

Костина О.В., Загреков В.И., Преснякова М.В., Пушкин А.С., Лебедев М.Ю., Ашкинази В.И.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЦИНКА С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГОМЕОСТАЗА У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, Россия

Цель исследования – оценка содержания цинка и выявление взаимосвязей концентрации этого микроэлемента с изменениями биохимического статуса и маркерами воспаления у пациентов в период ожогового шока. Обследованы 23 пациента в возрасте 45,3±16,1 лет с ожогами I-II-III степени, площадью поражения 31-80%. У всех пациентов в сыворотке крови определяли концентрацию цинка, альбумина, интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). У 21 пациента отмечалась гипоцинкемия. Медиана концентрации этого микроэлемента была статистически значимо снижена в 1,7 раза по сравнению со значением здоровых людей. Анализ коррелятивных взаимоотношений концентрации цинка в сыворотке крови с площадью термического поражения выявил обратную зависимость средней силы ($r=-0,53$; $p=0,008$). Снижение уровня цинка в период ожогового шока ассоциировалось с развитием гипоальбуминемии ($r=0,52$, $p=0,01$). Выявлена сопряженность отклонений активности АЛТ и АСТ с изменениями концентрации цинка ($-0,59 < \gamma < -0,61$, $0,008 < p < 0,009$), что может свидетельствовать о роли дисфункции печени в развитии гипоцинкемии. Наблюдаемые изменения происходили на фоне системного воспалительного ответа, о чем свидетельствует увеличение концентрации интерлейкина-6 и СРБ. Проведение корреляционного анализа выявило обратную зависимость между уровнем цинка и интерлейкина-6 ($r=-0,63$, $p=0,03$), а также цинка и СРБ ($r=-0,41$, $p=0,04$). Таким образом, с первых дней после травмы у тяжелообожженных пациентов наблюдается выраженный дефицит цинка, на который влияют воспалительная реакция и гипоальбуминемия. В связи с тем, что цинк является одним из ключевых факторов поддержания гомеостаза в организме, необходимо дальнейшее исследование молекулярных механизмов регуляции уровня этого микроэлемента у обожженных пациентов и разработки путей коррекции гипоцинкемии, способствующих более эффективному лечению ожоговой болезни.

Ключевые слова: цинк; ожоговая болезнь; шок; воспаление; гипоальбуминемия.

Для цитирования: Костина О.В., Загреков В.И., Преснякова М.В., Пушкин А.С., Лебедев М.Ю., Ашкинази В.И. Взаимосвязь уровня цинка с патогенетически значимыми нарушениями гомеостаза у тяжелообожженных пациентов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (6): 330-333. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-330-333>

Для корреспонденции: Костина Ольга Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. группы биохимии отд. лаб. исследований НИИ профилактической медицины Университетской клиники; e-mail: olkosta@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.12.2021

Принята к печати 25.01.2022

Опубликовано 20.06.2022

Kostina O.V., Zagrekov V.I., Presnyakova M.V., Pushkin A.S., Lebedev M.Yu., Ashkinazi V.I.

RELATIONSHIP OF ZINC LEVEL WITH PATHOGENETICALLY SIGNIFICANT HOMEOSTASIS DISORDERS IN SEVERELY BURNED PATIENTS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

The aim of the study was to assess the zinc content and identify the relationship between the concentration of this element and changes in the biochemical status of patients and markers of inflammation during burn shock. We examined 23 patients aged 45.3±16.1 years with burns of I-II-III degree, area of 31-80%. The serum concentrations of zinc, albumin, interleukin-6, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were determined. The majority of patients (21/23) had severe hypozincemia, correlated with burn area ($r=-0.53$; $p=0.008$). A decrease in zinc levels during burn shock was associated with the development of hypoalbuminemia ($r=0.52$, $p=0.01$). The association of deviations in ALT and AST activity with changes in zinc concentration was revealed ($-0.59 < \gamma < -0.61$, $0.008 < p < 0.009$), which may indicate the role of hepatic dysfunction in the development of hypozincemia. The development of a systemic inflammatory response was revealed. The correlation analysis revealed an association between the zinc and interleukin-6 levels ($r=-0.63$, $p=0.03$), as well as zinc and CRP ($r=-0.41$, $p=0.04$). From the first days after the injury, zinc deficiency is observed in severely burned patients, which is affected by an inflammatory reaction and hypoalbuminemia. Due to the fact that zinc is one of the key factors in maintaining homeostasis in the body, it is necessary to further study the molecular mechanisms of regulating the level of this trace element in burned patients and to develop ways to correct hypozincemia that contribute to the effective treatment of burn disease.

Key words: zinc; burn disease; shock; inflammation; hypoalbuminemia.

For citation: Kostina O.V., Zagrekov V.I., Presnyakova M.V., Pushkin A.S., Lebedev M.Yu., Ashkinazi V.I. Relationship of zinc level with pathogenetically significant homeostasis disorders in severely burned patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (6): 330-333 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-330-333>

For correspondence: Kostina O.V., cand. of biol. sciences, senior researcher of the biochemistry groups of the laboratory research department of the Research Institute of preventive medicine of the University clinic; e-mail: olkosta@rambler.ru

Information about authors:

Kostina O.V., <http://orcid.org/0000-0001-7529-2544>; Pushkin A.S., <https://orcid.org/0000-0002-7170-7885>;
Zagrekov V.I., <https://orcid.org/0000-0001-8235-7705>; Lebedev M.Y., <https://orcid.org/0000-0001-5596-2619>;
Presnyakova M.V., <https://orcid.org/0000-0002-3951-9403>; Ashkinazi V.I., <https://orcid.org/0000-0003-3376-566X>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 13.12.2021

Accepted 25.01.2022

Published 20.06.2022

Введение. Обширное, глубокое термическое поражение кожных покровов сопровождается синдромом системного воспалительного ответа, эндокринными и метаболическими нарушениями, которые обуславливают тяжелое течение ожоговой болезни [1, 2]. Выраженный воспалительный ответ, гиперметаболическая реакция, включающая гиперкатаболизм, дисбаланс между про- и антиоксидантами, нарушения свертываемости крови и микроциркуляции способствуют развитию синдрома полиорганной недостаточности и утяжелению состояния тяжелообожженных пациентов [3-6].

В патогенезе термической травмы немаловажную роль играют нарушения микроэлементного состава крови [7]. Одним из наиболее значимых микроэлементов в организме человека является цинк (Zn), дефицит которого может способствовать развитию сепсиса, про- и антиоксидантного дисбаланса [8, 9], снижению регенераторных способностей кожи [10, 11]. Значимость этого микроэлемента в патогенезе ожоговой болезни обусловлена его многофункциональностью. Цинк входит в состав большинства ферментов, играет важную роль во всех видах обмена веществ, в регуляции антиоксидантной и иммунной систем, оказывает влияние на процессы апоптоза, пролиферации клеток, клеточное дыхание, гемопоэз [12]. Показано, что цинк является адаптогеном и в условиях гипоксии стимулирует эритропоэз, активирует продукцию супероксиддисмутазы и ингибирует синтез провоспалительных цитокинов [13]. Являясь структурным компонентом металлопротеиназ, цинк необходим для тканевого ремоделирования [14], в связи с чем наличие достаточного количества цинка представляется важным для оптимизации процессов заживления ран [15, 16].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении тяжелой термической травмы, ранняя стадия ожоговой болезни является критическим периодом ожоговой болезни. Изучение патофизиологических изменений, в том числе особенностей микроэлементного состава крови в период ожогового шока, необходимо для разработки патогенетически обоснованных методов лечения и по-прежнему остается важной задачей для ученых и клиницистов.

Цель исследования – выявление взаимосвязей концентрации цинка с изменениями биохимического статуса и маркерами воспаления у пациентов в период ожогового шока.

Материал и методы. Исследование носило пилотный описательный характер. Лабораторные показатели изучались в период ожогового шока у 23 пациентов (5 женщин и 18 мужчин, средний возраст пациентов составил $45,3 \pm 16,1$ лет) с ожогами I-II-III степени площадью поражения $51,1 \pm 17,1\%$ (31-80%). Пациенты находились в Университетской клинике Приволжского исследовательского медицинского университета, где получали стандартное комплексное лечение. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией

Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие на участие и обработку данных.

Группу сравнения составили 24 практически здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу с группой тяжелообожженных больных.

Для исследований использовали сыворотку крови пациентов, которую забирали в период ожогового шока. Концентрацию цинка определяли с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест», С-реактивного белка (СРБ) – с использованием реагентов фирмы «Human» на автоматическом анализаторе Fuguno SA-180 (Япония). Содержание альбумина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) оценивали на автоматическом анализаторе ILAB 650 (Италия, США, Япония) с использованием наборов реагентов фирмы «BooSystems». Концентрацию интерлейкина 6 (ИЛ-6) измеряли на микропланшетном фотометре Multiskan EX Thermo Labsystems (Финляндия) с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест». Уровень пресепсина определяли на анализаторе Pathfast (Япония), прокальцитонина – на анализаторе Ramp (Канада).

Результаты исследований обрабатывали с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, Inc.). Проверку гипотезы о нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. При описании данных, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали медиану, первый и третий квартили – Me (Q1; Q3). Статистическую значимость различий между изучаемыми показателями вычисляли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными использовали критерии ранговой корреляции – коэффициент Спирмена (r) и коэффициент γ -корреляции. Критическая величина уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

Результаты. Анализ проведенных исследований показал, что у большинства пациентов (91%, 21/23) в период ожогового шока отмечалось снижение уровня цинка. Содержание этого микроэлемента в сыворотке крови обследованных больных варьировало от 2,3 мкмоль/л до 10,2 мкмоль/л при диапазонах нормальных значений 11,1-19,5 мкмоль/л для мужчин и 10,7-17,5 мкмоль/л для женщин. Медиана концентрации цинка была статистически значимо снижена в 1,7 раза по сравнению со значением здоровых людей (см. таблицу).

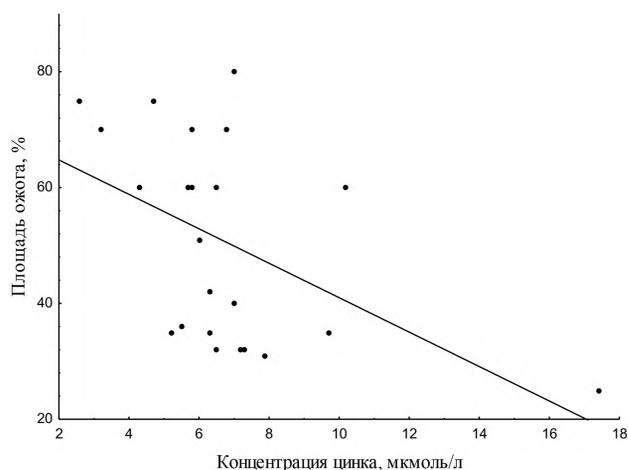
Анализ коррелятивных взаимоотношений концентрации Zn в сыворотке крови с площадью термического поражения выявил обратную зависимость средней силы (см. рисунок). Не было выявлено зависимости уровня цинка у обожженных больных от их возраста.

Обнаруженная в период ожогового шока гипоальбуминемия (статистически значимое снижение в 1,7 раза

по сравнению с медианой контрольной группы) была сопряжена со снижением уровня цинка ($r=0,52$, $p=0,01$). Отмечено повышение активности трансаминаз – АЛТ и АСТ – в 2,2 и 2,3 раза соответственно ($0,0001 < p < 0,02$). При этом частота встречаемости девиации активности аланинаминотрансферазы составила 35% (8/23), аспаратаминотрансферазы – 52% (12/23): увеличение в 3,8 и 3,6 раза по сравнению с медианой группы здоровых людей соответственно. Проведение корреляционного анализа также выявило сопряженность отклонений активности этих ферментов с изменениями концентрации цинка ($-0,59 < r < -0,61$, $0,008 < p < 0,009$).

Выявлено значительное увеличение концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6, имеющих между собой высокую степень сопряженности ($r=0,89$; $p=0,03$). Проведение корреляционного анализа обнаружило обратную зависимость концентрации цинка от уровня СРБ ($r=-0,41$, $p=0,04$), а также от уровня ИЛ-6 ($r=-0,63$, $p=0,03$). Также отмечена ассоциативная связь между концентрацией ИЛ-6 и активностью АЛТ ($r=0,8$, $p=0,005$).

В обследованной группе больных был зафиксирован случай летального исхода на 4-е сутки с момента получения травмы пациентом, у которого наблюдалось



Корреляционная взаимосвязь концентрации цинка в крови тяжелообожженных больных с площадью ожога ($r=-0,53$; $p=0,008$).

Лабораторные показатели сыворотки крови у пациентов в период ожогового шока

Показатели	Здоровые люди (n=24)	Пациенты в период ожогового шока (n=23)
Цинк, мкмоль/л	10,8 [9,7; 11,5]	6,3 [5,2; 7,0] $p=0,0001$
Альбумин, г/л	45,1 [42,8; 48,0]	27,3 [24,4; 30,9] $p=0,0001$
АЛТ, ед/л	14,2 [11,9; 18,8]	31,05 [17,85; 49,25] $p=0,0002$
АСТ, ед/л	18,1 [4,4; 22,5]	41,95 [23,75; 65,80] $p=0,01$
ИЛ-6, пг/мл	2,22 [1,59; 4,99]	47,6 [28,29; 74,28] $p=0,00001$
СРБ, мг/л	4,14 [3,0; 6,0]	87,7 [43,7; 133,7] $p=0,00001$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с показателями здоровых людей.

снижение уровня цинка с 2,3 ммоль/л в 1-е сутки до 1,1 ммоль/л на 4-е сутки. Усугубление гипоцинкемии происходило на фоне развития раннего бактериального сепсиса, подтвержденного высокими значениями прокальцитонина (9,51 нг/мл при норме – до 0,36 нг/мл) и пресепсина (1290 пг/мл при норме – до 337 пг/мл).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о развитии гипоцинкемии у тяжелообожженных больных уже с первых дней ожоговой болезни. Как показали данные корреляционного анализа, выраженность дефицита цинка имеет зависимость от тяжести полученной ожоговой травмы, что не согласуется с представленными данными G. Khorasani и соавт. [17] об отсутствии влияния площади ожога на изменение концентрации цинка.

Возможными причинами дефицита цинка при ожоговой болезни являются экссудативные потери, недостаточное поступление с пищей, повышенная экскреция с мочой [7], а также перераспределение цинка из крови в печень, чему, по всей видимости, способствует активирующее действие глюкокортикоидов на синтез транспортных белков – металлотронеинов [18, 19].

Другой вероятной причиной гипоцинкемии может быть выявленный у всех пациентов низкий уровень альбумина – основного белка-транспортера Zn. Одной из причин такого снижения является дисфункция печени, проявляющаяся в нарушении синтеза белка. Кроме того, увеличение содержания свободных жирных кислот в плазме крови, характерное для острого периода ожоговой болезни [20], может способствовать снижению связывания и стехиометрического соотношения Zn^{2+} /альбумин [21, 22].

О дисфункции гепатоцитов и цитолитическом синдроме свидетельствовало и повышение активности АЛТ и АСТ. Выявленные корреляционные связи активности этих трансаминаз с изменениями концентрации цинка также могут свидетельствовать о роли нарушения функции печени в развитии гипоцинкемии.

Наблюдаемые изменения содержания Zn происходили на фоне развития выраженного системного воспалительного ответа у всех пациентов, признаками которого являлось значительное увеличение концентрации «золотого маркера воспаления» – С-реактивного белка и провоспалительного цитокина – интерлейкина-6, а также снижение уровня негативного реактанта острой фазы воспаления – альбумина.

Принимая во внимание тот факт, что провоспалительные цитокины, включая ИЛ-6, ингибируют синтез альбумина в печени [23] и, таким образом, ограничивают его цинк-связывающую способность, можно предположить, что начальная гипоцинкемия является отражением опосредованной интерлейкинами острофазной реакции организма в ответ на термическое поражение. Это предположение подтверждают выявленные обратные зависимости концентрации изучаемого микроэлемента от уровня СРБ и ИЛ-6.

Согласно литературным данным, клетки печени активируются с первых часов после получения ожоговой травмы и начинают вырабатывать провоспалительные медиаторы, что еще в большей степени усугубляет местное и системное воспаление [24]. Установленная нами сильная корреляционная связь между содержанием ИЛ-6 и активностью АЛТ подтверждает роль воспалительной реакции в развитии дисфункции печени.

Выявленный случай летального исхода у пациента с минимальными значениями уровня цинка среди остальных пациентов на фоне развития раннего бакте-

риального сепсиса согласуется с данными других исследований, показавших при других заболеваниях связь гипопинкемии с риском развития и неблагоприятного исхода септических осложнений [25-27]. Роль цинка в иммунной дисфункции при ожоговой болезни может заключаться в том, что гипопинкемия является одной из причин нарушения интегринального барьера, синдрома «дырявого кишечника» и, как следствие, бактериальной транслокации, способствующей усилению воспалительного ответа и развитию сепсиса [28, 29]. Кроме того, дефицит цинка оказывает влияние на Т-клеточное звено иммунитета и выработку цитокинов, снижение хемотаксиса нейтрофилов и их фагоцитарной активности [30]. В дополнение к неэффективному бактериальному клиренсу дефицит цинка сопровождается усилением воспалительной реакции, что усугубляет повреждение органов [31]. Несмотря на имеющиеся литературные данные о значимости дефицита цинка в иммунной дисфункции и его ассоциации с риском развития сепсиса, в связи с ограниченным количеством наблюдений в нашем исследовании требуется дальнейшее изучение возможности использования гипопинкемии как маркера ожогового сепсиса и предиктора летального исхода.

Заключение. С первых дней после травмы у тяжело-обожженных пациентов наблюдается выраженный дефицит цинка, который связан с развитием воспалительной реакции и гипопинкемией. В связи с плюрипотентной биологической ролью цинка и его участием в обеспечении многих витальных процессов, необходимо дальнейшее исследование молекулярных механизмов регуляции уровня этого микроэлемента у обожженных пациентов с целью оценки степени его вовлеченности в патогенез заболевания, возможности использования в качестве прогностического маркера развития сепсиса и неблагоприятного исхода при ожоговой болезни, а также разработки оптимальных путей коррекции гипопинкемии, способствующих эффективному лечению ожоговой болезни.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4-11, 13-19, 21, 23-31 см. REFERENCES)

3. Хакимов Э.А. Оценка эффективности и профилактики, и лечения синдрома полиорганной недостаточности у тяжелообожженных. *Инновационная медицина Кубани*. 2019; 1 (13): 28-35.
12. Преснякова М.В., Костина О.В., Альбицкая Ж.В. Биологическая роль цинка и его значимость в патогенезе расстройств аутистического спектра. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019; 29(3): 63-70.
20. Вильдяева М.В. Использование определения содержания длинноцепочечных и короткоцепочечных свободных жирных кислот в оценке эффективности лечения с использованием патогенетически обоснованных препаратов. *Вестник Мордовского университета*. 2013; 1-2: 41-45.
22. Шейбак В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015; 14(2): 16-22.

REFERENCES

1. Sommerhalder C., Blears E., Murton A.J., Porter C., Finnerty C., Herndon D.N. Current problems in burn hypermetabolism. *Curr. Probl. Surg.* 2020; 57(1): 100709. DOI: 10.1016/j.cpsurg.2019.100709.
2. Zhang P., Zou B., Liou Y.C., Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns Trauma*. 2021; 9: tkaa047. DOI: 10.1093/burnst/tkaa047.
3. Khakimov E.A. Evaluation of the effectiveness of both prevention and treatment of multiple organ failure syndrome in patients with severe burns. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2019; 1(13): 28-35. (in Russian)
4. Jeschke M.G., Chinkes D.L., Finnerty C.C., Kulp G., Suman O.E., Norbury W.B. et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann. Surg.* 2008; 248(3): 387-401. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181856241.
5. Rehou S., Shahrokhi S., Natanson R., Stanojcic M., Jeschke M.G. Antioxidant and trace element supplementation reduce the inflammatory response in critically ill burn patients. *J. Burn. Care Res.* 2018; 39(1): 1-9. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000607.

6. Sterling J.P., Lombardi V.C. Decreasing the likelihood of multiple organ dysfunction syndrome in burn injury with early antioxidant treatment. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8): 1192. DOI: 10.3390/antiox10081192.
7. Żwierello W., Styburski D., Maruszewska A., Piorun K., Skórka-Majewicz M., Czerwińska M. et al. Bioelements in the treatment of burn injuries – the complex review of metabolism and supplementation (copper, selenium, zinc, iron, manganese, chromium and magnesium). *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020; 62: 126616. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126616.
8. Kurmis R., Greenwood J. Trace element supplementation following severe burn injury: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Burn Care & Research*. 2016; 37 (3): 143–59. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000259.
9. Hübner C., Haase H. Interactions of zinc- and redox-signaling pathways. *Redox Biol.* 2021; 41: 101916. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101916.
10. Berger M.M., Binnert C., Chioloro R.L., Taylor W., Raffoul W., Cayeue M.C. et al. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85(5): 1301-6. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1301.
11. Wang X.X., Zhang M.J., Li X.B. Advances in the research of zinc deficiency and zinc supplementation treatment in patients with severe burns. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2018; 34(1): 57-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.012.
12. Presnyakova M.V., Kostina O.V., Al'bitskaya Zh.V. Biological role of zinc and its importance for pathogenesis of autistic spectrum disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 2019; 29(3): 63-70. (in Russian)
13. Baranauskas M.N., Powell J., Fly A.D., Martin B.J., Mickleborough T.D., Paris H.L. et al. Influence of zinc on the acute changes in erythropoietin and proinflammatory cytokines with hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* 2021; 22(2): 148-56. DOI: 10.1089/ham.2020.0190.
14. Lin P.H., Sermersheim M., Li H., Lee P.H.U., Steinberg S.M., Ma J. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. 2017; 10(1): 16. DOI: 10.3390/nu10010016.
15. Jafari P., Thomas A., Haselbach D., Wafra W., Pantet O., Michetti M. et al. Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: a cohort study. *Clin. Nutr.* 2018; 37(3): 958-64. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.028.
16. Olson L.M., Coffey R., Porter K., Thomas S., Bailey J.K., Jones L.M. et al. The impact of serum zinc normalization on clinical outcomes in severe burn patients. *Burns*. 2020; 46(3): 589-95. DOI: 10.1016/j.burns.2019.08.012.
17. Khorasani G., Hosseinimehr S.J., Kaghazi Z. The alteration of plasma's zinc and copper levels in patients with burn injuries and the relationship to the time after burn injuries. *Singapore Med. J.* 2008; 49(8): 627-30. PMID: 18756346.
18. Agay D., Anderson R.A., Sandre C., Bryden N.A., Alonso A., Roussel A.M. et al. Alterations of antioxidant trace elements (Zn, Se, Cu) and related metalloenzymes in plasma and tissues following burn injury in rats. *Burns*. 2005; 31(3): 366-71. DOI: 10.1016/j.burns.2004.11.010.
19. Jafari P., Thomas A., Haselbach D., Wafra W., Pantet O., Michetti M. et al. Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: A cohort study. *Clin. Nutr.* 2018; 37(3): 958-64. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.028.
20. Vil'dyaeva M.V. The use of determination of the content of long-chain and short-chain free fatty acids in the evaluation of the effectiveness of treatment using pathogenetically based drugs. *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2013; 1-2: 41-5. (in Russian)
21. Lu J., Stewart A.J., Sadler P.J. et al. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36: 1317–21. DOI: 10.1042/bst0361317.
22. Sheybak V.M. Transport function of serum albumin: zinc and fatty acids. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 14(2): 16-22. (in Russian)
23. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6 (10): a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
24. Idrovo J.P., Boe D.M., Kaahui S., Yang W.L., Kovacs E.J. Hepatic inflammation after burn injury is associated with necroptotic cell death signaling. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020; 89(4): 768-74. DOI: 10.1097/TA.0000000000002865.
25. Maeres M., Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016; 611: 58-65. DOI: 10.1016/j.abb.2016.03.022.
26. Cirino Ruocco M.A., Pacheco Cechinatti E.D., Barbosa F.Jr., Navarro A.M. Zinc and selenium status in critically ill patients according to severity stratification. *Nutrition*. 2018; 45: 85-9. DOI: 10.1016/j.nut.2017.07.009.
27. Xu X., Meng J., Fang Q. Prognostic value of serum trace elements Copper and Zinc levels in sepsis patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020; 32(11): 1320-3. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200313-00216.
28. Skrovanek S., DiGuilio K., Bailey R., Huntington W., Urbas R. et al. Zinc and gastrointestinal disease. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014; 5(4): 496-513. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.496.
29. Van Spaendonk H., Ceuleers H., Witters L., Patteet E., Joossens J., Augustyns K. et al. Regulation of intestinal permeability: the role of proteases. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2106-23. DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2106.
30. Souffriau J., Libert C. Mechanistic insights into the protective impact of zinc on sepsis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 39: 92-101. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.12.002.
31. Hoeger J., Simon T.P., Beeker T., Marx G., Haase H., Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients – a pilot study. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0176069. DOI: 10.1371/journal.pone.0176069.