

Особливості формування імунної відповіді на термічну травму

О.М. Линник^{1,2}, О.І. Осадча², Г.П. Козинець^{1,2}, І.Р. Янчій³, О.О. Шматова², Г.М. Боярська²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ; e-mail: office@niozu.edu.ua;

²ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ; e-mail: igt2@ukr.net;

³ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com

Для вивчення впливу термічної травми на формування імунної відповіді обстежено 43 пацієнти віком від 16 до 58 років з опіками площею ураження 20–60% поверхні тіла. Визначали функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та моноцитів, вміст мієлопероксидази та речовин з позитивною реакцією на періодичну кислоту Шиффа (ШИК-речовин), вміст цитокінів: інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин α (ФНП- α). Термічні ушкодження викликали зміни імунної відповіді, котрі характеризувалися прозапальною фазою, при якій клітини вродженого імунітету (НГ, моноцити) набували високої функціональної активності, виробляючи більший вміст прозапальних цитокінів: на 2-3-тю добу після опікової травми в периферичній крові вміст (ІЛ-1 β становив $133,5 \pm 21,1$ пг/мл, ФНП- α – $265 \pm 115,5$ пг/мл, що перевищувало контрольні значення у 5,1 та 10,9 разів відповідно. Вміст ІЛ-6 на 2-3-тю добу сягав $85,30 \pm 13,10$ пг/мл. Водночас розвивався супутній синдром компенсаторної протизапальної відповіді зі збільшенням продукції протизапального ІЛ-4 ($268,5$ пг/мл), перевищуючи контрольні значення у 8,2 рази, а вміст протизапального ІЛ-10 знизився. Це свідчить про те, що протизапальні цитокіни не компенсують високий вміст прозапальних факторів. На 7-8-му добу після опікової травми спостерігалася тенденція до подальшого підвищення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α до $148,0 \pm 27,0$ та $281,2 \pm 146,7$ пг/мл відповідно, водночас вміст ІЛ-6 сягав $131,0 \pm 11,1$ пг/мл, протизапального цитокіну ІЛ-10 підвищився незначно, а ІЛ-4 знизився. Зазначені зміни у динаміці розвитку раннього періоду опікової хвороби, а також зниження активності мієлопероксидази та ШИК-позитивних речовин НГ свідчать про функціональний дефіцит НГ, зниження їх ферментативної активності та декомпенсацію енергетичних ресурсів клітин, клінічно можуть призводити до прогресування синдрому системної запальної відповіді та розвитку поліорганної дисфункції.

Ключові слова: термічна травма; імунологічна реактивність; синдром системної запальної відповіді; компенсаторний протизапальний синдром; цитокіни.

ВСТУП

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), щорічно майже 11 млн людей у всьому світі потребують медичної допомоги через опікову травму [1]. Термічні ушкодження викликають зміни імунної відповіді, які зазвичай характеризуються прозапальною фазою (клітини-ефектори вродженого імунітету), названою синдромом системної запальної відповіді (SIRS), а також супутнім

протизапальним каскадом (активатори адаптивного імунітету Т- та В-лімфоцити), так званим синдромом компенсаторної протизапальної відповіді (CARS). Прозапальна відповідь регулюється вродженою імунною системою, зокрема нейтрофільними гранулоцитами (НГ) та моноцитами, при цьому протизапальна – адаптивною імунною системою – лімфоцитами та природними кілерами.

Для виявлення патогенної інвазії вродже-

© О.М. Линник, О.І. Осадча, Г.П. Козинець, І.Р. Янчій, О.О. Шматова, Г.М. Боярська

на імунна система використовує два способи: першим є розпізнавання чужорідних для організму молекулярних структур інфекційного походження, так звані патогенасоційовані молекулярні патерни (англ. pathogen-associated molecular pattern – PAMP) – це мікробні полісахариди, токсини, нуклеїнові кислоти, протеїни тощо. Другий спосіб – розпізнавання ендогенних факторів, що виникають у відповідь на інфекцію або інший клітинний дистрес (наприклад, порушення іонного балансу клітини, некротична загибель власних клітин) – дистресасоційованих молекулярних патернів (англ. damage-associated molecular pattern – DAMP), до яких відносяться позаклітинні нуклеотиди або протеїни теплового шоку, кристали сечової кислоти, продукти некрозу та апоптозу та інші маркери пошкодження клітин і тканин, так звані аларміни [2].

У розпізнаванні PAMP і DAMP беруть участь патернрозпізнавальні рецептори (англ. pattern-recognition receptors, PRR), зокрема Toll-подібні (англ. Toll-like receptors, TLR), які забезпечують індивідуалізовану реакцію вродженої імунної системи на різні типи інфекцій та ушкодження. На клітинному рівні TLR широко експресовані на структурних клітинах (епітеліальних, фібробластах, ендотеліальних) і на імунних клітинах – моноцитах, макрофагах, НГ, антигенпрезентуючих дендритних клітинах, природних кілерах (НК-гранулярні лімфоцити периферичної крові і лімфоїдних органів) і меншою мірою на еозинофілах, лімфоцитах [3].

Захисна запальна реакція після взаємодії PRR з PAMP або DAMP активується різноманітними механізмами, що призводять до локального виділення медіаторів запалення. Одним з механізмів формування вродженої прозапальної відповіді є активація інфламасом. Останні – це цитозольні макромолекулярні комплекси на основі протеїнів, утворення яких у клітині індукується дією PAMP або DAMP на групу PRR. В інфламасомах відбувається активація внутрішньоклітинної прокаспаз-1, яка ініціює дозрівання таких

специфічних цитокінів, як інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-18 або фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), для модуляції і посилення захисної здатності вродженого імунітету [4, 5].

Ушкодження тканин при опіковій травмі зумовлює значний викид активних речовин та медіаторів запалення – алармінів. Останні взаємодіють з клітинами природної резистентності та активують реакції вродженого імунітету. Аларміни стимулюють TLR, які ініціюють активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, у результаті чого відбувається експресія генів цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12, інтерферон α/β та інших) у відповідь на пошкодження. Експресія ІЛ-1 та ФНП- α найбільшою мірою виражена в моноцитах, тканинних макрофагах і дендритних клітинах, В-лімфоцитах, природних кілерах та епітеліальних клітинах [6, 7]. Свій вплив на набутий імунітет PRR реалізують за допомогою дендритних клітин, функцією яких є індукція та регуляція Т-клітинної відповіді.

Загальний процес фагоцитозу здійснюється НГ, основною функцією яких є ініціація запальної реакції. Біологічно активні речовини, які ініціюються НГ, завжди мають прозапальну спрямованість, працюють в осередках гострого запалення (ІЛ-1, ФНП- α) і беруть участь у регуляторному ланцюзі взаємодій при запаленні (ІЛ-6, γ -інтерферон, трансформаторний ростовий фактор) [8]. Мієлопероксидаза – важлива складова частина антимікробної активності фагоцитів, що забезпечує вроджений неспецифічний імунітет [9].

Мета нашої роботи – визначити особливості формування імунної відповіді при термічній травмі у пацієнтів з опіками в гострому періоді хвороби.

МЕТОДИКА

Обстеженими були 43 пацієнти віком від 16 до 58 років з опіками, площа ураження – 20–60% поверхні тіла. Хворі знаходилися на лікуванні КНП «Київська міська клінічна лікарня № 2»

протягом 2016–2018 рр. Обстежені підписали інформовані згоди, в яких передбачені заходи з дотримання принципів медичної етики та безпеки для здоров'я пацієнта, його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципу Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та Законів України.

У ранньому післяшоковому періоді на 2-3-тю добу та на стадії опікової токсемії на 8–10-ту добу після травми визначали функціональну активність НГ та моноцитів у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) спонтанному та індукованому ліпополісахаридом *E. coli* (ЛПС), вміст мієлопероксидази та ШИК-позитивних речовин (речовини з позитивною реакцією на періодичну кислоту Шиффа, PAS-речовини) [10, 11]. Вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) визначали з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (ProCon) [12, 13] за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на імуноферментному аналізаторі PR 1200 фірми «Sanofi Diagnostics Pasteur» (Франція) згідно з інструкцією фірми виробника.

Результати представлені як середні значення \pm стандартні відхилення. Статис-

тичну їх обробку проведено за допомогою структурного та порівняльного аналізу з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, Statistica 64 та Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Результати обробляли з застосуванням методу варіаційної статистики за критерієм *t* Стьюдента для вибірок з нормальним розподілом з обчисленням показника довірчої ймовірності *P* (параметричний критерій).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів при розвитку опікового шоку значно збільшилася функціональна активність НГ у спонтанному НСТ-тесті (табл. 1). У ранньому післяшоковому періоді (2-3-тя доба) після травми знижувалась активність мієлопероксидази у периферичній крові на 18,13% відносно контрольних значень. Водночас вміст ШИК-позитивних речовин (маркер кількості глікогену, що відіграє важливу роль в енергетичному метаболізмі НГ [14]) не змінювався, а надалі мав тенденцію до зниження, що характеризує декомпенсацію енергетичних ресурсів клітин.

Стадія токсемії визначалася значним підвищенням значень спонтанного НСТ-тесту відносно контрольних та тенденцією

Таблиця 1. Показники стану нейтрофільних гранулоцитів у пацієнтів з опіками ($M \pm m$, $n = 20$)

Показники	Контроль	Строки дослідження, доба	
		2–3-тя	7–8-ма
Спонтанний тест, %	10,2 \pm 0,5	29,12 \pm 1,1 P* < 0,001	27,94 \pm 1,0 P* < 0,001
Індукований тест, %	11,7 \pm 0,7	3,645 \pm 0,19 P* < 0,001	5,07 \pm 0,3 P* < 0,001 P** < 0,001
Мієлопероксидаза, ум.од.	2,04 \pm 0,09	1,67 \pm 0,21* P* = 0,11	1,025 \pm 0,04 P* < 0,001 P** < 0,005
Речовини з позитивною реакцією на періодичну кислоту Шиффа, ум.од.	1,88 \pm 0,05	1,85 \pm 0,23 P* = 0,90	1,68 \pm 0,08 P* < 0,05 P** < 0,05

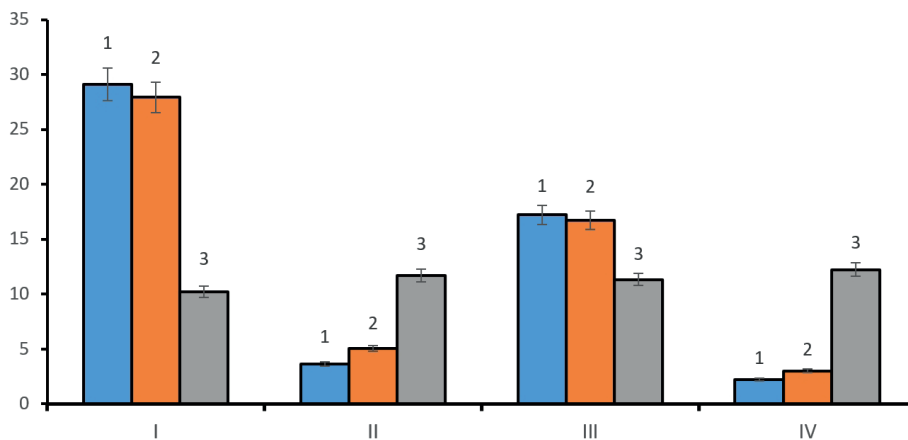
Примітка (тут і в табл. 2 і 3): P* – відносно контрольних значень, P** – відносно значень на 2-3-тю добу

до зниження порівняно з вихідними результатами у ранньому післяшоковому періоді. Зміни активності НГ у НСТ-тесті свідчать про високий ступінь функціональної активації фагоцитуючих клітин. При цьому зниження активності мієлопероксидази та вмісту ШИК-позитивних речовин у НГ є підтвердженням функціонального дефіциту їх ферментативної та енергетичної активності.

Фагоцитоз в організмі здійснюють макрофаги [15]. Макрофаги фенотипу М1 є ефекторними клітинами, інтегрованими в імунну відповідь Т-хелперів 1-го типу (Тх1), здатними руйнувати мікроби і клітини новоутворень. Вони ж можуть продукувати надмірну кількість прозапальних цитокінів [16]. Макрофаги фенотипу М2, асоційовані з імунною відповіддю Т-хелперів 2-го типу (Тх2), навпаки, обмежують запальну реакцію. Макрофаги обох фенотипів часто наявні в тканинах одночасно, відрізняючись набором медіаторів і маркерів, що секретуються ними.

При термічному ураженні нами встановлене підвищення функціональної активності макрофагів за наявності бактеріальних антигенів протягом усього терміну дослідження (табл. 2). Рівень функціональної активності пов'язаний з діяльністю макрофагів-резидентів. З них формується первинний бар'єр, що захищає організм від

інфекції або шкідливих макромолекулярних комплексів. Разом з макрофагами-резидентами в антимікробній резистентності беруть участь макрофаги «запальні», які постійно надходять з вільного пулу, а їх функціональна активність щодо мікробних антигенів значно вища. Активовані моноцити фагоцитують і обробляють бактерії і інші чужорідні частинки для презентації антигена за допомогою навантаження і експресії на молекулах класу II головного комплексу гістосумісності мононуклеарної системи, включаючи людський лейкоцитарний антиген (HLA)-DR. Ці маркери клітинної поверхні можуть потім зв'язуватися з рецепторами Т-клітин, щоб брати участь в активації лімфоцитів. Висока функціональна активність НГ та моноцитів/макрофагів свідчить про розвиток прозапальної реакції на травму, що відіграє значну роль в антимікробному захисті. Оперативні втручання в ранньому періоді опікової травми являють собою додаткову травму [17] з утворенням дистресасоційованих молекулярних патернів (DAMP), таким чином викликаючи надмірне запалення у вигляді так званої реакції з «двома ударами». Травматичне ушкодження може викликати в організмі постраждалого такий вплив, що більш пізня незначна запальна реакція значно посилює системну запальну відповідь.



Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів та макрофагів у спонтанному та індукованому НСТ-тестах: I – спонтанний, нейтрофілії гранулоцити, II – індукований, нейтрофілії гранулоцити, III – спонтанний, макрофаги, IV – індукований, макрофаги. 1 – 2-3-тя доба, 2 – 7-8-ма доба, 3 – контрольні значення

Таблиця 2. Показники стану моноцитів у пацієнтів з опіками ($M \pm m$, $n = 20$)

Показники	Контроль	Строки дослідження, доба	
		2-3-тя	7-8-ма
Спонтанний НСТ-тест, %	11,34 \pm 0,34	17,22 \pm 0,77 P* < 0,001	16,75 \pm 0,21 P* < 0,05 P** < 0,001
Індукований НСТ-тест, %	12,23 \pm 0,45	2,23 \pm 0,23 P* < 0,05	3,02 \pm 0,38 P* > 0,05 P** < 0,05

Протизапальні реакції, які контролюють ефекторні клітини адаптивного імунітету (Т-лімфоцити), діють як компенсаторна відповідь на запалення, викликане опіковою травмою. Лімфоцити є клітинними елементами адаптивної імунної відповіді. Зміни їхньої реакції після термічної травми пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ускладнень у пацієнтів з опіками [18, 19]. При опіковій травмі знижується функціональна активність лімфоцитів [20]. Вміст імуноглобулінів G сироватки зменшується відразу після термічного пошкодження, що може бути пов'язано з

більш низькою активністю В-лімфоцитів і плазматичних клітин [21]. CD4⁺ Т-клітини можна поділити на Т-хелпери (Th-клітини) і регуляторні Т-клітини. Є багато підтипів Т-хелперів, включаючи Th1 і Th2. Після термічного пошкодження переважає фенотип Th2 з підвищеними концентраціями ІЛ-4, ІЛ-2 і зменшенням продукції γ -інтерферону [22]. Т-клітини можуть регулювати свою активність внаслідок синтезу ІЛ-10, ІЛ-2, ІЛ-6 і трансформуючого фактора росту β , які інгібують проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів або безпосередньо, або через інші цитокіни [23].

Таблиця 3. Вміст (пг/мл) про- та протизапальних цитокінів у периферичній крові пацієнтів з опіками ($M \pm m$, $n = 20$)

Досліджувані показники	Контроль	Строки дослідження, доба	
		2-3-тя	7-8-ма
Інтерлейкін-1 β	26,0 \pm 8,1	133,5 \pm 21,1 P* < 0,001	148,0 \pm 27,0 P* < 0,001 P** > 0,05
Інтерлейкін-2	12,75 \pm 1,25	54,35 \pm 10,50 P* < 0,001	65,31 \pm 8,45 P* < 0,001 P** > 0,05
Інтерлейкін-4	32,7 \pm 7,5	268,5 \pm 31,0 P* < 0,001	165,5 \pm 27,3 P* < 0,001 P** < 0,05
Інтерлейкін-6	42,7 \pm 6,5	85,30 \pm 13,10 P* < 0,05	131,0 \pm 11,2 P* < 0,05
Інтерлейкін-10	68,3 \pm 0,97	65,22 \pm 1,56 P* < 0,05	70,15 \pm 0,8 P* > 0,05 P** < 0,05
Фактор некрозу пухлин α ,	24,2 \pm 6,0	265,0 \pm 115,5 P* < 0,001	281,2 \pm 146,7 P* < 0,001

Дослідження цитокинового статусу показало, що на 2-3-тю добу після опікової травми різко підвищувався відносно контрольних значень вміст прозапальних цитокинів ІЛ-1 та ФНП- α в 5,1 ($P < 0,05$) та 10,9 ($P < 0,05$) рази відповідно. Цей факт є свідченням вираженої запальної реакції. Вміст ІЛ-2 збільшився в 7,75 рази ($P < 0,05$) відносно контрольних показників, а в динаміці спостерігалася тенденція до його зростання. На 7-8-му добу після опікової травми спостерігалася тенденція до подальшого підвищення вмісту ІЛ-1 та ФНП- α , які сягали своїх максимальних значень. Вміст плейотропного ІЛ-6 на 2-3-тю добу перевищував контрольне значення вдвічі ($P < 0,05$) з подальшим зростанням у 1,54 рази на 7-8-му добу. Відомо, що ІЛ-6 має протизапальну дію через інгібування синтезу ІЛ-1 та ФНП- α [24, 25], проте підвищення його вмісту було недостатнім для впливу на ІЛ-1 та ФНП- α в динаміці розвитку раннього періоду опікової хвороби. На 2-3-тю добу після опікової травми вміст протизапального ІЛ-4 також був підвищеним у 8,2 рази ($P < 0,05$) відносно контрольних значень, а надалі, на 7-8-му добу, відмічали тенденцію до його зменшення у 1,62 рази. Причиною було зниження функціональної активності Th-клітин та зменшення їх регуляторного впливу на формування імунної відповіді при термічній травмі. На 2-3-тю добу після опікової травми вміст протизапального ІЛ-10 знижувався відносно контролю, а надалі вірогідно підвищувався.

За відсутності ефективного інгібуючого впливу ІЛ-4 та ІЛ-6 на продукцію прозапальних цитокинів, із залученням ланцюга інтерцитокинових взаємодій, спрямованих на відмежування запальної реакції за гіперреактивним типом ІЛ-1 підтримував високу концентрацію ФНП- α . Останній стимулював синтез ІЛ-6, який не обмежував синтез ІЛ-1. З іншого боку з підвищеною відносно контрольних значень концентрацією ІЛ-4 пов'язані явища імуносупресії. Збільшення вмісту ІЛ-10 свідчило про розвиток реакцій пригні-

чення імунної відповіді (імунодепресивної фази SIRS) у пацієнтів з опіками.

Таким чином, результати досліджень вказують, що реактивність неспецифічної імунної відповіді посилюється після опікової травми. За таких умов вроджені імунні клітини набувають активності щодо PAMP і DAMP, виробляючи високий вміст цитокинів, які можуть запускати вторинну відповідь, подібну до SIRS [26]. Порушення балансу цитокинпродукуючої активності Th1 і Th2 впливає на прогресування SIRS та може призводити до розвитку поліорганної дисфункції.

ВИСНОВКИ

1. Термічні ушкодження викликають зміни імунної відповіді, які зазвичай характеризуються прозапальною фазою, названою синдромом системної запальної відповіді, при якій клітини-ефектори вродженого імунітету (НГ, моноцити) набувають високої функціональної активності, підвищується вміст прозапальних цитокинів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), а також супутнім синдромом компенсаторної протизапальної відповіді зі збільшенням продукції протизапальних цитокинів (ІЛ-4, ІЛ-10), котрі не компенсують високий вміст прозапальних факторів, особливо на 7-8-му добу після опікової травми.

2. У динаміці розвитку раннього періоду опікової хвороби відмічено тенденцію до підвищення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α в крові пацієнтів з опіками на 7-8-му добу після травми, зниження вмісту ІЛ-4, а також відмічено зниження активності мієлопероксидази та ШИК-позитивних речовин НГ. Це свідчить про функціональний дефіцит НГ, зниження їх ферментативної активності та декомпенсацію енергетичних ресурсів клітин, що клінічно може призводити до прогресування SIRS та розвитку поліорганної дисфункції.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated

with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

O.M. Lynnyk^{1,2}, O.I. Osadcha², H.P. Kozynets^{1,2}, I.R. Yanchiy³, O.O. Shmatova², G.M. Boiarska²

FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE FORMATION TO THERMAL TRAUMA

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: office@nuozu.edu.ua;

²Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: igt2@ukr.net;

³Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Ukraine, Kyiv, Ukraine e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com

To study the effect of thermal trauma on the immune response formation, 43 patients aged 16 to 58 with body surface area of burns 20-60% were examined. The neutrophilic granulocytes (NG) and monocytes functional activity, the content of myeloperoxidase and substances with a positive reaction to Schiff's periodic acid (PAS- stained substances), the cytokines content were determined: interleukin-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α). Thermal damage caused changes in the immune response, which were characterized by a pro-inflammatory phase in which innate immunity cells (neutrophilic granulocytes, monocytes) acquired high functional activity, producing a higher content of proinflammatory cytokines. On the 2-3rd day after the burn injury in the peripheral blood, the interleukin-1 β (IL-1 β) content was 133.5 \pm 21.1 pg/ml, the tumor necrosis factor α (TNF- α) content was 265 \pm 115.5 pg/ml, which exceeded the reference values by 5.1 and 10.9 times, respectively. The content of IL-6 on the 2-3rd day was 85.30 \pm 13.10 pg/ml. Also a concomitant syndrome of compensatory anti-inflammatory response developed with increasing production of anti-inflammatory IL-4: on the 2-3rd day after burn injury, its content was 268.5 pg/ml, exceeding the reference values by 8.2 times. The content of anti-inflammatory IL-10 was decreased. This suggests that anti-inflammatory cytokines do not compensate for the high content of pro-inflammatory factors. On the 7th-8th day after the burn injury, there was a tendency to further increase the content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α to 148.0 \pm 27.0, and 281.2 \pm 146.7 pg/ml, respectively, while the content of IL-6 on the 7-8th day was 131.0 \pm 11.1 pg/ml, the anti-inflammatory cytokine IL-10 increased slightly, and the content of IL-4 decreased. These changes in the early period of burn disease dynamics, as well as reduced activity of myeloperoxidase and PAS-stained substances NG, point for a functional deficiency of

NG, reduced enzymatic activity and cells energy resources decompensation. These changes could clinically lead to SIRS progression and multiorgan dysfunction.

Key words: thermal trauma; immunological reactivity; systemic inflammatory response syndrome; compensatory anti-inflammatory response; cytokines.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Estimates. 2018. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. Rock KL, Hearn A, Chen CJ, Shi Y. Natural endogenous adjuvants. Springer Semin Immunopathol. 2005 Jan;26(3):231-46.
3. Abreu MT, Arditi M. Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. J Pediatr. 2004 Apr;144(4):421-9.
4. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of inflammasome. Nat Rev Immunol. 2013;13:397-411.
5. Belozorov AP. Autoinflammatory mechanisms connects with inflammasomopathies, in the pathogenesis of some skin diseases. Dermatol Venerol. 2017;76 (2);8-11.
6. Contassot E, Beer HD, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. Swiss Med Wkly. 2012 May 31;142:w13590.
7. Yarilin DA. The role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. Immunology. 2014 July-Aug;35(4):195-201.
8. Gavrilenko TI, Rizhkova NA, Parkhomenko OM, Dovgan EV, Dovgan NV, Pasichnichenko OM, Babiy SM. Modern views on the role of neutrophils in the immune response. Fiziol Zh. 2021;67(3):75-86. [Ukrainian].
9. Ruleva NYu, Zvyaghintseva MA, Dughin SF. Myeloperoxidase: Biological functions and clinical value. Modern Pigh Eechnol. 2007;8:11-4.
10. Moretta A. Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues. Nat Rev Immunol. 2002 Dec;2(12):957-64.
11. Boiarska HM, Osadcha OI, Kozynets HP. Immunological reactivity conditions of burned children. Fiziol Zh. 2000;46(6):68-74. [Ukrainian].
12. Morrison VV, Bozhedomov AYu, Simonyan MA, Morrison AV. Systemic inflammatory response and cytokine profile at burn injury in dynamics. Saratov J Med Sci Res. 2017 Apr-Jun;13(2):229-32.
13. Kovalchuk LV, Immunology. Practicum. Moscow, GEOTAR. 2010.
14. Kozynets GP, Osadchaya OI, Tsygankov VP, Isaenko NP, Zhernov AA, Boyarskaya AM. Correction of metabolic hypoxia in patients with severe thermal burn injury under septicotemia. Klin Khirurgiia. 2012 Dec;838(12):38-42.
15. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. Burns. 2003 Feb;29(1):1-14.
16. Hesketh M, Sahin KB, West ZE, Murray RZ. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound

- healing. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 17;18(7):1545.
17. Kovalenko AO. Improvement of surgical treatment of patients with dermal burns through the use of wound dressings [dissertation]. Kyiv, 2018. 14.01.03 surgery. 186 p.
 18. Venet F, Foray AP, Villars-Méchin A, Malcus C, Poitevin-Later F, Lepape A, Monneret G. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients. *J Immunol.* 2012 Nov 15;189(10):5073-81.
 19. Ni Choileain N, MacConmara M, Zang Y, Murphy TJ, Mannick JA, Lederer JA. Enhanced regulatory T cell activity is an element of the host response to injury. *J Immunol.* 2006 Jan 1;176(1):225-36.
 20. Artemiev SA, Nazarov IP, Kamzalakova NI, Bulygin GV. Activity of intracellular lymphocyte enzymes in severe burn shock in children. *Siberian Med Rev.* 2008;50(2);40-2.
 21. Huang LF, Yao YM, Dong N, Yu Y, He LX, Sheng ZY. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study. *Crit Care.* 2010;14(1):R3.
 22. Osuka A, Ogura H, Ueyama M, Shimazu T, Lederer JA. Immune response to traumatic injury: harmony and discordance of immune system homeostasis. *Acute Med Surg.* 2014 Jan 28;1(2):63-9.
 23. Zaitseva GA, Vershinina OA, Matrokhina OI, Senkina EA, Karpova MV. Cytokine status of donors of blood and its components. *Fundament Res.* 2011;3:61-5.
 24. Moins-Teisserenc H, Cordeiro DJ, Audigier V, Ressaire Q, Benyamina M, Lambert J, Maki G, Homyrda L, Toubert A, Legrand M. Severe altered immune status after burn injury is associated with bacterial infection and septic shock. *Front Immunol.* 2021 Mar 2;12:586195.

*Матеріал надійшов
до редакції 19.10.2021*