

УДК:616-001.17-037+547.466

## ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ЦИТОКІНІВ У ПОТЕРПІЛИХ ЗА ТЯЖКИХ ОПІКІВ ДЛЯ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ СТАНУ І ПРОГНОЗУ

О. М. Коваленко, Д. В. Мальцев, В. Є. Казмірчук, А. О. Коваленко  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

## STUDYING OF THE CYTOKINES DYNAMICS IN THE INJURED PERSONS IN SEVERE BURNS FOR ESTIMATION OF A STATE SEVERITY AND PROGNOSIS

O. M. Kovalenko, D. V. Mahltsev, V. E. Kazmirchuk, A. O. Kovalenko

**Т**яжкість перебігу термічної травми залежить не лише від площі і глибини ураження, а й реактивності та резистентності організму [1]. Дані досліджень свідчать про важливу роль підвищеного рівня циркулюючих цитокінів, які продукують Т- і В-лімфоцити, моноцити, макрофаги і кератиноцити, у патофізіологічних процесах після опіку [2 – 6]. Досягнення клінічної імунології у вивченні механізму запалення при опіках дозволяють вважати цитокіни перспективними біомаркерами [7]. Сьогодні найбільша доказова база накопичена лише щодо деяких з них. Встановлено, що за концентрацією у сироватці ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 можна оцінити тяжкість стану хворого, ризик виникнення ускладнень, безпосередній і віддалений прогноз [3]. ФНП- $\alpha$  запускає каскад прозапальних середників у хворих за термічної травми [8]. Крім індукції запалення, цей медіатор здатний активувати ліпопротеїліпазу і завдяки цьому мобілізувати ліпідні з жирових депо, що спричиняє за тривалого процесу кахексію. ФНП- $\alpha$  сприяє підвищенню резистентності організму до інфекційних агентів, температури тіла, проте, за його гіперпродукції — можливе зменшення скоротливої здатності міокарда, виникнення артеріальної гіпотензії [4, 5]. ІЛ-1 $\beta$  також має прозапальний ефект і продукується під впливом ФНП- $\alpha$ . Цей медіатор опосередковано сприяє підвищенню проникності стінки судин в зоні запалення, виникненню лейкоцитозу і нейтрофіліозу, формуванню клітинної інфільтрації вогнища, за

надмірної продукції — може зумовлювати негативні гемодинамічні й метаболічні ефекти [6]. ІЛ-10, навпаки, має протизапальні властивості і чинить контррегуляторну дію щодо ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  [9]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню балансу цитокінів за тяжких опіків, їх результати часто є суперечливими [4 – 10].

Мета роботи: вивчити динаміку концентрації ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові потерпілих за

тяжких опіків, оцінити можливість їх застосування як біомаркерів тяжкості стану і прогнозу.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 35 потерпілих з опіками віком від 15 до 65 років, індекс тяжкості ураження 60 од. і більше, госпіталізованих до Центру термічних уражень і пластичної хірургії Київської МКЛ № 2 у період 2010 – 2013 рр. У хворих виявлені глибокі дермальні і субдермальні опіки.

### Реферат

Вивчено динаміку концентрації у сироватці крові фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10) у 35 хворих з тяжкими опіками і можливість застосування цих показників як біомаркерів тяжкості стану і прогнозу ускладнень. За результатами дослідження встановлено, що концентрація ФНП- $\alpha$  на 8 – 10-ту і 19 – 21-шу добу після травми найкраще характеризує загальну площу опіку, концентрація ІЛ-1 $\beta$  на 8 – 10-ту добу — тяжкість глибокого ураження і тривалість лікування, концентрація ІЛ-10 на 19 – 21-шу добу після травми — тяжкість глибокого ураження. Гіперреактивність, зумовлена збільшенням продукції ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10, свідчить про підвищений ризик виникнення ускладнень. Навпаки, гіпо- і ареактивність при поширених і глибоких опіках свідчить про підвищений ризик летальності. Концентрацію у сироватці ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 доцільно використовувати як біомаркери тяжкості стану хворих і прогнозу перебігу патологічного процесу.

**Ключові слова:** опіки; маркери прогнозування; хірургічне лікування, цитокіни.

### Abstract

Dynamics of a blood serum concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukines (IL-1 $\beta$ , IL-10) in 35 patients, suffering severe burn, and possibility of application of these indices as biomarkers of the severity state and the complications prognosis, were studied. During the investigation there was established, that TNF- $\alpha$  concentration on the 8 – 10th and 19 – 21th day after trauma does the best for characterization of a burn total area, while the IL-1 $\beta$  concentration on the 8 – 10th day after trauma — the deep affections severity and the IL-10 concentration on the 19 – 21th day after trauma — the deep affections severity. Hyperreactivity, caused by enhanced production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10, witnesses the raised risk of development of the organs complications. And adversely, hypo- and areactivity in extended and deep burns witnesses about enhanced risk of lethality. The blood serum concentration of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10 is expedient to use as a biomarkers of the patients state severity and for the course prognosis of pathological process.

**Key words:** burns; markers of prognostication; surgical treatment; cytokines.

Термічними агентами були: полум'я (у 19 хворих), острік (у 13), високовольтний струм (у 3). Загальну площу опіку і площу глибокого термічного ураження визначали у відсотках (табл. 1).

Концентрацію ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові визначали в динаміці лікування: на 2 – 3-тю добу після травми – в стадії опікового шоку, на 8 – 10-ту добу – в стадії гострої опікової токсемії, на 19 – 21-шу добу – в стадії септикотоксемії.

Хворим проводили інтенсивну терапію за протоколом, що включав інфузійну підтримку, ентеральне харчування й парентеральне живлення, антибактеріальну терапію, застосування препаратів крові. Хірургічне лікування здійснювали у ранньому післяшовковому періоді (на 3 – 7-му добу після травми) шляхом висічення некротизованих тканин і одномоментного виконання аутодермопластики або тимчасового закриття ран заміниками шкіри з подальшим застосуванням аутодермопластики.

Концентрацію цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові визначали за методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням реактивів

виробника "Вектор—Бест" (Російська Федерація). Основними реагентами у наборі для визначення вмісту цитокінів були моноклональні антитіла до досліджуваних молекул, сорбовані на поверхні лунок полістирольного планшета. Діапазон досліджуваної концентрації: від 0 до 1500 пг/мл. Нормативні величини, задекларовані виробником: концентрація цитокінів у сироватці крові від 0 до 10 пг/мл.

Статистична обробка отриманої інформації проведена шляхом здійснення структурного та порівняльного аналізу з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel. Отримані дані оброблені з застосуванням методу варіаційної статистики за  $t$ -критерієм Ст'юдента з обчисленням показника довірчої ймовірності  $p$  (параметричний критерій) та числа знаків  $Z$  за Ю. В. Урбахом (непараметричний критерій). Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$  і  $Z < Z_{0,05}$ . Для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними показниками використовували метод лінійної кореляції.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати статистичної обробки даних щодо концентрації ци-

токінів у сироватці крові хворих наведені у табл. 2. У зв'язку з малою кількістю спостережень, значною розбіжністю показників у варіаційних рядах в деяких спостереженнях середні величини були недостатньо репрезентативні, тому при визначенні вірогідності різниці використовували не тільки параметричний, а й непараметричний критерій. У варіаційному ряду концентрації ФНП- $\alpha$  на 8 – 10-ту добу виключене одне "вискакуюче" значення (концентрація 1297 пг/мл), що критично впливало на репрезентативність середньої величини. Встановлені особливості динаміки статусу цитокінів: концентрація ФНП- $\alpha$  у сироватці крові була найбільшою в стадії шоку, потім зменшувалася і трималася на середньому рівні в стадії токсемії і септикотоксемії.

У хворих відзначали суттєве збільшення концентрації у сироватці ІЛ-1 $\beta$  в стадії токсемії і максимальне її зменшення – в стадії септикотоксемії. В стадії шоку виявляли високу концентрацію ІЛ-10, а в стадії токсемії – її значне зменшення. В стадії септикотоксемії спостерігали збільшення концентрації ІЛ-10, проте, не до такого рівня, як в стадії шоку (рис. 1).

Таблиця 1. Площа термічного ураження і тривалість лікування хворих у стаціонарі

Показник	Середня величина, $\bar{x}$	Середнє квадратичне відхилення, $\sigma$	Похибка середньої величини, $m$	Min	Max	95% ДІ
Загальна площа опіку, %	41,20	23,51	5,25	12	80	31,0 - 51,4
Площа глибокого ураження, %	20,75	23,61	5,27	0	80	10,45 - 31,05
Тривалість лікування у стаціонарі, дні в	43,30	30,67	6,8	2	135	30,0 - 56,6

Таблиця 2. Результати статистичного аналізу концентрації цитокінів у сироватці крові хворих

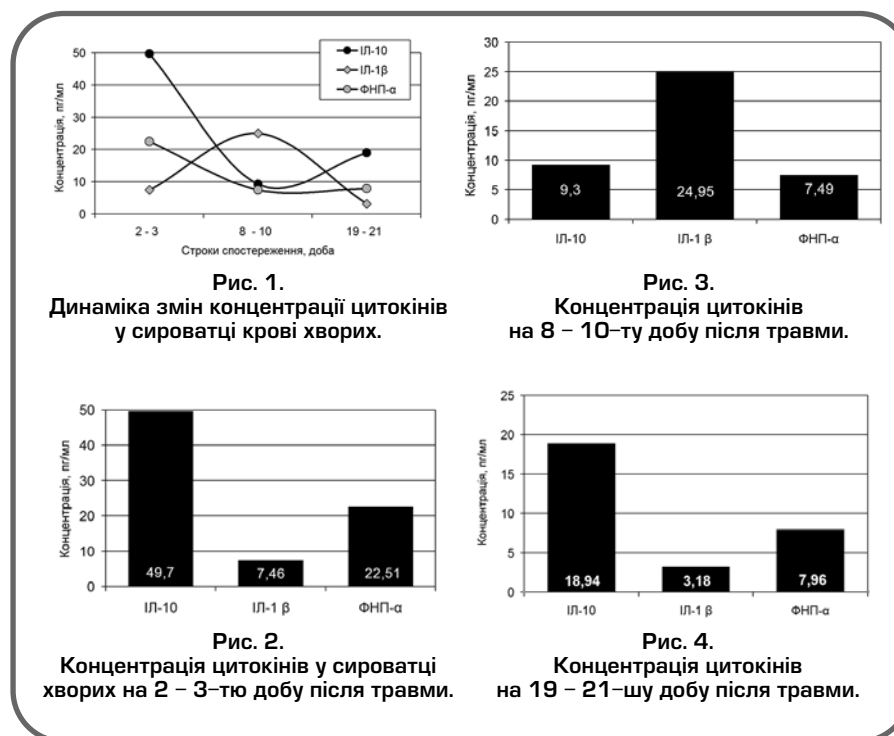
Показник	Період дослідження, доба	Середня величина, $\bar{x}$	Середнє квадратичне відхилення, $\sigma$	Похибка середньої величини, $m$	Min	Max	95% ДІ
ФНП- $\alpha$	2 – 3-тя	22,51	56,63	12,60	1,9	261,1	3,10 - 44,30
	8 – 10-та	7,49	4,43	1,18	5,2	19,8	5,19 - 9,79
	19 – 21-ша	7,96	5,67	1,79	2,9	20,8	4,46 - 11,46
ІЛ-1 $\beta$	2 – 3-тя	7,46	17,42	3,89	0,8	81,0	0,70 - 14,08
	8 – 10-та	24,95	50,94	16,10	0,2	181,3	0,40 - 55,95
	19 – 21-ша	3,18	1,64	0,51	1,2	6,3	2,19 - 4,17
ІЛ-10	2 – 3-тя	49,74	113,74	25,4	3,0	386,3	0,04 - 99,44
	8 – 10-та	9,30	6,96	1,86	4,7	18,5	5,70 - 12,90
	19 – 21-ша	18,94	21,38	6,74	1,6	63,0	5,64 - 32,14

Концентрація ФНП- $\alpha$  була найбільшою на 2 – 3-тю добу, ніж в інші строки спостереження ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Натомість, вміст ІЛ-1 $\beta$  був максимальним на 8 – 10-ту добу у порівнянні з таким на 2 – 3-тю і 19 – 21-шу добу ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Концентрація ІЛ-10 була більшою на 2 – 3-тю добу, ніж на 8 – 10-ту ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Концентрація ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові в стадії токсемії була більшою, ніж інших цитокінів у цей період ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Концентрація ФНП- $\alpha$  на 2 – 3-тю добу була більшою, ніж ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ), проте, не відрізнялася від рівня ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). В той же час, концентрація ІЛ-10 в стадії шоку була більшою, ніж ІЛ-1 $\beta$ , проте, не відрізнялася від концентрації ФНП- $\alpha$ , а на 19 – 21-шу добу була більшою, ніж інших цитокінів ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ).

Високу концентрацію ІЛ-10 та ФНП- $\alpha$  і низький рівень ІЛ-1 $\beta$  відзначали на 2 – 3-тю добу після травми (рис. 2).

Чим більшою була площа ураження, особливо глибоких опіків, тим вищим був рівень ІЛ-10 у сироватці крові. При формуванні післяопікової запальної реакції спочатку продукувався ФНП- $\alpha$ , а дещо згодом – ІЛ-10 як компенсаторний механізм для попередження гіперзапалення. У хворих за різної тяжкості термічної травми відзначали різну динаміку реактивних змін, зокрема, більш ранню фазу інтенсивної продукції ФНП- $\alpha$  – за глибоких опіків (тому вже на 2 – 3-тю добу виявляли переважання ІЛ-10) і пізнішу – за поверхневих опіків.

На 8 – 10-ту добу після травми спостерігали високу концентрацію



ІЛ-1 $\beta$  і порівняно низький рівень ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 (рис. 3). У ці строки реалізувалася стадія токсемії, пов'язана з реперфузійним синдромом. Проводили етапну некректомію, що спричиняло додаткову травму з формуванням посттравматичної запальної реакції. Ці особливості визначили відмінності показників балансу цитокінів у стадії токсемії у порівнянні з такими у стадії шоку.

На 19 – 21-шу добу після травми відзначали високу концентрацію ІЛ-10 і нижчий рівень ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  (рис. 4).

Максимальне підвищення рівня ФНП- $\alpha$  у ранній період після термічної травми зумовлене властивостями цього цитокіну, який ініціює каскад прозапальних середників. Навпаки, у стадії токсемії інтен-

сивність запалення найкраще характеризує концентрація ІЛ-1 $\beta$ . Підвищення рівня ІЛ-10 у стадії гіповолемічного шоку і септикотоксемії вважають проявом захисної реакції для попередження формування SIRS, оскільки саме ці строки найбільш критичні щодо виникнення тяжких гемодинамічних розладів і поліорганної недостатності, спричинених неконтрольованим системним запаленням.

Для вивчення можливих зв'язків між концентрацією досліджуваних цитокінів у сироватці крові, загальною площею опіків, їх глибиною, тривалістю лікування хворих у стаціонарі проведений кореляційний аналіз (табл. 3). Встановлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією у

Таблиця 3. Результати кореляційного аналізу у концентрації у сироватці цитокінів, загальної площі, глибини опіків і тривалості лікування хворих у стаціонарі

Показники	ФНП- $\beta$			ІЛ-1 $\beta$			ІЛ-10		
	доба			доба			доба		
	2-3-тя	8-10-та	19-21-ша	2-3-тя	8-10-та	19-21-ша	2-3-тя	8-10-та	19-21-ша
Загальна площа опіків	< 0,3	0,676	0,674	< 0,3	0,369	0,497	< 0,3	0,383	< 0,3
Площа глибоких опіків	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	0,937	-0,399	< 0,3	-0,312	0,625
Тривалість лікування у стаціонарі	-0,336	0,438	< 0,3	< 0,3	0,808	< 0,3	-0,308	< 0,3	0,486

сироватці ФНП— $\alpha$  на 8 — 10—ту і 19 — 21—шу добу після травми з загальною площею ураження. Не виявлено кореляцію між поширенням опіків і концентрацією досліджуваних цитокінів на 2 — 3—тю добу.

Відзначений сильний позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ— $1\beta$ , площею глибоких опіків та тривалістю лікування на 8 — 10—ту добу після травми. Позитивний зв'язок середньої сили встановлений між концентрацією у сироватці ІЛ—10 та площею глибоких опіків на 19 — 21—шу добу. Постраждали з опіками представляли гетерогенну групу, вони надходили з різних місць, різними були причина термічної травми, преморбідний фон, що визначало відмінності реактивності хворих протягом періоду лікування. Вміст ФНП— $\alpha$  найсильніше корелював з загальною площею опіків, концентрацію цього цитокіну доцільно визначати як на 8 — 10—ту, так і 19 — 21—шу добу після травми. Тяжкість стану хворого, пов'язану з глибоким опіковим ураженням, доцільно оцінювати шляхом визначення концентрації у сироватці саме ІЛ— $1\beta$  у стадії токсемії. Чим більша площа глибокого опіку, тим вищий рівень ІЛ— $1\beta$  в стадії токсемії. В стадії септикотоксемії тяжкість стану, зумовлену площею глибоких опіків, визначали за концентрацією у сироватці ІЛ—10, а не ІЛ— $1\beta$ . Кореляційні зв'язки між концентрацією досліджуваних цитокінів і тривалістю лікування постраждалих у стаціонарі виявляли, як правило на 2 — 3—тю і 8 — 10—ту добу госпіталізації. Клінічні наслідки за тяжких опіків визначаються, насамперед, поширенням глибокого ураження.

Отримані результати дозволяють вважати, що прогноз опікової травми вирішувався протягом перших 2 тиж після її виникнення. Концентрація у сироватці ІЛ— $1\beta$  на 8 — 10—ту добу була найкращим біомаркером для оцінки тривалості лікування; вміст ФНП— $\alpha$  більш інформативний для визначення тяжкості стану потерпілого, що зумовлене загальною площею опіку (як поверхневого, так і глибокого); рівень ІЛ— $1\beta$  — тільки площею глибокого ура-

ження і оцінки інтенсивності післяопераційної запальної реакції при некретомії. Саме другий тиждень після травми, а саме — 8 — 10—ту добу, вважають найкращим періодом для інформативної оцінки як тяжкості стану потерпілого, пов'язаної з реалізацією реактивних змін у відповідь на термічне ураження, так і прогнозу перебігу хвороби. Проте, кореляційні зв'язки між загальною площею опіків, їх глибиною і тривалістю лікування хворого у стаціонарі не встановлені, це підкреслює те, що тяжкість стану хворого і прогноз залежать не тільки від глибини і площі термічного ураження, а й від реактивних змін, що відбуваються в організмі постраждалого.

Гіперреактивність (концентрація цитокінів більше 50 пг/мл) асоційована з підвищеним ризиком ураження внутрішніх органів і ЦНС, таку закономірність відзначали щодо всіх досліджуваних медіаторів. Надвисока концентрація ФНП— $\alpha$  у сироватці крові відзначена у хворих при ураженні нервової системи, зокрема, 1297 пг/мл — у хворого при травмі високовольтним струмом, у якого виявлені набряк мозку і судорожний синдром; 261 пг/мл — у хворих за наявності алкогольного делірію та респіраторного дистрес—синдрому. Ці дані узгоджуються з результатами наших попередніх досліджень щодо високої концентрації ФНП— $\alpha$  у сироватці крові при пароксизмальних станах з ураженням ЦНС — скроневій епілепсії та рефрактерній мігрени без аури. Значне підвищення вмісту цього цитокіну у сироватці пояснюється його додатковим локальним продукуванням мікроглією головного мозку внаслідок вивільнення прозапальних цитокінів після нападу. Значне підвищення рівня ІЛ— $1\beta$  та ІЛ—10 у сироватці, навпаки, асоціювалося з ураженням внутрішніх органів, (респіраторний дистрес—синдром, міокардит, гепатит, пневмонія, нефрит), причому, вміст медіаторів не перевищував 368 пг/мл. Важливо відзначити, що жоден хворий за високого вмісту цитокінів не помер, що свідчило про виражену інтенсивність системного запалення або протизапальної відповіді, а три-

валість їх лікування у стаціонарі вірогідно не перевищувала таку у хворих за помірної концентрації досліджуваних цитокінів. Навпаки, у 3 хворих, які померли, відзначали гіпо— чи ареактивність (концентрація прозапальних цитокінів менше відповідно 10 і 5 пг/мл), незважаючи на наявність глибоких і поширених опіків. Гіпорективність вважаємо надзвичайно несприятливою ознакою, що свідчила про високу ймовірність летального наслідку, особливо за великої площі й глибини ураження. Її можна порівняти з високодозовою імунною толерантністю у пацієнтів при онкологічних захворюваннях під час термінальної стадії хвороби, і, можливо, ці стани мають спільні механізми патогенезу. У хворих за наявності обмежених опіків стан гіпорективності асоційований з повільним відторгненням некротизованих тканин і патологічно інтенсивним утворенням рубців у фазу реконвалесценції. Запальна і протизапальна відповідь у різні періоди опікової хвороби має здебільшого захисне, адаптаційне значення. Найбільш небезпечним є саме стан гіпорективності, асоційований з несприятливим прогнозом хвороби. Отримані дані є додатковим аргументом щодо перегляду терапевтичної стратегії за тяжких опіків, в багатьох ситуаціях необхідно проводити не протизапальну терапію, а імунотерапевтичні заходи для відновлення адекватної імунореактивності і резистентності організму постраждалого.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено системну гіперпродукцію прозапальних цитокінів (ФНП— $\alpha$  і ІЛ— $1\beta$ ) і протизапальних цитокінів (ІЛ—10) у хворих за тяжких опіків. Найвищий рівень ФНП— $\alpha$  спостерігали у стадії опікового шоку, що зумовило формування посттравматичної запальної реакції; ІЛ— $1\beta$  — у стадії токсемії, що пов'язане з виконанням численних операцій некретомії, що спричинило формування постопераційної запальної реакції; ІЛ—10 — в стадії шоку і септикотоксемії як контррегуляторний протизапальний ефект для попередження формування синдро-

му системної запальної відповіді з негативними гемодинамічними й метаболічними змінами.

2. Визначення концентрації ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові можна використовувати як біомаркер тяжкості стану потерпілих і прогнозу при опіках. Концентрація ФНП- $\alpha$  в стадії токсемії і септикотоксемії характеризує загальну тяжкість термічного ураження, ІЛ-1 $\beta$  в стадії токсемії — тяжкість глибокого ураження та очіку-

вану тривалість лікування хворого у стаціонарі, ІЛ-10 у стадії септикотоксемії — тяжкість глибокого ураження. Саме 8 — 10-та доба після опікової травми є найбільш зручним періодом для оцінки як тяжкості стану потерпілого, так і прогнозу перебігу хвороби.

3. Наявність гіперреактивності, пов'язаної з інтенсивним продукуванням ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 (концентрація більше 50 пг/мл), свідчить про підвищений ризик ви-

никнення органних ускладнень, причому, висока концентрація ФНП- $\alpha$  — ураження ЦНС, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 — внутрішніх органів, проте, вона не асоційована з летальними наслідками. Навпаки, гіпо- і ареактивність (менше відповідно 10 і 5 пг/мл) за поширених і глибоких опіків свідчить про підвищений ризик летальності, а за наявності обмежених опіків — є маркером подожження загоєння ран та інтенсивного утворення рубців.

## ЛІТЕРАТУРА

- Jaffer U. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review / U. Jaffer, R. G. Wade, T. Gourlay // HSR Proceedings in Intens. Care Cardiovasc. Anesth. — 2010. — N 2. — P. 161 — 175.
- Lantos J. Burn trauma induces early Hmgb1 release in patients: its correlation with cytokines / J. Lantos // Shock. — 2010 — Vol. 33, N 6. — P. 562 — 567.
- Are serum cytokines early predictors for the outcome of burn patients with inhalation injuries who do not survive? / G. G. Gauglitz, C. C. Finnerty, D. N. Herndon [et al.] // Crit. Care. — 2008. — Vol. 12, N 3. — P. 81.
- TNF- $\alpha$  decreases infection-induced lung injury in burn through negative regulation of TLR4 / T. B. Tsay, M. C. Yang, P. H. Chen [et al.] // J. Surg. Res. — 2013. — Vol. 179, N 1. — P. 106 — 114.
- Сорокіна О. Ю. Динаміка прозапального цитокіну — чинника некрозу пухлин у хворих з тяжкими опіками / О. Ю. Сорокіна // Харк. хірург. школа. — 2010. — № 3 (41). — С.94 — 98.
- The role of interleukin-1 in wound biology. Part II: In vivo and human translational studies / Y. Hu, D. Liang, X. Li [et al.] // Anesth. Analg. — 2010. — Vol. 111, N 6. — P. 1534 — 1542.
- Abdel-Hafez N. M. A study on biomarkers, cytokines, and growth factors in children with burn injuries / N. M. Abdel-Hafez, Y. Saleh Hassan, T. H. El-Metwally // Ann. Burns Fire Disast. — 2007. — Vol. 20, N 2. — P. 89 — 100.
- Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand promotes microvascular endothelial cell hyperpermeability through phosphatidylinositol 3-kinase pathway / H. W. Stagg, K. A. Bowen, D. A. Sawant [et al.] // Am. J. Surg. — 2013. — Vol. 205, N 4. — P. 419 — 425.
- Changes in serum contents of interleukin-6 and interleukin-10 and their relation with occurrence of sepsis and prognosis of severely burned patients / H. Zhou, J. J. Tu, Y. Huang [et al.] // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. — 2012. — Vol. 28, N 2. — P. 111 — 115.
- Temporal cytokine profiles in severely burned patients: a comparison of adults and children / C. C. Finnerty, M. G. Jeschke, D. N. Herndon [et al.] // Mol. Med. — 2008. — N 14. — P. 553 — 560.

