., Моррисон В.В., Шулаева Н.М., Никитина В.В., Иваненко И.Л. Цитопротекторный эффект цитофлавина при лечении термической травмы различной степени тяжести. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (1): 38–42.
3. Burmeister D.M., McIntyre M.K., Baker B.A., Rizzo J.A., Brown A., Natesan S., et al. Impact of Isolated Burns on Major Organs: A Large Animal Model Characterized. Shock. 2016;46 (3): 137-147. doi: 10.1097/SHK.0000000000000662.
4. Малютина Н.Б. Рациональное применение методов раннего хирургического лечения глубоких ожогов у пациентов старших возрастных групп. Комбустиология. 2002;10. Available at: <http://combustiology.ru/journal/ratsional-noe-primenenie-metodov-rannego-hirurgicheskogo-lecheniya-glubokih-ozhogov-u-patsientov-starshih-vozzrastny-h-grupp/> (Дата обраще-

ния 25.03.2020).

5. Усов В.В., Обыденникова Т.Н., Тарасов А.Е., Горшеев А.Н. Оценка состояния иммунного статуса у тяжелообожженных. Тихоокеан. мед. журн. 2008; 1: 53–55.
6. Коненков В.И. Динамика изменения концентрации цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога крыс. Цитокины и воспаление. 2007; 6 (3): 57–61.
7. Иваненко И.Л., Гладилин Г.П., Никитина В.В., Веретенников С.И. Роль цитокинов в патогенезе осложнений при ожоговой болезни. Фундаментальные исследования. 2015;1-4: 752-754.
8. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. Иммунология. 2019; 40 (5): doi: 10.24411/0206-4952-2019-15010.
9. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. Цитокины и воспаление. 2005;4 (1): 3–10.
10. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013; 310: 2191-2194.
11. Юдина Т.В., Сааркоппель Л.М., Крючкова Е.Н., Коновалов И.М., Мирзонов В.А. Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий. Методические рекомендации МР 2.2.9.0049-11. 2011: 1-18.
12. Моррисон В.В., Божедомов А.Ю. Динамика показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции при термической травме. Вестник РГМУ. 2019; 2: 72-76.
13. Кривошапка А.В., Бережная А.В., Миронченко С.И. Влияние метилурациловой мази на уровень провоспалительных цитокинов при ожоговой травме у крыс. Международный студенческий научный вестник. 2013; 2. Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/4425> (Дата обращения 10.04.2020).
14. Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка. 2016; 2: 19-23.
15. Jun Hur, Hyeong Tae Yang, Wook Chun, Jong-Hyun Kim. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury. Ann Lab Med. 2015; 35: 105-110.

Авторы

Селиванов Петр Александрович  
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России  
Аспирант отдела терапии и интегративной медицины  
Российская Федерация, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 4/2  
olliwoood@gmail.com

Бычкова Наталия Владимировна  
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России  
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии  
Российская Федерация, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 4/2  
BNV19692007@yandex.ru

Чиненова Людмила Витальевна  
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России  
Кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии  
Российская Федерация, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 4/2

Хабирова Татьяна Гайсаевна  
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»  
Заведующая лабораторией иммунологии  
Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3, лит. А  
tagira\_86@mail.ru

Калинина Наталья Михайловна  
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России  
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики  
Российская Федерация, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 4/2  
doct.kalin@mail.ru



*P.A. Selivanov<sup>1, 3</sup>, N.V. Bychkova<sup>1, 2</sup>, N.V. Chinenova<sup>1</sup>,  
T.G. Khabirova<sup>4</sup>, N.M. Kalinina<sup>1, 2</sup>*

## FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE IN BURN PATIENTS

<sup>1</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine,  
EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Military hospital of the National Guard of the Russian Federation,  
St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine,  
St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract. Introduction.** Currently, more and more attention is paid to burn injury as one of the most significant medical and social problems. Treatment of burn injury is performed by autotransplantation of the skin flap. The efficiency of using this method is from 70 to 90%. A significant reason for the failure of skin flap transplantation in burn disease is the lack of objective methods for assessing the patient's condition on the eve of free autodermoplasty surgery. Assessment of the levels of both Pro- and anti-inflammatory cytokines in burned patients is not included in the algorithm of examination and monitoring of the status of these patients.

**The aim of the study:** to study the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines to expand the algorithm of laboratory examination in preparing patients for free autodermoplasty.

**Materials and methods.** The levels of IL-6, IL-8, and IL-10 in the peripheral blood of 50 patients with burn injury compared to healthy individuals were studied by enzyme immunoassay.

**Results.** The serum content of all studied cytokines was significantly increased upon admission to the hospital in all burn patients compared to healthy individuals. A particularly pronounced increase was observed in patients with a fatal outcome. The results of autodermoplasty correlated with the severity of hyperproduction of proinflammatory cytokines on the eve of surgery.

**Conclusion.** A justification for the addition of the algorithm for laboratory examination of burned patients by determining cytokines-interleukins 6, 8 and 10. Monitoring the level of cytokines in burn injury is appropriate for objectifying the choice of the timing of surgery, which will help reduce the mortality rate and increase the effectiveness of free autodermoplasty.

**Keywords:** cytokines; burns; autodermoplasty

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Petr A. Selivanov

olliwoood@gmail.com

Received 15.07.2020

For citation:

Selivanov P.A., Bychkova N.V., Chinenova L.V., Khabirova T.G., Kalinina N.M. Features of the cytokine profile in burn patients. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science.* 2020, Vol. 17, no. 2, pp. 161–174. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-2-161-174 (In Russ)

### Introduction

Currently, one of the leading types of injuries is burn injury (BI) [1], the mortality rate for severe burns reaches 4–55% [2]. The gold standard of treatment for such patients is the method of free autodermoplasty (FADP), which is the closure of a wound defect with a perforated flap of an autograft of the skin. Healing of donor wound sites is a complex dynamic process that includes skin flap transplantation, its engraftment and epithelization with the restoration of the integrity of the skin. Using this technique, complications occur in 28–52% of cases [3].

One of the complications of this method of treatment is the lysis of the autograft, which occurs in 10–30% of cases [4]. Lysis leads not only to exposure of already closed wounds and loss of autografts, but also to the expansion of the wound surface due to donor sites. A significant reason for the failure of transplantation is the lack of objective methods for assessing the condition of patients on the eve of FADP surgery, which is currently empirically performed based on the general clinical status of the patient and visual signs of granulating wounds [3].

The formation of a local and systemic immune response in burn patients occurs against the background of damage to the integrity of the skin, while a large amount of toxins is released from the injured tissues [5]. One of the leading problems in the initial period of a burn injury is the suppression of the functions of phagocytes, which are involved in the inflammatory response [6]. There is a suppression of the absorbing, digesting capacity of cells, as well as an imbalance in the synthesis of immunoregulatory molecules.

There are data on the role of cytokines in the development of complications in severe burn injuries [7], as well as in



the processes of tissue remodeling [8], which is especially important in autodermoplasty. Also, to date, it is believed that an imbalance of cytokines is one of the leading factors in the development purulent infection and sepsis in burn injury. [9]

Burn disease is accompanied, first of all, by a dysfunction of the cells of the immune system, which leads to an imbalance in the cytokine system, which supports systemic and local inflammation.

The results of the study of the cytokine profile for predicting the outcomes of surgery are currently insufficiently used. The study of changes in the balance of cytokines can be one of the topical directions in combustiology, in particular, in the system of assessing the probability of autograft rejection.

The aim of the study was to investigate the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with burn injury for the expansion algorithm laboratory examination in preparing patients for free autodermoplasty operation.

### Materials and methods

**Design and research participants.** The study included 85 people who were examined and treated at the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (NRCERM) and the St. Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine. All study participants received informed consent to participate in the study in accordance with the Helsinki Declaration of the WMA and the processing of personal data [10]. The study was approved by the ethics committee of NRCERM. 50 patients with BI aged from 19 to 96 years were examined: 34 men and 16 women. The median age was  $48.1 \pm 3.54$  years. All patients had BI I–III AB, 42 patients underwent FADP surgery. Patients with BI were divided into three groups, depending on the outcome of BI: the group with a fatal outcome ( $n=8$ ), the group with partial lysis of the autodermotransplant ( $n=24$ ), and the group with complete engraftment of the autodermotransplant ( $n=18$ ). The criteria for exclusion from the study were the presence of cancer, severe immunodeficiency conditions in the anamnesis.

The comparison group consisted of 35 conditionally healthy people, with an average age of  $42.5 \pm 12.5$  years. The comparison group consisted of people who underwent an annual routine medical examination, which includes an assessment of all the main laboratory parameters, namely complete blood count and common biochemical blood tests, as well as examinations by medical specialists, such as a therapist, gynecologist, ENT, neurologist and endocrinologist. Indicators of complete blood count and biochemical blood tests were within the reference intervals. The criteria for exclusion from the comparison group, in addition to the presence of cancer, severe immunodeficiency conditions in the anamnesis, were exacerbations of chronic inflammatory diseases.

The severity of burn injury was assessed based on the calculation of the Frank index and the Baux score [1, 4].

The Franc index was calculated by summing the surface burn area as a percentage and tripling the deep burn area as a percentage. According to the number of conventional units, the forecast varied: less than 30 — favorable, 31–60 — relatively favorable, 61–90 — doubtful, more than 91 — unfavorable. The sum of the age and surface burn area as a percentage was used to estimate the Baux score. Forecast intervals for the Baux score in conventional units: less than 60 — favorable, 61–80 — relatively favorable, 81–100 — doubtful, more than 100 — unfavorable.

To assess the nature of immune inflammation, we used the integral coefficient of cytokine balance proposed in the guidelines of the federal center for hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor [11]. It was calculated using the formula  $In_c = I_1 + (I_2 - 1)$ , where  $I_1$  is the quotient of dividing the level of pro-inflammatory cytokine in the test sample by the value of the upper limit of the reference interval for this cytokine, and  $I_2$  was calculated similarly to  $I_1$ , but for anti-inflammatory cytokine [11]. The criterion for evaluating the cytokine balance was the value of the  $In_c$ . The level of  $In_c \leq 1$  is estimated as the optimal ratio of cytokines. The level of  $In_c \geq 1$  indicates the activation of an inflammatory response in the body.

Patients were examined at admission to the hospital, as well as on the eve of FADP surgery, and the comparison group was examined once.

**Preparation of samples for research.** As a biological material, we used peripheral blood serum taken from the cubital vein on an empty stomach in the morning in vacutainers with a clotting activator. All samples were delivered to the laboratory in compliance with the temperature regime. The serum was separated from the cell elements by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes. Serum samples were stored until the study was performed at  $-40$  °C.

Conducting an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The concentrations of the following pro-inflammatory cytokines — interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and anti-inflammatory cytokine interleukin 10 (IL-10) — were determined in blood serum using standard reagent kits (Vector-best CJSC, Novosibirsk) according to the manufacturer's instructions.

**Statistical processing.** Statistical processing of the results was performed using the Microsoft Office Excel 2016 software, the Statistica 12.0 package (StatSoft, USA). The data is presented as average values ( $M$ ) with the calculation of the average error ( $m$ ). Also, when comparing cytokine values, the indicators are presented as median ( $Me$ ) and quartiles [ $P25\%$ ;  $P75\%$ ]. Comparison of samples to determine the significance of differences was performed using the Mann-Whitney test. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

Threshold values, specificity and sensitivity of indicators were determined by ROC analysis using the MedCalc 19.0 package («MedCalc Software, Belgium).

**Results**

Based on the determination of prognostic indices, the condition of patients with burn injury at admission to the hospital was evaluated depending on the outcome of BI (table 1).

Both prognostic indices — the Frank index and the Baux score — in the groups of survivors and patients with a fatal outcome were statistically significantly different. Indices in the group of surviving patients corresponded to a relatively favorable prognosis (table.1) in contrast to the group of patients with a fatal outcome, in which, on average, the indices indicated a doubtful outcome from.

**Table 1**  
Comparative characteristics of patient groups on admission to the hospital

	Age, years (M±m)	Frank index, cu. Me [P25%; P75%]	Baux score, cu. Me [P25%; P75%]
Comparison group (n=35)	42,5±12,5	-	-
Survival group (n=42)	48,1±3,5	44,5 [14,2;77,0]*	75,5 [60,2;86,7]*
Non-survival group (n=8)	50,0±18,1	88,5 [46,0;128,2]*	98,0 [82,5;106,0]*

\* — p<0,05

Upon admission to the hospital, the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were evaluated in comparison with healthy individuals in order to determine violations of the regulation of intercellular interactions in the immune system in patients with BI with different outcomes (table 2).

**Table 2**  
Comparative characteristics of patient groups on admission to the hospital

	IL-6 pg/ml Me [P25%;P75%]	IL-8 pg/ml Me [P25%;P75%]	IL-10 pg/ml Me [P25%;P75%]	Inc IL-6, IL-8 / IL-10 Me [P25%;P75%]
Range	0-10	0-10	0-31	-
Comparison group (n=35)	5,8 [4,4;7,2]	6,3 [4,9;7,3]	20,1 [17,9;23,1]	0,2 [0,1;0,3]
Survival group (n=42)	86,7 [46,7;253,6]**	68,6 [43,9;109,2]**	25,5 [14,3;47,2]**	8,1 [4,8;17,0]**
Non-survival group (n=8)	982,2 [788,9;1669,1]**	300,2 [262,2;353,5]**	228,1 [152,7;302,5]**	71,0 [60,0;113,6]**

\* — p<0,01 compared to comparison group

\*\* — p<0,01 between patient groups

The serum levels of the studied proinflammatory cytokines was significantly increased in both groups of burn patients compared to healthy individuals (table. 2). In the group of patients with a fatal outcome, the level

of IL-6 was 10 times higher, and IL-8 4 times higher compared to similar indicators in the group of survivors, which indicated a more pronounced systemic immune inflammation in the most severe patients. It should be noted that the level of IL-10 in the group of survivors was comparable to this indicator in the comparison group, but it was significantly increased in patients with a fatal outcome, where it exceeded this indicator in survivors by almost 10 times.

The imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines was also confirmed using the integral coefficient of cytokine balance, which was significantly higher in all burn patients compared to the comparison group (table. 2), which indicates a shift in the balance of cytokines towards severe inflammation. The most severe changes were found in patients with a fatal outcome.

The surviving 42 patients underwent FADP. Based on the results of FADP, 2 groups of patients were formed - with complete engraftment of the skin autograft (n=18) and with partial lysis (n=24). Upon admission to the hospital and on the eve of surgery, the cytokine levels of burn patients who underwent FADP were evaluated (table. 3 and 4). Time dynamics of changes in the levels of cytokines in blood serum in groups of patients with complete engraftment (table. 3) and partial lysis of the graft (table.4) was similar.

**Table 3**  
Dynamics of cytokine levels of burn patients with complete engraftment of skin autograft

	IL-6 pg/ml Me [P25%; P75%]	IL-8 pg/ml Me [P25%; P75%]	IL-10 pg/ml Me [P25%; P75%]	Inc IL-6, IL-8 / IL-10 Me [P25%; P75%]
Range	0-10	0-10	0-31	-
Upon admission	58,0 [46,7;79,4]*	50,0 [10,2;98,0]	22,0 [5,4;34,0]*	5,4 [4,6;7,8]*
Before FADP	19,6 [10,5;27,6]*	45,8 [23,0;59,7]	6,5 [4,6;10,7]*	2,4 [1,7;3,6]*

\* — p<0,05

**Table 4**  
Dynamics of cytokine levels of burn patients with partial engraftment of skin autograft

	IL-6 pg/ml Me [P25%; P75%]	IL-8 pg/ml Me [P25%; P75%]	IL-10 pg/ml Me [P25%; P75%]	Inc IL-6, IL-8 / IL-10 Me [P25%; P75%]
Range	0-10	0-10	0-31	-
Upon admission	208,6 [69,1;296,2]*	75,0 [54,9;119,0]	37,9 [15,2;68,0]*	15,2 [8,0;21,3]*
Before FADP	78,5 [59,1;97,5]*	57,3 [44,2;96,5]	5,45 [4,1;8,4]*	6,6 [5,3;8,2]*

\* — p<0,05

Table 5

Comparative characteristics of cytokine levels of burn patients before the FADP, depending on the outcome of the operation

	Сутки проведения САДП (M±m)	S% САДП (M±m)	ИЛ-6, пг/мл Me [P25%; P75%]	ИЛ-8, пг/мл Me [P25%; P75%]	ИЛ-10, пг/мл Me [P25%; P75%]	Иц ИЛ-6, ИЛ-8/ИЛ-10 Me [P25%; P75%]
Референтные интервалы	-	-	0-10	0-10	0-31	-
Группа сравнения	-	-	5,8 [4,4; 7,2]	6,3 [4,9; 7,3]	20,1 [17,9; 23,1]]	0,2 [0,1; 0,3]
Полное приживление	17,3±10,5**	3,2±2,5*	19,6 [10,5; 27,6]**,***	45,8 [23,0; 59,7]**,***	6,5 [4,6; 10,7]]***	2,4 [1,7; 3,6]**,***
Частичный лизис	23,1±11,8**	5,4±3,3*	78,5 [59,1; 97,5]**,***	57,3 [44,2; 96,5]**,***	5,45 [4,1; 8,4]]***	6,6 [5,3; 8,2]**,***

\* —  $p < 0,05$  between patient groups

\*\* —  $p < 0,01$  between patient groups

\*\*\* —  $p < 0,05$  compared to comparison group

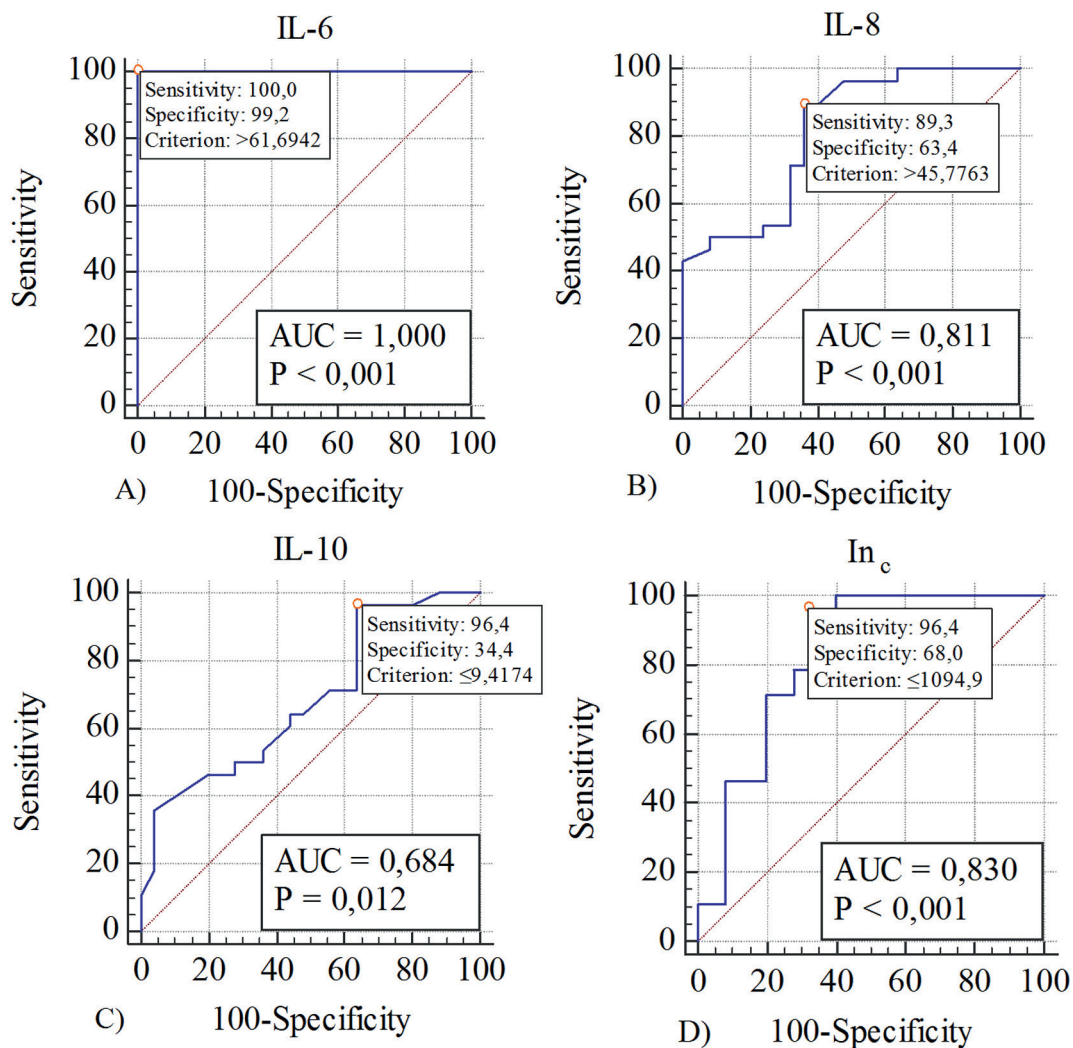


Fig. 1. ROC analysis of the studied interleukins.

All surviving burn patients had significantly reduced levels of pro-inflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 during preoperative preparation. Determination of IL-8, a chemoattractant that stimulates the entry of inflammatory cells into the wound, did not reveal a significant decrease

in preparation for FADP in both groups of patients. The lack of normalization of this indicator indicates ongoing inflammation in the wound and requires dynamic monitoring due to the fact that the involvement of white blood cells in the wound area may interfere with healing.

It should be noted that in those patients who showed partial graft engraftment in the future, a more significant increase in the level of all the studied cytokines was noted at admission to the hospital, especially for IL-6 (table. 3 and 4), which level is almost 4 times higher in patients of this group compared to patients with complete graft engraftment.

When using the integral coefficient of cytokine balance, it was found that in the group of patients with partial lysis on the eve of surgery, this indicator was almost 3 times higher than at the same point in patients with complete engraftment. Even in the group of patients with a successful outcome of FADP, we did not observe complete normalization of this indicator.

As additional criteria affecting graft engraftment, the period of surgical intervention from the moment of admission and the area of a specific surgical intervention were taken. When evaluating the timing of the operation, it turned out that in the group with a successful FADP, it was performed at an earlier time, and the area of the transplanted skin flap was smaller (table 5).

When comparing the serum cytokine levels on the eve of FADP surgery in groups with different outcomes of autograft engraftment and in the control group, the following results were obtained. As it was noted, patients with partial lysis of the skin flap already had more pronounced changes in the cytokine link upon admission to the hospital. Despite some normalization of indicators as a result of preoperative preparation, in this group of patients on the eve of FADP, the level of the studied pro-inflammatory cytokines was significantly higher than in healthy individuals and in patients with complete engraftment (table.5). The continued high production of pro-inflammatory cytokines indicates ongoing systemic inflammation, which affected the outcome of transplantation.

It should be noted that on the eve of FADP, the level of IL-10 in serum in both groups of burn patients decreased in comparison with healthy individuals. Despite the fact that this indicator decreased within the reference range, its dynamics in patients with inflammation indicates a constant consumption of this mediator in order to limit inflammation.

In order to clarify the diagnostic and prognostic characteristics of the significant indicators identified by us, as well as to obtain threshold values for these indicators, a ROC analysis was performed. Graphically, the results of the analysis are shown in figure 1, indicating the sensitivity and specificity of specific tests.

From Fig. 1 it can be seen that the most informative among the studied interleukins was IL-6, the sensitivity of this test was 100%, and the specificity was 99.2%. The threshold value of IL-6 was 61.6 pg / ml. The characteristics of IL-8 and IL-10 determination, as well as the integral coefficient of cytokine balance, also had high sensitivity values, but were inferior in terms of specificity.

## Conclusion

Monitoring of cytokine levels provides additional information about the state of systemic and local inflammation in burn patients at different stages of the burn disease course. The maximum values of cytokine levels in blood serum in patients with a fatal outcome indicate a systemic inflammatory response syndrome [12], which causes the development of uncontrolled systemic inflammation, which determines the unfavorable outcome of burn injury. Morrison V. V. et al. (2019) revealed a 2- and 13-fold increase in IL-1 and IL-6 levels, respectively, in the initial stages of burn disease, which is generally consistent with the data obtained in our study.

There is also data [7] on the dependence of the level of IL-10 and TNF $\alpha$  in the urine and the probability of complications in burn injury, in particular, death. In the group with a fatal outcome, the increase in the level of IL-10 in the initial period of burn disease in the period from 1 to 3 days was 3 or more times, which also indicates the role of this cytokine in the pathogenesis of burn disease. A shift in the balance towards the pro-inflammatory response and its strengthening depending on the severity of the lesion is an indisputable sign of an unfavorable outcome and failure during surgery. Similar results were obtained in our study.

Additionally, it is advisable to evaluate the balance of cytokines to select the optimal period of surgery in order to achieve a favorable outcome of FADP. In an experiment on rats, it was shown [13] that normalization of IL-1 $\beta$ , IL-8, and TNF levels contributes to higher rates of burn wound healing.

If high levels of pro-inflammatory cytokines are obtained during laboratory examination, it may be recommended to postpone the operation and conduct adequate therapy aimed at relieving inflammation in order to achieve optimal results for graft engraftment and patient recovery.

In the course of burn injury, the most pronounced changes in the cytokine link, according to our studies, are observed when evaluating the level of IL-6 in serum. It is known that the use of this indicator is widely discussed for the purpose of examining septic patients [14], since it reflects the level of systemic inflammation. The assessment of its level is recommended for predicting the outcome of sepsis [15]

Equally important is monitoring the level of IL-8, which attracts white blood cells to the wound area. Its level does not decrease as quickly as IL-6, which supports inflammation. The slow normalization of IL-8 level during burn injury and the resulting accumulation of neutrophils in the wound area gives a picture of the intensity of local inflammation. According to experimental data [5], a high level of IL-8 helps to keep the wound in a state of persistent inflammation, which prevents normal healing. Against the background of the use of methyluracyl ointment in rats with a burn wound, the level of this cytokine was normalized by 28 days, which contributed to accelerated epithelialization of the wound [13].

Our results concerning the assessment of cytokines in



peripheral blood justify the addition of the algorithm for laboratory examination of burned patients by determining cytokines – IL-6, 8 and 10. Determination of these indicators is advisable for admission to the hospital to reduce mortality. The most important of these is the determination of IL-6 with a threshold value of 61.6 pg/ml. A group of patients with severe disorders in the cytokine network needs systemic therapy aimed at normalizing indicators to prevent a fatal outcome.

Monitoring the level of cytokines in burn injury is also advisable to objectify the choice of the timing of surgery, which will help to increase the effectiveness of free autodermplasty.

#### REFERENCES

- Petrovskaja O.N., Rimzha M.I., Zolotukhina R.V. Social and hygienic factors of burn injuries in adults. Medical journal BSMU = Medicinskij zhurnal BGMU. 2016; 3(32): 99-102. (In Russian)
- Bozhedomov A.Yu., Morrison V.V., Shulaeva N.M., Nikitina V.V., Ivanenko I.L. Cytoprotective effect of cytoflavin in the treatment of thermal injury of varying severity. Saratov Journal of Medical Scientific Research = Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012; 8(1): 38–42. (In Russian)
- Burmeister D.M., McIntyre M.K., Baker B.A., Rizzo J.A., Brown A., Natesan S., et al. Impact of Isolated Burns on Major Organs: A Large Animal Model Characterized. Shock. 2016; 46(3): 137-147. doi: 10.1097/SHK.0000000000000662.
- Malyutina N. B. Rational use of methods of early surgical treatment of deep burns in patients of older age groups. Combustiology = Kombustologiya. 2002; 10. Available at: <http://combustiolog.ru/journal/ratsional-noe-primenenie-metodov-rannego-hirurgicheskogo-lecheniya-glubokih-ozhogov-u-patsientov-starshih-vozrastnyh-grupp/> (accessed 25 March 2020). (In Russian)
- Usov V.V., Oby`dennikova T.N., Tarasov A.E., Gorsheev A.N. Assessment of the immune status of severely burned patients. Pacific Medical Journal = Tikhookean. med. Zhurn. 2008;1: 53–55. (In Russian)
- Konenkov V.I. Dynamics of changes in the concentration of cytokines and neutrophil functions in the blood of rats after a thermal burn. Cytokines and inflammation = Citokiny` i vospalenie. 2007; 6(3): 57-61. (In Russian)
- Ivanenko I.L., Gladilin G.P., Nikitina V.V., Veretennikov S.I. The role of cytokines in the pathogenesis of complications in burn disease. Fundamental research = Fundamental`ny`e issledovaniya. 2015;1-4: 752-754. (In Russian)
- Potapnev M.P., Hushchyna L.M., Moroz L.A. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. 2019; 40 (5): 84–96. doi: 10.24411/0206-4952-2019-15009.
- Simbircev A.S., Gromova A.Yu. Functional polymorphism of genes of inflammatory regulatory molecules. Cytokines and inflammation = Citokiny` i vospalenie. 2005; 4(1): 3-10. (In Russian)
- WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013; 310: 2191-2194.
- Yudina T.V., Saarkoppel` L.M., Kryuchkova E.N., Konovalov I.M., Mirzonov V.A. Determination of cytokine balance in assessing the health status of industrial workers. Guidelines = Metodicheskie rekomendacii MR 2.2.9.0049-11. 2011; 1-18. (In Russian)
- Morrison V.V., Bozhedomov A.Yu. Dynamics of indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in thermal trauma. Bulletin of RSMU = Vestnik RGMU. 2019; 2: 72-76. (In Russian)
- Krivoshapka A.V., Berezhnaya A.V., Mironchenko S.I. Effect of methyluracyl ointment on the level of proinflammatory cytokines in burn injury in rats. European Student Scientific Journal = Evropejskij studencheskij nauchny`j zhurnal. 2013;2. Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/4425> (accessed 10 april 2020). (In Russian)
- Zvyagin A.A., Demidova V.S., Smirnov G.V. Biological markers in the diagnosis and treatment of sepsis (literature review). Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal = Rany` i ranevy`e infekcii. Zhurnal imeni professora B.M. Kostyuchyonka. 2016; 19-23. (In Russian)
- Jun Hur, Hyeong Tae Yang, Wook Chun, Jong-Hyun Kim. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury. Ann Lab Med. 2015; 35: 105-110.

Authors

Petr A. Selivanov

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation  
Medicine, EMERCOM of Russia

PhD student (Medicine), Department of therapy and  
integrative medicine

4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044,  
Russian Federation

olliwoood@gmail.com

Natalia V. Bychkova

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation  
Medicine, EMERCOM of Russia,

PhD (Biology), senior researcher, Laboratory of Clinical  
Immunology

4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044,  
Russian Federation

BNV19692007@yandex.ru

Lyudmila V. Chinenova

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation  
Medicine, EMERCOM of Russia,

PhD (Medicine), clinical laboratory specialist of the  
Laboratory of Clinical Immunology

4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044,  
Russian Federation

Tatyana G. Khabirova

I.I. Dzhaneldze St. Petersburg research Institute

head of the laboratory of immunology

St. Petersburg, 3 Budapest street, lit. A, 192242, Russian  
Federation

tagira\_86@mail.ru

Natalia M. Kalinina

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation  
Medicine, EMERCOM of Russia

Dr (Medicine), Professor, chief researcher of the  
Department of Laboratory Diagnostics

4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044,  
Russia,

doct.kalin@mail.ru