

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Кузнецова Т.А., Андрюков Б.Г., Половов С.Ф., Гажа А.К.

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ И ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Дальневосточный филиал ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» ГВМУ Министерства обороны Российской Федерации, 690013, Владивосток, Россия

*Ожоги являются одними из самых распространенных травматических повреждений в мире, представляя собой глобальную проблему общественного здравоохранения. Обширные ожоги (тяжелая ожоговая травма или ожоговая болезнь) являются одной из самых опасных для жизни травм. Существует большая потребность в выявлении и мониторинге развития осложнений (сепсиса и септического шока, коагулопатии и ДВС-синдрома) у пациентов с ожогами. В основе патогенеза ожоговой травмы, как и любого общепатологического процесса, лежит воспалительная реакция, направленная в конечном итоге на восстановление структуры и функции поврежденной ткани. Особенностью воспалительной реакции при ожоговой травме является масштабность альтерации кожи и слизистых. В обзоре представлены основные аспекты иммунопатогенеза ожоговых травм и особенности постожоговой иммунной дисфункции, проявляющейся нарушениями в системах врожденного и адаптивного иммунитета. Акцентировано внимание на роль в иммунопатогенезе развивающихся системных и местных нарушений при ожоговой травме и в защите от бактериальных инфекций минорных субпопуляций лимфоцитов (Treg-, Th-17-,  $\gamma\delta$ T-клеток). Дана характеристика основных иммунобиохимических маркеров ожоговой травмы (цитокинов и факторов роста, оксида азота, матриксных металлопротеаз, показателей бактериального обсеменения). Показана прогностическая роль этих биомаркеров в оценке тяжести состояния больных с ожоговой травмой и процессов ранозаживления.*

*Обзор составлен с использованием ссылок из основных баз данных, таких, как РИНЦ, Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier и Google Scholar (по состоянию на март 2022 г.). После анализа литературы из этих баз данных были отобраны сведения, относящиеся к теме данного обзора (60 ссылок).*

**Ключевые слова:** ожоговая травма; маркеры; врожденный и адаптивный иммунитет; цитокины; факторы роста; оксид азота; матриксные металлопротеазы; обзор литературы.

**Для цитирования:** Кузнецова Т.А., Андрюков Б.Г., Половов С.Ф., Гажа А.К. Современные аспекты иммунопатогенеза ожоговой травмы и иммуно-биохимические маркеры ранозаживления (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (8): 451-457. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-451-457>

**Для корреспонденции:** Кузнецова Татьяна Алексеевна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. 1 НИИО; e-mail: [takuznets@mail.ru](mailto:takuznets@mail.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 01.04.2022

Принята к печати 21.04.2022

Опубликовано 15.08.2022

*Kuznetsova T.A., Andryukov B.G., Polovov S.F., Gazha A.K.*

#### MODERN ASPECTS OF BURN INJURY IMMUNOPATHOGENESIS AND IMMUNO-BIOCHEMICAL MARKERS OF WOUND HEALING (REVIEW OF LITERATURE)

Far Eastern branch of the Federal State Budgetary Institution "State Research and Testing Institute of Military Medicine" State Military Medical University of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 690013, Vladivostok, Russia

*Burns are one of the most common traumatic injuries in the world, representing a global public health problem. Major burns (severe burn injury or burn disease) are one of the most life-threatening injuries. There is a great need to identify and monitor the development of complications (sepsis and septic shock, coagulopathy and DIC) in burned patients. The basis of the pathogenesis of burn injury, as well as any general pathological process, is an inflammatory reaction, ultimately aimed at restoring the structure and function of the damaged tissue. A feature of the inflammatory reaction in burn injury is the scale of alteration of the skin and mucous membranes. The review presents the main aspects of the burn injuries immunopathogenesis and the features of post-burn immune dysfunction, manifested by disorders in the innate and adaptive immunity systems. Attention is focused on the role in the immunopathogenesis of developing systemic and local disorders in burn injury. Also the role are discussed of a minor subpopulations of lymphocytes (Treg-, Th-17-,  $\gamma\delta$ T-cells) in the immunopathogenesis and in the bacterial infection protection. The characteristics of the main immuno-biochemical markers of burn injury (cytokines and growth factors, nitric oxide, matrix metalloproteases, bacteria concentration levels) are present. The prognostic role of these biomarkers in assessing of the severity degree of patients with burn injury and wound healing processes is shown. The review has been compiled using references from major databases such as RSCI, Web of Science, PubMed, Scopus and Google Scholar (up to march 2022). After obtaining all reports from database, the papers were carefully analyzed in order to find data related to the topic of this review (60 references).*

**Key words:** burn injury; markers; innate and adaptive immunity; cytokines; growth factors; nitric oxide; matrix metalloproteases; review.

**For citation:** Kuznetsova T.A., Andryukov B.G., Polovov S.F., Gazha A.K. Modern aspects of burn injury immunopathogenesis and immuno-biochemical markers of wound healing (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (8): 451-457 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-451-457>

**For correspondence:** Kuznetsova T.A., lead researcher of the Far Eastern Branch of the Federal State Budgetary Institution «State Research Institute of Military Medicine»; e-mail: [takuznets@mail.ru](mailto:takuznets@mail.ru)

**Information about authors:**

Kuznetsova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>;

Andryukov B.G., <https://orcid.org/0000-0003-4456-808X>;

Polovov S.F., <https://orcid.org/0000-0001-9983-4299>;

Gazha A.K., <https://orcid.org/0000-0002-2672-1629>.

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

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 01.04.2022

Accepted 21.04.2022

Published 15.08.2022

**Введение.** Ожоги являются одними из самых распространенных травматических повреждений в мире, представляя собой глобальную проблему общественного здравоохранения. Согласно отчету ВОЗ за 2018 г., ежегодно во всем мире происходит около 11 млн случаев ожогов, при этом ожоговые травмы вызывают около 180 000 смертей во всем мире [1].

Две трети всех случаев ожоговых травм происходят в быту. Высокую актуальность имеют ожоги, полученные вследствие военных действий. Характерным является увеличение группы пострадавших с тяжелыми и крайне тяжелыми поражениями. Согласно ежегодно проводимому статистическому анализу оказания специализированной помощи ожоговым больным Общероссийской общественной организацией Общества комбустиологов «Мир без ожогов» в 2017 г. в статистическую обработку вошли 61 427 обратившихся на лечение, из них 41 921 госпитализированы в ожоговые центры и ожоговые отделения [2].

Термическая (ожоговая) рана (травма) – это открытое повреждение или деструкция кожи, ее придатков или слизистых оболочек. Степень тяжести, характер патологических сдвигов в организме и прогноз ожоговых травм зависят, главным образом, от глубины, а также от локализации ожоговых ран и их площади. Имеет значение также возраст, общее состояние пострадавших и ряд других факторов [3]. Обширные ожоги (тяжелая ожоговая травма или ожоговая болезнь) являются одной из самых опасных для жизни травм. Смертность, ассоциированная с ожоговой травмой, оценивается как 321,8 на 1000 населения и составляет около 195 000 смертей в год [2].

Ожоговая болезнь – специфический симптомокомплекс, развивающийся после термической травмы и сопровождающийся повреждением всех саморегулирующихся систем организма. Ответ организма проявляется нервно-рефлекторной, нейроэндокринной и воспалительной системными реакциями. Ожоговая болезнь развивается в выраженной форме при поверхностных ожогах >25-30% площади тела или глубоких >10% [4].

Для пациентов с ожоговой травмой особую значимость приобретает риск инфицирования, особенно внутрибольничного инфицирования, поскольку ожоговая рана представляет собой благоприятную почву для колонизации микроорганизмами эндогенного и экзогенного происхождения. Считается, что до 75% всех смертельных случаев после термических ран вызвано инфекционными осложнениями. При этом возможен

риск, как локального инфицирования ожоговой раны, так и развитие сепсиса. Сепсис – наиболее грозное осложнение обширных ожогов – характеризуется как системная воспалительная реакция (гипервоспаление) на инфекцию [5]. Главным отличием ожогового сепсиса является повышенный риск инфицирования вследствие потери кожного покрова, как первой линии защиты от микробной инвазии [6]. Тяжелая ожоговая травма приводит к значительным нарушениям в системе гемостаза, следствием чего является развитие коагулопатии и ДВС-синдрома [7].

С учетом этого существует большая потребность в выявлении и мониторинге развития осложнений (сепсиса и септического шока, коагулопатии и ДВС-синдрома) у пациентов с ожогами.

**Современные аспекты иммунопатогенеза ожоговой травмы.** В основе патогенеза ожоговой травмы, как и любого общепатологического процесса, лежит воспалительная реакция, направленная в конечном итоге на восстановление структуры и функции поврежденной ткани. Особенностью воспалительной реакции при ожоговой травме является масштабность альтерации кожи и слизистых. При ожогах этот барьер повреждается в первую очередь. Интенсивность воспалительной реакции зависит от общей площади ожоговой поверхности. Нарастающее повреждение при термическом ожоге вызывает сильную воспалительную реакцию, что в свою очередь приводит к нарушению иммунной функции и наоборот, дисфункция иммунной системы, вызванная ожоговой травмой, усугубляет воспалительную реакцию, что может привести к развитию сепсиса или синдрома системной воспалительной реакции и увеличивает риск смертности [8].

Дисфункция иммунной системы при ожоговых травмах проявляется нарушениями в системах врожденного и адаптивного иммунитета. Эти нарушения возникают уже в начальный послеожоговый период и регистрируются в течение длительного времени после него. Постоожоговая иммунная дисфункция является отличительной чертой пациентов с ожоговой болезнью, находящихся в критическом состоянии. В целом иммунная дисфункция при тяжелом ожоговом повреждении характеризуется системным (гипервоспалительным) иммунным ответом и иммуносупрессией. В то время как первое влечет за собой повреждение тканей, второе предрасполагает к инфекциям [9].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что ожо-

говые травмы связаны с иммуносупрессией. Ярким примером служит клиническое исследование, авторы которого представили результаты динамического наблюдения за иммунным статусом 50 тяжелобольных пациентов с ожогами, начиная с первых часов после травмы и до 28 дней после госпитализации, проанализирована связь показателей со смертностью на 90-й день [10]. В иммунном статусе этих пациентов выявлено снижение HLA-DR+ моноцитов, NKT-кл, CD8+ Т-клеток,  $\gamma\delta$  Т-клеток, В-клеток. При этом больные с наименьшим количеством этих клеточных субпопуляций при поступлении были более склонны к бактериальным осложнениям. Устойчивые нарушения в иммунной системе, наблюдаемые у умерших, были связаны с развитием септического шока [10].

Одними из первых на ожоги реагируют клетки врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, натуральные киллеры (NK), естественные Т-киллеры (NKT)). В этом процессе также участвуют клетки печени (гепатоциты, звездчатые клетки печени, клетки Купфера, клетки эпителия желчных протоков). Реакция иммунокомпетентных и печеночных клеток выражается в синтезе цитокинов, хемокинов, адипоцитокинов и других медиаторов (катехоламины, кортизол, активные формы кислорода (АФК)), опосредующих как местную воспалительную реакцию, так и системный воспалительный процесс [11, 12].

В условиях экспериментальных и клинических исследований представлены многочисленные свидетельства нарушения функциональной активности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток и показана роль этих клеток в развитии постожоговой иммунной дисфункции [13 – 15].

Нарушения в системе адаптивного иммунитета с первых дней после термической травмы проявляются уменьшением общего содержания Т-лимфоцитов со снижением содержания CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови и нарушением их функциональной активности [16, 17].

Что касается субпопуляционного состава лимфоцитов, в ряде работ отражена роль CD3+ CD4+ Т-хелперов, в том числе Th-1 (Т-хелперов 1 типа) и Th-2 (Т-хелперов 2 типа) и Th17, CD3+CD8+ Т-клеток, NK и NKT-клеток при ожоговой травме и сепсисе. В частности, показано, что при тяжелых ожоговых травмах выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов за счет субпопуляции Th-2 [12].

В последнее время особое внимание исследователей обращено на роль в иммунопатогенезе ожогов таких минорных субпопуляций, как  $\gamma\delta$  Т-клетки (Т-клетки, экспрессирующие  $\gamma\delta$  Т- рецепторы ( $\gamma\delta$  TCR), Th17, Treg (естественные регуляторные Т-клетки).

В частности, субпопуляция  $\gamma\delta$  Т-клеток, относящаяся к клеткам врожденного иммунитета, преобладает в коже и эпителиальных тканях. Эти клетки продуцируют хемокины в ответ на антигены, экспрессируемые поврежденными или активированными кератиноцитами [18], однако, полезные и вредные эффекты  $\gamma\delta$  Т-клеток неясны и данные противоречивы. Предполагается, что  $\gamma\delta$  Т-клетки имеют двойственное иммунопатогенетическое значение для ожоговой травмы: с одной стороны, они способствуют повышению выживаемости, о чем свидетельствует повышенная смертность, наблюдаемая у мышей с дефицитом  $\gamma\delta$  Т-клеток, но с другой стороны  $\gamma\delta$  Т-клетки связаны с последующей иммун-

ной дисфункцией и повреждением периферических органов. В целом, считают, что активация  $\gamma\delta$  Т-клеток после ожога является защитной функцией вследствие их участия в иммунном надзоре, восстановлении тканей, заживлении ран [19]. Показано, что у пациентов с синдромом тяжелой системной воспалительной реакции наблюдается повышенная концентрация циркулирующих  $\gamma\delta$  Т-клеток [20].

В отношении Th-17 появляется все больше доказательств, подтверждающих роль этих клеток в иммунном ответе после ожога. Посредством цитокинов IL-17 и IL-22 эти клетки способствуют рекрутированию и активации нейтрофилов и предотвращают бактериальную транслокацию, повышая барьерную функцию кишечника. Установлено, что эти клетки вовлекаются в местные и системные иммунные реакции уже через 3 часа после ожоговой травмы, о чем свидетельствует увеличение продуцируемых этими клетками IL-17 и IL-22 в месте ожога и в системном кровотоке [21, 22]. Показано, что Th-17 клетки защищают от местных и системных инфекций, вызванных возбудителями послеожоговых инфекций [22, 23].

В ряде работ показано, что ожоговая травма приводит к дестабилизации баланса между Th17 и Treg, которым принадлежит важная роль в защите от бактериальных инфекций [20, 23]. Th-17, продуцируя IL-17 и IL-22, способствуют поддержанию иммунитета эпителия и слизистых, укрепляя барьерную функцию кожи. Авторы считают, что Th-17 модулируют иммунный и эпителиальный гомеостаз хозяина, особенно на границе хозяин/внешняя среда [22].

О повреждающем влиянии ожоговой травмы на Treg клетки свидетельствует работа M. Hanschen и соавт. [24]. Авторы другой работы решили вопрос об участии Tregs в сепсис-индуцированном иммунопараличе и показали, что повышенные уровни цитокинов, продуцируемых Treg, и маркеров активации на поверхности этих клеток, могут играть важную роль в патогенезе сепсиса и смертности у обожженных [25].

Механизмы, с помощью которых эти субпопуляции лимфоцитов осуществляют свои функции при ожоговой травме, остаются до конца не ясными, но определенно установлено, что конечные эффекторные реакции этих клеток модулируются каскадом цитокинов.

Таким образом, в основе патогенеза ожоговой травмы, как и любого общепатологического процесса, лежит воспалительная реакция. Дисфункция иммунной системы при термических травмах проявляется нарушениями в системах врожденного и адаптивного иммунитета. Все последовательные этапы развития воспаления и иммунного ответа регулируются цитокинами, опосредующими как местную воспалительную реакцию, так и системный воспалительный процесс.

Именно баланс цитокинов и других медиаторов играет решающую роль в регулировании инициирования, прогрессирования и разрешения ран. Дисбаланс между про- и противовоспалительными системами может привести либо к разрушительному гипервоспалению, либо к параличу иммунной системы и развитию сепсиса при ожоговой травме [26].

Всестороннее исследование иммунопатогенеза ожоговой травмы является актуальной задачей, решение которой на современном уровне необходимо для предотвращения осложнений вследствие аномального иммунного ответа, а также для разработки методов эффек-

тивного лечения ожогов, в том числе, способов модуляции защитного потенциала макроорганизма.

Важнейшим аспектом для прогноза ответной реакции на ожоговую травму, вероятности развития осложнений, оценки процессов ранозаживления и, в конечном итоге, индивидуального лечения каждого конкретного больного является мониторинг ряда иммуно-биохимических показателей (маркеров).

**Имуно-биохимические маркеры ожоговой травмы.** В иммунопатогенезе развивающихся системных и местных нарушений при ожоговой травме участвуют многочисленные биологически активные вещества. Как представлено в последнем обзоре, в общей сложности идентифицировано 59 биомаркеров, связанных с ожоговой травмой. В их числе маркеры, связанные с метаболизмом, процессами воспаления и заживления ран [27].

Различают системные и местные биомаркеры ожоговой травмы. Оценка тех и других важна как для понимания механизмов ранозаживления, так и для прогноза тяжести состояния больных с ожоговой травмой и адекватности проводимой терапии [26 – 29].

С учетом иммунопатогенеза для прогнозирования процесса ранозаживления в числе наиболее важных (ключевых) иммуно-биохимических маркеров (или сенсоров) выделяют цитокины и факторы роста, оксид азота (NO), активные метаболиты кислорода (АФК), протеазы, а также показатели бактериального обсеменения [27, 29].

**Цитокины.** Цитокинам принадлежит существенная роль в иммунопатогенезе ожоговой травмы, в связи с чем эти медиаторы относят к важнейшим маркерам ранозаживления. В развитии воспаления при ожогах значимая роль принадлежит как провоспалительным (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и др.), так и противовоспалительным (IL-4, IL-10 и др.) цитокинам. Провоспалительные цитокины принимают участие в механизмах хронизации ожоговой раны, оказывая существенное влияние на течение и исход воспалительно-репаративных процессов. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 и др.) удлиняет воспалительную фазу, что приводит к образованию хронических ран или гипертрофических рубцов [30]. Кроме того, некоторые цитокины в качестве медиаторов воспаления и образующиеся в результате свободные радикалы повышают продукцию АФК и вызванное ферментами повреждение тканей, а также снижают уровень эндогенных антиоксидантов, что также приводит к нарушению заживления ран [31]. Функция цитокинов с противовоспалительным действием – ингибирование избыточного синтеза основных провоспалительных цитокинов, что способствует ограничению области повреждения.

Установлено, что величина и динамика изменений провоспалительных цитокинов отражает тяжесть течения ожоговой болезни и характер заживления ожогов. Большинство исследователей отмечают, что уровень этих цитокинов в сыворотке крови сразу после ожога значительно возрастает, а ко 2-3-й неделям после ожога снижаются. Так, уже через час после ожога выявлен ранний синтез провоспалительных цитокинов, продуцируемых Th1 (TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ ), которые участвуют в активации макрофагов. В то же время не наблюдалось повышения уровня IL-6 и IL-1 $\beta$  и противовоспалительных цитокинов [32]. В динамике развития ожоговой травмы выявлено выраженное и длительное повышение уров-

ня IL-1, IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  в крови, что сопровождалось нарушением процессов репаративной регенерации, замедлением заживления [29, 33, 34]. О повышении уровнях как про-, так и противовоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-17, IL-4, IL-10,) в начальные сроки после ожоговой травмы сообщается в ряде работ [35 – 37]. Повышенные уровни про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке сохранялись в течение 6-8 мес после ожога [38, 39].

В совокупности эти результаты свидетельствуют, что цитокины обладают большим потенциалом для прогноза исходов ожоговой болезни и ранней диагностики ожогового сепсиса.

**Факторы роста.** Важную роль в восстановлении тканей и заживлении ран играют различные факторы роста. Сообщается об увеличении в сыворотке крови фактора роста гепатоцитов (HGF), способствующего заживлению ран посредством стимуляции подвижности и морфогенеза эпителиальных клеток и играющему важную роль в ангиогенезе, в течение как минимум 2-х недель после ожога [40]. Также отмечено повышенное содержание фактора роста, влияющего на клеточную миграцию, клеточную пролиферацию и ангиогенез (TGF $\alpha$ ) [41] и эпидермального фактора роста (EGF) [42]. Множество функций в организме, включая клеточную дифференцировку, иммунную регуляцию и заживление ран выполняет фактор роста TGF $\beta$ 1. При ожогах функция TGF $\beta$ 1 в значительной мере связана с выработкой коллагена и образованием рубцов [43]. Показано, что уровень TGF $\beta$ 1 в его активной форме был значительно ниже у детей в первый день после ожога по сравнению со здоровыми [44], тогда как общий уровень TGF $\beta$ 1 у детей с ожогами и здоровыми детьми значительно не различался. В то же время уровень основного фактора роста фибробластов (bFGF), также участвующего в репарации и регенерации ткани после ожоговой травмы у детей, повышался при их поступлении на лечение [41]. Сообщается о повышенных уровнях провоспалительных колониестимулирующих факторов G-CSF и GM-CSF в сыворотке крови продолжительностью до 3-х лет после ожога [39].

**Протеазы.** Протеазы – это ферменты, ответственные за расщепление белков, в первую очередь катализирующие реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса. Матричные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназы – ТИМП), также относящиеся к белкам острой фазы, играют фундаментальную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса как в нормальных, так и в патологических состояниях [45, 46]. Изменения внеклеточного матрикса вовлечены в патогенез ожоговых ран, в частности, ММП участвуют в опосредовании ряда биологических процессов, таких, как воспаление, ремоделирование тканей и ангиогенез [46]. Нарушение регуляции ММП приводит к длительному воспалению и замедлению заживления ран, в связи с этим ММП являются важными биомаркерами для оценки ранозаживления при ожогах.

Основными (ключевыми) протеазами, участвующими в качестве медиаторов коллагенового матрикса во время ремоделирования и реэпителизации раны, являются ММП-2, ММП-7 и ММП-9. Изменения уровней протеаз и их ингибиторов коррелируют с заживлением ран [47, 48].

Как правило, уровень ММП увеличивается в ранах, поскольку они необходимы для разрушения раневого

ложа, что способствует заживлению ран и формированию рубцов [49]. Показано, что концентрация ММП была выше в незаживающих ранах по сравнению с хорошо заживающими ранами [29, 50]. Значительное повышение ММП-2 с 3 до 21 дня после ожога отметили A.Weremijewicz и соавт. [51]. Повышенные уровни ProMMP-1, MMP-3 и MMP-9 в течение первых 3 недель после ожоговой травмы выявлены M.R. Dasu и соавт. [52].

**Оксид азота.** В качестве биомаркера ранозаживления показательным является уровень оксида азота (NO). NO является мощным вазодилататором, ингибитором агрегации тромбоцитов, нейротрансмиттером неадренергических, нехолинергических нейронов, вызывающих релаксацию гладкой мускулатуры ряда органов и тканей [53]. NO рассматривают как важный фактор иммунологической реактивности, необходимый для осуществления регуляторных цитопротекторных процессов на уровне органелл клетки и всего организма, участвующий в антимикробной защите. Помимо прямого антимикробного действия, NO принимает участие в механизмах воспаления, выполняя как провоспалительную, так и противовоспалительную функции [54]. С активацией образования оксида азота и свободных радикалов кислорода при ожоговой травме связывают формирование вторичного иммунодефицитного состояния [4].

Об изменении активности генерации NO и его функции при термической травме свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические исследования. В клинических условиях наиболее выраженный рост концентрации метаболитов NO отмечался на 3-и сутки после термического ожога (до 134,3%) и сохранялся повышенным на всем протяжении срока наблюдения (до 21-х суток) [4]. В то же время, по данным J.V. Voukin и соавт. [55], концентрация NO в хронических незаживающих ранах была значительно снижена. Однако, как отмечают авторы, период полураспада NO составляет менее 10 с, что затрудняет его измерение. В связи с этим предпринимались попытки измерить уровни NO в раневой жидкости косвенно, через показатель уровня нитрата в раневой жидкости и взятой натощак моче [55].

Восстановление нормального уровня метаболитов азота как в очаге, так и в периферической крови при использовании ранозаживляющих лекарственных средств сопровождается позитивной динамикой заживления ожога [56]. Авторы считают, что лишение активности NO приводит к нарушению процессов заживления, а комплексный мониторинг NO, MMP и уровня бактериальной нагрузки будет способствовать ускорению заживления хронических ран [55].

**Показатель бактериального обсеменения.** Ожоговая рана представляет собой благоприятную почву для колонизации микроорганизмами эндогенного и экзогенного происхождения. Инфицирование ожоговой раны – один из наиболее частых и тяжелых осложнений обширных ожогов и основная причина развития сепсиса [57]. Микрофлору ожоговых ран отличает видовой полиморфизм с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися бактериями в хронических ранах являются *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. По суммарной клинической значимости *S. aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* spp. и *Staphylococcus epidermidis* являются доминирующими патогенами ожоговых стационаров [50, 58]. Кроме того,

вследствие глубокой иммуносупрессии ожоговые большие часто инфицируются не только бактериальными патогенами, но также возбудителями вирусных или грибковых инфекций.

В качестве биомаркера инфицирования и ранозаживления используется показатель бактериального обсеменения или показатель концентрации бактерий. В хронических ранах этот показатель аномально повышен [29, 55].

Выявление кандидатных биомаркеров ранозаживления продолжается. Перспективным направлением является изготовление биохимических сенсоров для выявления различных биомаркеров, что позволило бы провести их количественную оценку [29]. В этом аспекте сообщается о разработке нескольких датчиков для контроля бактериального обсеменения раны [29]. Предложено количественное определение уровня NO в сложных физиологических средах, таких, как кровь и структуры мозга с помощью электрохимических датчиков [60].

**Заключение.** Таким образом, в иммунопатогенезе развивающихся местных и системных нарушений при ожоговой травме участвуют многочисленные биологически активные вещества, относящиеся к медиаторам воспаления. Наибольшее значение при ожоговой травме имеют цитокины, хемокины и факторы роста, оксид азота, протеазы, показатель бактериального обсеменения. Эти иммуно-биохимические маркеры рассматриваются как прогностические биомаркеры тяжести состояния больных с ожоговой травмой и адекватности проводимой терапии.

Продолжаются исследования по поиску новых кандидатных биомаркеров и методов их выявления, позволяющих не только прогнозировать заживление ран, но и открывать новые потенциальные мишени для терапевтического вмешательства при ожогах.

---

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3, 5-6, 8-16, 18-25, 27-32, 34-55, 59-60 см. REFERENCES)

- Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Основные статистические показатели работы медицинских организаций России по оказанию специализированной медицинской помощи пострадавшим от ожогов в 2017-2018 гг. Всероссийский симпозиум с международным участием «Инновационные технологии лечения ожогов и ран: достижения и перспективы» 22-23 ноября 2018 года. *Комбустология*. 2018. Электронный научно-практический журнал. № 61/2018. <http://combustiology.ru/journal/sborniknauchny-h-rabotchast-pervaya/>.
- Глуткин А.В., Ковальчук В.И. Термический ожог кожи у детей раннего возраста (опыт эксперимента и клиники): монография. Гродно: Гродненский госмедуниверситет; 2016.
- Иваненко И.Л., Гладилин Г.П., Шулаева Н.М., Островский Н.В., Никитина В.В., Веретенников С.И., Калинычева А.Е. Прогностическое значение гемокоагуляционных тестов у пациентов с тяжелыми ожогами. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24154>.
- Городинская Н.А., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Фролов А.П. Роль рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе ожоговой болезни. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2014; 1:92. <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=120>.
- Алексеев А.А., Ушакова Т.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Маркеры сепсиса в диагностике адаптивного воспаления при ожоговой травме. *Лечение и профилактика*. 2015; 2(14): 84-91.
- Кривошапка А.В., Ермоленко Т.И. Провоспалительные цитокины в патогенезе экспериментального ожога. Харьков: Планета-Принт; 2018.
- Кузник В.И., Витковский Ю.А., Сазоненко В.А., Варфоломеев А.Р., Будажабон Г.Б. Влияние тималина на иммунитет, гемостаз

и уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ожоговой болезни. *Гематология и трансфузиология*. 2002; 47(1): 17-21.

56. Звягинцева Т. В., Кривошапка А.В., Желнин Е.В. Роль метаболитов оксида азота в механизмах развития экспериментального ожога. *Экспериментальная и клиническая медицина*. 2011; 51(2):5–9.
57. Крутиков М.Г. Проблемы инфекции у обожженных. *Комбустиология*. 2002. Электронный научно-практический журнал. №10/2002. [http://combustiolog.ru/number\\_journal/number-10-2002/](http://combustiolog.ru/number_journal/number-10-2002/).
58. Митряшов К.В., Шаркова В.А., Усов В.В., Максема И.Г., Грибань П.А. Разнообразие микробных сообществ ожоговых ран. *Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2021;1:42-6.

## REFERENCES

1. National Burn Repository 2019 Update, Report of data from 2009–2018 [ameriburn.siteym.com](http://ameriburn.siteym.com).2019.<https://ameriburn.siteym.com/store/ViewProduct.aspx?id=14191872>.
2. Alekseev A.A., Tyurnikov Yu.I. The main statistical indicators of the work of medical organizations in Russia to provide specialized medical care to victims of burns in 2017-2018 [Vserossiyskiy simpozium s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsionnye tekhnologii lecheniya ozhogov i ran: dostizheniya i perspektivy»]. *Kombustiologiya*; 2018. № 61/2018. <http://combustiolog.ru/journal/sborniknauchny-hrabot-chast-pervaya/>. (in Russian)
3. 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.
4. Glutkin A.V., Kovalchuk V.I. Thermal skin burn in infants (experimental and clinical experience): monografiya. Grodno:Grodnenskiy gosmeduniversitet; 2016. (in Russian)
5. Boehm D., Menke H. Sepsis in Burns – Lessons Learnt from Developments in the Management of Septic Shock. *Medicina*. 2021; 58(1): 26. DOI: 10.3390/medicina58010026.
6. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E. et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin. Infect. Dis*. 2020; 71(6):1367–76. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.
7. Ivanenko I. L., Gladilin G. P., Shulaeva N.M., Ostrovskiy N.V., Nikitina V.V., Veretennikov S.I., Kalinycheva A.E. Prognostic value of hemocoagulation tests in patients with severe burns. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 2. <https://scienceeducation.ru/article/view?id=24154>. (in Russian)
8. Evers L.H., Bhavsar D., Mailänder P. The biology of burn injury. *Exp. Dermatol*. 2010; 19(9):777–83. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01105.x.
9. Ravat F., Payre J., Peslages P., Fontaine M., Sens N. Burn: an inflammatory process. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2011; 59:e63–72.
10. Moins-Teisserenc H., Cordeiro D.J., Audigier V., Ressaire Q., Benyamina M., Lambert J. et al. Severe altered immune status after burn injury is associated with bacterial infection and septic shock. *Front Immunol*. 2021; 12:586195. DOI: 10.3389/fimmu.2021.586195.
11. Porter C., Tompkins R.G., Finnerty C.C., Sidossis L.S., Suman O.E., Herndon D.N. The metabolic stress response to burn trauma: Current understanding and therapies. *Lancet*. 2016; 388(10052):1417–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31469-6.
12. Schwacha M.G. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*. 2003; 29(1):1–14. DOI: 10.1016/s0305-4179(02)00187-0.
13. Herrmann J. Rescuing macrophage function following severe thermal injury. *J. Surg. Res*. 2009; 157(2):158-60. DOI: 10.1016/j.jss.2009.04.023.
14. Luo G., Peng D., Zheng J., Chen X., Wu J., Elster E.A., Tadaki D.K. The role of NO in macrophage dysfunction at early stage after burn injury. *Burns*. 2005; 31(2):138-44. DOI:10.1016/j.burns.2004.09.009.
15. Laggner M., Lingitz M.T., Copic D., Direder M., Klas K., Bormann D. et al. Severity of thermal burn injury is associated with systemic neutrophil activation. *Sci. Rep*. 2022; 12(1):1654. DOI: 10.1038/s41598-022-05768-w.
16. Gosain A., Gamelli R.L. A primer in cytokines. *J. Burn. Care Rehabil*. 2005; 26(1):7–12. DOI: 10.1097/01.bcr.0000150214.72984.44.
17. Gorodinskaya N.A., Aleynik D.Ya., Rubtsova Yu.P., Charykova I.N., Frolov A.P. The role of innate immunity receptors in the pathogenesis of burn disease. Scientific review. *Meditsinskie nauki*. 2014; 1:92. <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=120>. (in Russian)
18. Toth B., Alexander M., Daniel T., Chaudry I.H., Hubbard W.J., Schwacha M.G. The role of  $\gamma\delta$  T cells in the regulation of neutrophil-mediated tissue damage after thermal injury. *J. Leukoc. Biol*. 2004; 76(3): 545–52. DOI: 10.1189/jlb.0404219.
19. Schwacha M.G., Ayala A., Chaudry I.H. Insights into the role of  $\gamma\delta$  T lymphocytes in the immunopathogenic response to thermal injury. *J. Leukoc. Biol*. 2000; 67(5): 644–50.
20. Kim A., Lang T., Xue M., Wijewardana A., Jackson C., Vandervord J. The Role of Th-17 Cells and  $\gamma\delta$  T-Cells in Modulating the Systemic Inflammatory Response to Severe Burn Injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(4):758. DOI: 10.3390/ijms18040758.
21. Sasaki J.R., Zhang Q., Schwacha M.G. Burn induces a Th-17 inflammatory response at the injury site. *Burns*. 2011; 37(4): 646–51. DOI: 10.1016/j.burns.2011.01.028.
22. Rani M., Zhang Q., Schwacha M.G. Burn wound  $\gamma\delta$  T-cells support a Th2 and Th17 immune response. *J. Burn. Care Res*. 2014; 35(1): 46–53. DOI: 10.1097/01.bcr.0000440705.91099.cc.
23. Rendon J.L., Choudhry M.A. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis. *J. Leukoc. Biol*. 2012; 92(3):529–38. DOI: 10.1189/jlb.0212083.
24. Hanschen M., Tajima G., O’Leary F., Ikeda K., Lederer J.A. Injury induces early activation of T-cell receptor signaling pathways in CD4+ regulatory T cells. *Shock*. 2011; 35(3): 252-7. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181f489c5.
25. Huang L.f., Yao Ym., Dong N., Yu Y., He L., Sheng Z. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study. *Crit. Care*. 2010; 14. R3. DOI: 10.1186/cc8232.
26. Alekseev A.A., Ushakova T.A., Krutikov M.G., Bobrovnikov A.E. Sepsis markers in the diagnosis of adaptive inflammation in burn injury. *Lechenie i profilaktika*. 2015; 2(14): 84-91. (in Russian)
27. Carlton M., Voisey J., Parker T.J., Punyadeera C., Cuttle L. A review of potential biomarkers for assessing physical and psychological trauma in paediatric burns. *Burns trauma*. 2021; 9; 9: tkaa049. DOI: 10.1093/burnst/tkaa049.
28. Boldeanu L., Boldeanu M.V., Bogdan M., Meca A.D., Coman C.G., Buca B.R., Tartau C.G., Tartau L.M. Immunological approaches and therapy in burns (Review). *Exp. Ther. Med*. 2020; 20: 2361-7. DOI: 10.3892/etm.2020.8932.
29. Mohd J., Shah Y., Omar E., Pai D.R., Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian J. Plast. Surg*. 2012; 45(2): 220-8. DOI: 10.4103/0970-0358.101282.
30. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K. Science, medicine and the future: Healing chronic wounds. *BMJ*. 2002; 324(7330):160–3. DOI: 10.1136/bmj.324.7330.160.
31. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med. Cell Longev*. 2009; 2(5):270–8. DOI: 10.4161/oxim.2.5.9498.
32. Vinaik R., Abdullahi A., Barayan D., Jeschke M.G. NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns. *Transl. Res*. 2020; 217:47-60. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.11.002.
33. Krivoshapka A.V., Ermolenko T.I. Pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of experimental burns. Khar’kov: Planeta-Print; 2018. (in Russian)
34. Widgeow A.D., King K., Tussardi I.T., Banyard D.A., Chiang R., Awad A. The burn wound exudate—an under-utilized resource. *Burns*. 2015; 41(1):11–7. DOI: 10.1016/j.burns.2014.06.002.
35. Kuznik V.I., Vitkovskiy Yu.A., Sazonenko V.A., Varfolomeev A.R., Budazhabon G.B. Influence of thymalin on immunity, hemostasis and the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in burn disease. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2002; 47(1): 17-21. (in Russian)
36. Homyrda L., Toubert A., Legrand M. Severe Altered Immune Status After Burn Injury Is Associated With Bacterial Infection and Septic Shock. *Front. Immunol*. 2021; 12:586195. DOI: 10.3389/fimmu.2021.

37. Finnerty C.C., Herndon D.N., Chinkes D.L., Jeschke M.G. Serum cytokine differences in severely burned children with and without sepsis. *Shock*. 2007; 27(1):4–9. DOI: 10.1097/01.shk.0000235138.20775.36.
38. Finnerty C.C., Herndon D.N., Przkora R., Pereira C.T., Oliveira H.M., Queiroz D.M. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock*. 2006; 26(1):13–9. DOI: 10.1097/01.shk.0000223120.26394.7d.
39. Jeschke M.G., Gauglitz G.G., Kulp G.A., Finnerty C.C., Williams F.N., Kraft R. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS One*. 2011; 6(7):e21245. DOI: 10.1371/journal.pone.0021245.
40. Jeschke M.G., Barrow R.E., Herndon D.N. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch. Surg.* 2004; 139(6):641–7. DOI: 10.1001/archsurg.139.6.641.
41. Abdel-Hafez N.M., Saleh Hassan Y., El-Metwally T.H. A study on biomarkers, cytokines, and growth factors in children with burn injuries. *Ann. Burns Fire Disasters*. 2007; 20(2):89–100. DOI: 10.1186/s41038-017-0080-1.
42. Sherbet G.V. The epidermal growth factor (EGF) family. In: Sherbet G.V., ed. *Growth Factors and Their Receptors in Cell Differentiation, Cancer and Cancer Therapy*. London: Elsevier; 2011.
43. Tan J., Wu J. Current progress in understanding the molecular pathogenesis of burn scar contracture. *Burns Trauma*. 2017; 5:14. DOI: 10.1186/s41038-017-0080-1.
44. Rorison P., Thomlinson A., Hassan Z., Roberts S.A., Ferguson M.W., Shah M. Longitudinal changes in plasma transforming growth factor beta-1 and post-burn scarring in children. *Burns*. 2010; 36(1):89–96. DOI: 10.1016/j.burns.2009.03.008.
45. Tikhayeva K.Yu., Rogova L.N., Tkachenko L.V. The role of metalloproteinases in the metabolism of endometrial extracellular matrix proteins in normal and pathological conditions. *Probl. Reproduction*. 2020; 26(4): 22–9. DOI: 10.17116/repro20202604122.
46. Laronha H., Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells*. 2020; 9(5):1076. DOI: 10.3390/cells9051076.
47. Idrovo J.P., Yang W.L., Jacob A., Ajakaiye M.A., Cheyuo C., Wang Z., Prince J.M., Nicastro J., Coppa G.F., Wang P. Combination of adrenomedullin with its binding protein accelerates cutaneous wound healing. *PLoS One*. 2015; 10:e0120225. DOI: 10.1371/journal.pone.0120225.
48. Park J.H., Choi S.H., Park S.J., Lee Y.J., Park J.H., Song P.H., Cho C.M., Ku S.-K., Song C.-H. Promoting Wound Healing Using Low Molecular Weight Fucoidan in a Full-Thickness Dermal Excision Rat Model. *Mar. Drugs*. 2017; 15(4):112. DOI: 10.3390/md15040112.
49. Xue M., Jackson C.J. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv. Wound Care*. 2015; 4(3):119–36. DOI: 10.1089/wound.2013.0485.
50. Utz E.R., Elster E.A., Tadaki D.K., Gage F., Perdue P.W., Forsberg J.A., Stojadinovic A., Hawksworth J.S., Brown T.S. Metalloproteinase expression is associated with traumatic wound failure. *J. Surg. Res.* 2010; 159(2):633–9. DOI: 10.1016/j.jss.2009.08.021.
51. Weremijewicz A., Matuszczak E., Sankiewicz A., Tylicka M., Komarowska M., Tokarzewicz A. Matrix metalloproteinase-2 and its correlation with basal membrane components laminin-5 and collagen type IV in paediatric burn patients measured with surface Plasmon resonance imaging (SPRI) biosensors. *Burns*. 2018; 44(4): 931–40. DOI: 10.1016/j.burns.2017.12.001.
52. Dasu M.R., Spies M., Barrow R.E., Herndon D.N. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in severely burned children. *Wound Repair Regen*. 2003; 11(3):177–80. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2003.11305.x.
53. Luiking Y.C., Engelen M.P., Deutz N.E. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010; 13(1):97–104. DOI:10.1097/MCO.0b013e328332f99d.
54. Haycock J.W., Ralston D.R., Morris B., Freedlander E., MacNeil S. Oxidative damage to protein and alterations to antioxidant levels in human cutaneous thermal injury. *Burns*. 1997; 23(7-8):533–40. DOI: 10.1016/s0305-4179(97)00072-7.
55. Boykin J.V. Wound nitric oxide bioactivity: A promising diagnostic indicator for diabetic foot ulcer management. *J. Wound Ostomy Continents Nurs*. 2010; 37(1):25–32. DOI: 10.1097/WON.0b013e3181c68b61.
56. Zvyagintseva T.V., Krivoshapka A.V., Zhelnin E.V. The role of nitric oxide metabolites in the mechanisms of experimental burn development. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2011; 51(2):5–9. (in Russian)
57. Krutikov M.G. Problems of infection in burn patients (Literature review). *Kombustsiologiya*. 2002; 10. [http://combustsiolog.ru/number\\_journal/nomer-10-2002/](http://combustsiolog.ru/number_journal/nomer-10-2002/). (in Russian)
58. Mitryashov K.V., Sharkova V.A., Usov V.V., Maksema I.G., Griban' P.A. Diversity of microbial communities of burn wounds. *Zhurnal Neotlozhnaya khirurgiya im. I.I. Dzhanelidze*. 2021; 1:42–6. (in Russian)
59. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R. Emerging strategies to combat ESCAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front in Microbiol*. 2019; 10:539. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00539.
60. Privett B.J., Shinb J.H., Schoenfish M.H. Tutorial Review: Electrochemical Nitric Oxide Sensors for Physiological Measurements. *Chem. Soc. Rev*. 2010; 39(6): 1925–35. DOI: 10.1039/b701906h.