



## Уровни интерлейкинов-1 $\beta$ , -2, -6, -8 в крови пациентов с локальными ранами на различных стадиях инфекционного процесса

Ю. И. Ярец

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,  
г. Гомель, Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить уровни интерлейкинов (ИЛ)-1 $\beta$ , -2, -6, -8 в сыворотке крови пациентов с ранами в зависимости от клинко-микробиологических характеристик раневого процесса.

**Материалы и методы.** Проведена оценка показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови 206 пациентов с ранами. При анализе изменений ИЛ учитывали клинко-микробиологические характеристики раневого процесса.

**Результаты.** Изменения уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови пациентов с ранами определяются длительностью существования раневого процесса, наличием клинических признаков воспаления и присутствием в ране микроорганизмов. Отсутствие системного ответа на присутствие в острой ране потенциальных патогенов (*S. aureus*), когда уровни ИЛ не превышают 10 пг/мл, может служить дополнительным критерием контаминации при минимальных сроках существования ран (до 4 суток). Сохранение высоких значений ИЛ-8 от 38,16 пг/мл (33,31; 42,11), отсутствие изменений ИЛ-2 (не более 2,23 пг/мл (1,41; 4,01)) в крови пациентов с ранами, срок существования которых превышает 22 суток, является признаком нарушения процесса заживления и формирования хронической раны. Уровень ИЛ-6 рекомендуется в качестве дополнительного критерия, определяющего прогрессирование инфекционного процесса у пациентов с ранами, когда регистрируется повышение значений ИЛ-6 с 18,79 пг/мл (15,71; 23,01) при критической колонизации до 51,65 пг/мл (35,19; 51,95) при стадии раневой инфекции. Значения ИЛ-6 не более 10 пг/мл свидетельствуют об отсутствии активного воспалительного процесса.

**Заключение.** Уровни провоспалительных интерлейкинов в крови пациентов могут служить дополнительными лабораторными критериями, определяющими нарушение процесса раневого заживления и прогрессирование раневого инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** интерлейкины-1 $\beta$ , -2, -6, -8, раневая инфекция, инфекционный процесс, острая рана, хроническая рана, лабораторные критерии воспаления

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Источники финансирования:** Исследование выполнено в рамках Гранта Президента Республики Беларусь в области здравоохранения (письмо Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.01.2018 № 14-12/896 «О направлении распоряжения Президента Республики Беларусь»).

**Для цитирования:** Ярец ЮИ. Уровни интерлейкинов-1 $\beta$ , -2, -6, -8 в крови пациентов с локальными ранами на различных стадиях инфекционного процесса. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):18–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-02>

---

## Levels of interleukins-1 $\beta$ , -2, -6, -8 in the blood of patients with local wounds at various stages of the infectious process

Yuliya I. Yarets

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

### Abstract

**Objective.** To evaluate the levels of interleukins (IL) -1 $\beta$ , -2, -6, -8 in the blood serum of patients with wounds, depending on the clinical and microbiological characteristics of the wound process.

**Materials and methods.** The evaluation of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8 indices in the blood serum of 206 patients with wounds was carried out. When analyzing changes in IL, the clinical and microbiological characteristics of the wound process were taken into account.

**Results.** Changes in the levels of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 and IL-8 in the blood of patients with wounds are determined by the duration of the wound process, the presence of clinical signs of inflammation and the presence of microorganisms in

the wound. The absence of a systemic response to the presence of potential pathogens (*S. aureus*) in an acute wound, when IL levels do not exceed 10 pg/ml, can serve as an additional criterion for contamination with minimal wound life (up to 4 days). Preservation of high values of IL-8 from 38.16 pg/ml (33.31; 42.11), no changes in IL-2 (no more than 2.23 pg/ml (1.41; 4.01)) in the blood of patients with wounds which duration exceeds 22 days is a sign of a violation of the healing process and the formation of a chronic wound. The level of IL-6 is recommended as an additional criterion determining the progression of the infectious process in patients with wounds, when an increase in IL-6 values is recorded from 18.79 pg/ml (15.71; 23.01) at critical colonization to 51.65 pg/ml (35.19; 51.95) at the stage of wound infection. IL-6 values of no more than 10 pg/ml indicate the absence of an active inflammatory process.

**Conclusion.** The levels of proinflammatory interleukins in the blood of patients can serve as additional laboratory criteria determining the disruption of wound healing and progression of the wound infection process.

**Keywords:** *interleukins-1 $\beta$ , -2, -6, wound infection, infectious process, acute wound, chronic wound, laboratory criteria for inflammation*

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was carried out within the framework of a grant from the President of the Republic of Belarus in the field of healthcare (letter of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 20, 2018 No. 14-12/896 “On the direction of the order of the President of the Republic of Belarus”).

**For citation:** Yarets Yul. Levels of interleukins-1 $\beta$ , 2, 6, 8 in the blood of patients with local wounds at various stages of the infectious process. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):18–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-02>

## Введение

Раневой процесс является сложным биологическим механизмом, в котором наряду с клеточными элементами соединительной ткани участвуют гуморальные факторы иммунной системы — цитокины [1]. В норме цитокины регулируют миграцию клеток, их рост и дифференцировку, а также синтез внеклеточного матрикса. Ключевыми провоспалительными цитокинами, участвующими в раневом процессе, являются интерлейкины-1 $\beta$ , -6, -8 (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8; регуляторы врожденного иммунитета), интерлейкин-2 (ИЛ-2; центральный регулятор специфических иммунных функций) [2]. Дисбаланс выработки цитокинов в условиях инфекции — одна из особенностей нарушения процесса раневого заживления, которая возникает вследствие преобладания чрезмерного количества воспалительных клеток, привлекаемых компонентами бактериальных клеток. При пролонгации фазы воспаления и хронизации раневого процесса избыточная продукция провоспалительных цитокинов способствует развитию патологических изменений грануляционной ткани [3, 4]. Изучение уровня провоспалительных интерлейкинов у пациентов с ранами будет иметь клиническое значение для определения нарушения процесса заживления, а в условиях инфекционного процесса позволит определить его прогрессирование.

## Цель исследования

Оценить уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ранами в зависи-

мости от клинико-микробиологических характеристик раневого процесса.

## Материалы и методы

Дизайн исследования — поперечное. Выполнен анализ уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови 206 пациентов с локальными ранами, которые находились на лечении в ожоговом отделении ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» в 2012–2020 г. Анализируемая выборка состояла из пациентов, имеющих истинный раневой дефект, который требовал выполнения его пластического закрытия: посттравматические раны — после механических травм (скальпированные, рваные, размозженные или смешанного генеза), глубоких термических ожогов; постнекротические раны — после гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подлежащих тканей; трофические язвы (на культиях нижних конечностей после длительного ношения протеза; нейротрофические язвы вследствие травмы периферических нервов). Возраст пациентов составил 47 (39; 60) лет, среди пациентов 60 % были мужчины ( $n = 124$ ), 40 % — женщины ( $n = 82$ ). Сопутствующая патология (у 70 % пациентов,  $n = 144$ ) была представлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия), также регистрировались заболевания других органов и систем — почек, желудочно-кишечного тракта (включая поджелудочную железу, печень и желчевыводящие пути), органов дыхания, суставов и периферических

венозных сосудов. В анализируемую группу не включали пациентов с нарушениями углеводного обмена, онкологическими заболеваниями, имеющих тяжелую сопутствующую патологию либо заболевания в стадии декомпенсации. Наличие ложного раневого дефекта: колотые, резаные, рубленые раны — также являлось критерием исключения из исследования.

В зависимости от давности существования раны пациентов разделили на две группы: пациенты с острыми ранами (ОР) ( $n = 86$ , срок раны от 5 до 21 суток) и пациенты с хроническими ранами (ХР) ( $n = 120$ , срок раны более 3 недель). Для пациентов с ОР учитывали временные периоды протекания раневого процесса, на основании чего были выделены подгруппы: с ОР до 4 суток ( $n = 25$ , активное протекание воспалительной фазы, начало очищения раны), 5–10 суток ( $n = 26$ , пролиферация, формирование грануляционной ткани), 11–21 сутки ( $n = 35$ , неоангиогенез, ремоделирование). Основанием для разделения пациентов с ОР на подгруппы были разные патофизиологические процессы, происходящие в указанные сроки существования ОР [5].

Определение уровней интерлейкинов выполняли методом иммуноферментного анализа, использовали наборы производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Российская Федерация), результат выражали в пг/мл; за нормальные значения принимали уровень, не превышающий 10 пг/мл. Исследования проводили на момент поступления пациентов в больничную организацию.

С учетом состояния ран выполняли микробиологическое исследование раневого отделяемого, согласно разработанным рекомендациям [6]. Для дифференциации стадий инфекционного процесса использовали ранее установленные клинико-микробиологические и морфологические критерии [7, 8]. Микробиологический посев раневого отделяемого выполняли секторным методом, результат выражали в количестве КОЕ/мл. Микроорганизмы, выделенные из среды обогащения, обозначали как «качественное определение». Отрицательным результатом посева, когда в бланке ответа указывали «роста аэробной микрофлоры не получено», считали отсутствие выделения микроорганизмов при первичном посеве и после использования условий дополнительного культивирования в среде обогащения.

Среди пациентов с ОР у 25 человек наблюдались клинические признаки воспаления: боль, гиперемия кожи, отек мягких тканей, местная гипертермия; результаты посева раневого отделяемого были положительными. У 61 пациента с ОР признаки воспаления отсутствовали, из них у 30 пациентов результаты посевов были отрицательными, у 31 пациента из ран высевались

монокультуры и ассоциации микроорганизмов. У 20 пациентов с ХР, не имеющих явного воспалительного статуса, из ран не высевались микроорганизмы. При наличии положительных результатов посевов в ХР устанавливали стадию инфекционного процесса: колонизацию ( $n = 40$ ), критическую колонизацию ( $n = 40$ ) и инфекцию ( $n = 20$ ). Воспалительный статус ХР определяли при наличии на раневом ложе ярко-красных (багровых), легко травмируемых грануляций; присутствии раневого детрита; экссудации из раны и мацерации краев раны. Стадию колонизации определяли при отсутствии клинических признаков воспаления, наличии в ране грануляций с признаками атрофии или рубцовых изменений, гистологически — при сочетании умеренных явлений гнойного воспаления (Si 2) с умеренными или выраженными нарушениями пролиферации (Sp 2 или Sp 3). Критически колонизированные раны имели клинические признаки воспаления, крупнозернистые багровые грануляции, морфологические критерии Sp 3 и Si 2 (выраженные нарушения пролиферации, умеренные явления гнойного воспаления). При инфекции воспалительный статус сочетался с минимальными и умеренными признаками нарушений пролиферации (Sp 1 и Sp 2) и выраженной активностью гнойного воспаления (Si 3) [7, 8, 9].

В работе применены общепринятые методы выражения результатов с использованием встроенных графических модулей системы «Statistica», 6.1 (StatSoft Inc., США, регистрационный номер GS-35F-5899H). Распределение количественных признаков представлено методом описательной статистики в виде Me — медиана и 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Для сравнения показателей независимых выборок использовался ранговый U-критерий Манна – Уитни. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскала – Уоллиса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Выявлены значимые различия в уровнях интерлейкинов в сыворотке крови обследуемых пациентов. У пациентов с ХР наблюдались более высокие значения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и более низкие значения ИЛ-2, чем у пациентов с ОР (таблица 1).

На наиболее ранних сроках существования ОР (до 4 суток,  $n = 25$ ) в крови пациентов регистрировались минимальные значения ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, не превышающие 10 пг/мл. На этих сроках раны не проявляли клинических признаков воспаления, в том числе и при положительных результатах посева раневого

отделяемого (n = 15, 60 %). Из ОР сроком до 4 суток выделялись монокультуры *Staphylococcus aureus* (n = 10) и ассоциации (n = 5), образованные *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* группы *viridans*. С увеличением длительности существования ОР до 5–10 суток (период проли-

феративных явлений и формирования грануляционной ткани) и 11–21 суток (период неангиогенеза и ремоделирования) регистрировалось повышение значений ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8. Уровень ИЛ-1β в целом был практически одинаковым на разных сроках существования ОР (рисунок 1).

Таблица 1. Значения ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ОР и ХР на момент поступления

Table 1. The values of IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 in the blood serum of patients with acute and chronic wounds at the time of admission

ИЛ, пг/мл	Пациенты с ОР (n = 86)	Пациенты с ХР (n = 120)	Значимость различий по тесту Манна – Уитни
	Me (25 %; 75 %)		
ИЛ-1β	9,35 (6,18; 10,57)	9,75 (7,78; 11,20)	Z = 2,76; p = 0,005
ИЛ-2	3,40 (2,10; 6,85)	2,23 (1,41; 4,01)	Z = 3,17; p = 0,001
ИЛ-6	4,98 (3,20; 16,10)	14,02 (6,77; 23,01)	Z = 4,75; p < 0,001
ИЛ-8	7,90 (2,87; 18,02)	66,94 (49,52; 92,02)	Z = 12,22; p < 0,001

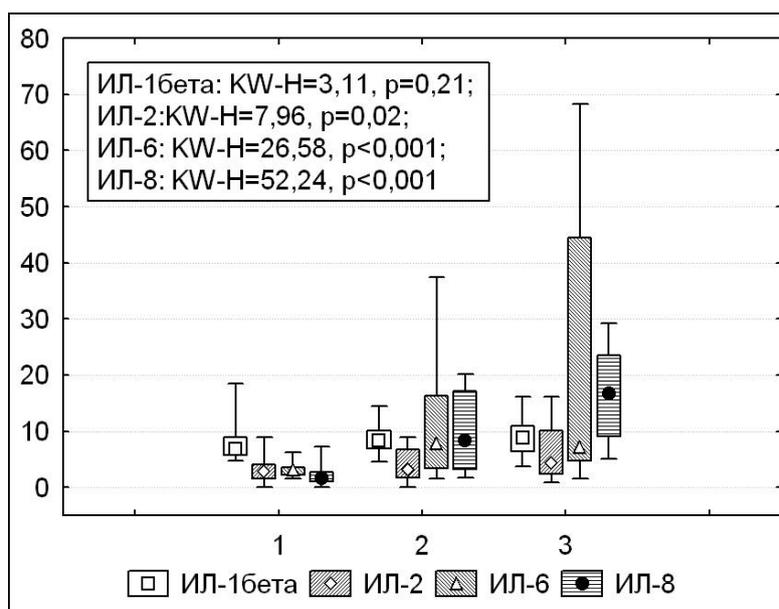


Рисунок 1. Уровни интерлейкинов в сыворотке крови пациентов с ОР на различных сроках существования: по оси Y — уровень интерлейкина в пг/мл. 1, 2, 3 — ОР сроком до 4 суток, 5–10 суток, 11–21 суток соответственно. KW-H — H-критерий Краскела – Уоллиса. Представлена значимость различий по уровням интерлейкинов между подгруппами 1, 2, 3  
Figure 1. Levels of interleukins in the blood serum of patients with acute wound at different periods of existence: on the Y axis — the level of interleukin in pg/ml. 1, 2, 3 — acute wound for up to 4 days, 5-10 days, 11-21 days, respectively. KW-H — H Kraskel-Wallis criterion. The significance of differences in interleukin levels between subgroups 1, 2, 3 is presented

Степень увеличения ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 определялась наличием в ОР клинических признаков воспаления и присутствием микроорганизмов и была максимальной на сроках 11–21 сутки. Различия по уровню ИЛ-1β наблюдались только в подгруппах пациентов с ОР, имеющих признаки раневой инфекции (таблица 2).

Из ОР сроком 5–10 суток (n = 6), не имеющих клинических признаков воспаления, выделялись

монокультуры коагулазонегативных стафилококков *S. haemolyticus* (n = 2), *E. faecalis* (n = 4). В ОР сроком 11–21 сутки (n = 10), кроме вышеперечисленных бактерий, обнаруживались монокультуры *Enterobacter cloacae* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1), а также ассоциации (n = 4), представленные *S. aureus*, *E. faecalis*, *Escherichia coli*. Воспалительный статус (боль, отек мягких тканей, гиперемия, локальная гипертермия) ОР

сроком 5–10 суток сопровождался выделением из раневого отделяемого монокультур *S. aureus* (n = 3), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1), *Acinetobacter baumannii* (n = 1), ассоциаций (n = 5) — *S. aureus*, *E. faecalis* и энтеробактерии (*E. cloacae*, *E. coli*). В ОР 11–21 суток на фоне

клинических признаков воспаления (n = 15) обнаруживались монокультуры *S. aureus* (n = 3), *A. baumannii* (n = 2), *P. aeruginosa* (n = 3), а также ассоциации (n = 7), представленные *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis*.

Таблица 2. Значения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ОР сроком 5–21 сутки в зависимости от клинико-микробиологических характеристик

Table 2. Values of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8 in the blood serum of patients with acute wounds for a period of 5–21 days, depending on clinical and microbiological characteristics

ИЛ, пг/мл	ОР сроком 5–10 суток			ОР сроком 11–21 сутки		
	В–МО– (n = 10)	В–МО+ (n = 6)	В+МО+ (n = 10)	В–МО– (n = 10)	В–МО+ (n = 10)	В+МО+ (n = 15)
	Me (25 %; 75 %)					
ИЛ-1 $\beta$	6,91 (5,33; 8,5)	10,13 (8,60; 11,15)	8,28 <sup>3</sup> (6,91; 11,54)	5,81 (4,74; 8,01)	8,12 (6,43; 8,86)	12,11 <sup>3</sup> (10,15; 14,13)
ИЛ-2	2,12 (1,41; 3,30)	7,26 <sup>2</sup> (5,50; 8,70)	2,83 <sup>3</sup> (1,41; 6,14)	2,23 (1,41; 2,83)	3,42 <sup>2</sup> (2,36; 5,43)	10,50 <sup>3</sup> (8,80; 13,78)
ИЛ-6	5,55 (3,90; 8,64)	2,71 <sup>2</sup> (2,18; 3,40)	20,17 <sup>3</sup> (14,79; 24,45)	4,93 (2,80; 6,77)	5,16 <sup>2</sup> (3,90; 6,17)	47,62 <sup>3</sup> (20,86; 64,77)
ИЛ-8	3,23 <sup>1</sup> (3,07; 3,43)	8,29 <sup>2</sup> (7,60; 8,80)	18,27 <sup>3</sup> (16,25; 19,05)	7,73 <sup>1</sup> (7,11; 9,07)	14,63 <sup>2</sup> (12,59; 16,67)	24,35 <sup>3</sup> (22,70; 26,75)

Примечание. В–МО–: обозначение при отсутствии в ранах клинических признаков воспаления и микроорганизмов; В–МО+: обозначение при отсутствии в ранах клинических признаков воспаления, из раневого отделяемого выделены микроорганизмы; В+МО+: в ранах присутствуют клинические признаки воспаления и выделяются микроорганизмы.<sup>1,2,3</sup> — представлены значимые различия, полученные при расчете критерия Манна – Уитни, при сравнении результатов в соответствующих подгруппах (В–МО–, В–МО+, В+МО+) между ОР сроком 5–10 суток и 11–21 сутки.

Клинико-микробиологические характеристики ХР также определяли различную степень увеличения ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов. Переход от стадии колонизации к критической колонизации и инфекции сопровождался значимым повышением уровней интерлейкинов. В свою очередь, при отрицательных результатах посева раневого отделяемого (микроорганизмы не высевались, в том числе из среды обогащения) уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 были минимальными среди всех пациентов с ХР. Значения ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с ХР на различных стадиях инфекционного процесса были практически одинаковыми (рисунок 2).

Среди микроорганизмов, колонизирующих ХР, обнаруживались монокультуры *S. aureus* (n = 10), *E. faecalis* (n = 4), *Proteus mirabilis* (n = 4); ассоциации (n = 22), образованные коагулазонегативными стафилококками, *E. faecalis*, *S. aureus*, энтеробактериями (*K. planticola*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *P. mirabilis*) и неферментирующими бактериями (*P. putida*, *P. fluorescens*, *A. iwoffii*). Микробный состав критически колонизированных (n = 40) и инфицированных (n = 20) ХР был схожим и характеризовался вы-

делением монокультур *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и ассоциаций, представленных вышеуказанными бактериями и коагулазонегативными стафилококками, *E. faecalis*, *P. mirabilis*.

## Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали связь изменений уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8) с клинико-микробиологическими характеристиками ран пациентов — длительностью существования, наличием воспалительного статуса, выделением из раневого отделяемого микроорганизмов. Выделение из раневого отделяемого потенциальных патогенов — *S. aureus* на минимальных сроках существования раневого процесса (до 4 суток) может считаться признаком контаминации в случаях отсутствия системного повышения интерлейкинов в сыворотке крови пациентов, не превышающего 10 пг/мл. Обращает на себя внимание уровень ИЛ-8, который увеличивался на более поздних сроках существования ОР (11–21 сутки), с достижением максимальных значений 24,35 пг/мл (22,70; 26,75) при выделении

из ран микроорганизмов и присутствия воспалительного статуса. Повышенный уровень ИЛ-8 является признаком развивающегося дисбаланса цитокинов и пролонгации воспалительной фазы раневого процесса в условиях инфекции. Данные изменения представляют собой важнейшие патогенетические механизмы нарушения пролиферативной фазы заживления и формирования хронической раны [3, 10]. Высокий уровень ИЛ-

8, составляющий 38,16 пг/мл (33,31; 42,11), обнаруживался при ХР сроком более 22 суток, из которых не высевались микроорганизмы. Развитие раневого инфекционного процесса сопровождалось дальнейшим повышением уровня ИЛ-8, который при колонизации ХР микроорганизмами составлял 56,36 пг/мл (49,18; 65,27), а при раневой инфекции — 99,45 пг/мл (81,00; 123,42).

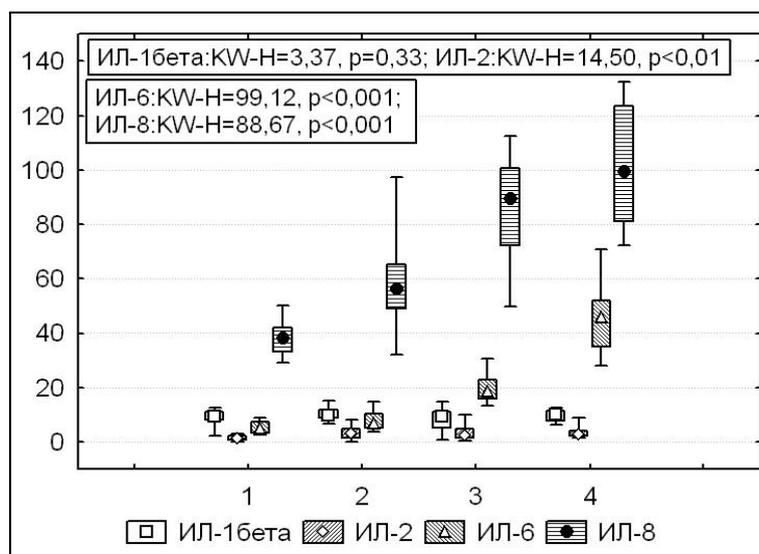


Рисунок 2. Уровни интерлейкинов в крови пациентов с ХР на различных стадиях инфекционного процесса: по оси Y — уровень интерлейкина в пг/мл. 1 — подгруппа пациентов с ХР, не имеющих клинических признаков воспаления и отрицательным результатом посева раневого отделяемого; 2, 3, 4 — подгруппы пациентов с колонизованными, критически колонизованными и инфицированными ХР соответственно. KW-H — H-критерий Краскела – Уоллиса.

Представлена значимость различий по уровням интерлейкинов между подгруппами 1, 2, 3, 4

Figure 2. Levels of interleukins in the blood of the patients with chronic wounds at various stages of the infectious process: the Y axis is the level of interleukin in pg/ml. 1 - a subgroup of patients with chronic wound who have no clinical signs of inflammation and a negative result of sowing wound discharge; 2, 3, 4 are subgroups of patients with colonized, critically colonized and infected chronic wound respectively. KW-H — H - Kraskel–Wallis criterion. The significance of differences in interleukin levels between subgroups 1, 2, 3, 4 is presented

Интерлейкин-8 является одним из важных провоспалительных цитокинов, обладает мощной хемоаттрактивной активностью в отношении нейтрофилов. ИЛ-8 выделяется в ответ на инфекционные агенты, привлекает в очаг воспаления нейтрофилы и способствует их активации [11].

Дисбаланс в системе цитокинов и связь гиперпродукции ИЛ-8 с переходом острого воспаления в затяжное и хроническое течение выявлено при заболеваниях верхних дыхательных путей [12], прогрессировании хронического воспалительного процесса и развитии необратимой обструкции бронхов при хронической обструктивной болезни легких [13]. Хронически повышенная экспрессия ИЛ-8 характерна для длительно незаживающих ран на фоне системных аутоиммунных и метаболических заболеваний [3]. В пре-

дыдущих исследованиях нами были выявлены морфологические признаки различной степени активности воспаления и нарушений пролиферации у анализируемых пациентов с ХР, а результаты иммуногистохимического исследования позволили определить в биоптатах ХР более высокое количество нейтрофилов (CD15+) [8, 14]. Это дополнительно подтверждает предположение, что сохранение повышенного уровня ИЛ-8 может быть дополнительным критерием пролонгации воспаления и формирования хронической раны.

Интерлейкин-6 — многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезируется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, а также фибробластами, кератиноцитами и эндотелиальными клетками. Интерлейкин-6 является ключевым медиатором воспаления и репаративного про-

цесса, рассматривается в качестве лабораторного маркера инфекции [11, 15, 16]. Существенное повышение уровня ИЛ-6 наблюдалось только в случаях активного протекания раневого инфекционного процесса. В группе пациентов с ОР степень повышения ИЛ-6 зависела от длительности существования раны. У пациентов с ХР уровень ИЛ-6 увеличивался при переходе от стадии критической колонизации к стадии инфекции, составляя 18,79 пг/мл (15,71; 23,01) и 51,65 пг/мл (35,19; 51,95) соответственно. В сыворотке крови пациентов с ОР и ХР, не проявляющих клинических признаков воспаления, уровень ИЛ-6 не превышал нормальных значений (10 пг/мл), что позволяет использовать этот цитокин в качестве маркера прогрессирования инфекционного процесса у пациентов с ранами.

Интерлейкин-2 — ключевой цитокин, регулирующий иммунный ответ на чужеродные агенты, продуцируется активированными Т-лимфоцитами. Клетками-мишенями являются Т- и В-лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги и макрофагоподобные клетки, которые ИЛ-2 стимулирует к пролиферации и дифференцировке. Интерлейкин-1 $\beta$ , наряду с другими провоспалительными цитокинами, активно экспрессируется в коже при повреждении, его сигнальный путь

связан с активацией каскада, характерного для Toll-подобных рецепторов врожденного иммунитета. Отмечают, что продукция ИЛ-1 $\beta$  важна для предотвращения развития раневой инфекции [4]. На различных сроках существования ОР в крови пациентов отсутствовали существенные изменения со стороны ИЛ-1 $\beta$ ; у пациентов с ХР уровень ИЛ-1 $\beta$  не изменялся в зависимости от стадии инфекционного процесса. В то же время более низкие значения ИЛ-2 у пациентов с ХР (таблица 1) может являться проявлением дисбаланса в уровнях провоспалительных цитокинов, характерного для длительно незаживающих ран.

## Заключение

Изменения уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови пациентов с ранами определяются длительностью существования раневого процесса, наличием клинических признаков воспаления и присутствием в ране микроорганизмов. Учитывая выявленные различия в подгруппах пациентов с ранами, уровни интерлейкинов могут рассматриваться в качестве перспективных лабораторных маркеров, отражающих системные изменения в организме пациента в условиях раневого инфекционного процесса.

## Список литературы / References

1. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835–870. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>
2. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules.* 2021;11:700. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11050700>
3. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci.* 2016;17:2085. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
4. Носенко М.А., Амбарян С.Г., Друцкая М.С. Провоспалительные цитокины и заживление кожных ран у мышей. *Молекулярная биология.* 2019;53(5):741–754. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050136>
5. Nosenko MA, Ambaryan SG, Drutskaia MS. Proinflammatory cytokines in skin wound healing in mice. *Molecular Biology.* 2019;53(5):741–754. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050136>
6. Максимова Н.В., Люндуп А.В., Любимов Р.О., Мельниченко Г.А., Николенко В.Н. Патологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* 2014;69(11-12):110–117. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192>
7. Maksimova NV, Lyundup AV, Lyubimov RO, Melnichenko GA, Nikolenko VN. Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;69(11-12):110–117. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192>
8. Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Славников И.А., Мартинков В.Н., Рожко А.В., Дундаров З.А. Метод количественного определения микробиоты раневого отделяемого и оценки ее этиологической значимости (инструкция по применению). Министерство здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2022 № 013-0422. [дата обращения 2023 июль 24]. Режим доступа: <https://www.rcrm.by/upload/iblock/70a/8an6pqp7tf37ychwl9fiary57yqb3zm.pdf>
9. Ярец Ю.И., Славников И.А., Шibaева Н.Н., Рожко А.В., Дундаров З.А. Метод морфологической оценки состояния раневого процесса (инструкция по применению). Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16.03.2018 № 018-0218. [дата обращения 2023 июль 24]. Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=2466>
10. Yarets Yul, Slavnikov IA, Shibaeva NN, Rozhko AV, Dundarov ZA. Method of morphological assessment of the state of the wound process (instruction for use). Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 16.03.2018 № 018-0218. [date of access 2023 July 24]. Available from: <http://med.by/methods/book.php?book=2466> (In Russ.).
11. Ярец ЮИ, Славников ИА, Дундаров ЗА. Колонизированные, критически колонизированные и инфицированные раны: дифференциация с использованием клинико-микробиологических и морфологических методов исследования. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(2):63–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-08>
12. Yarets Yul, Slavnikov IA, Dundarov ZA. Colonized, critically colonized and infected wounds: differentiation using clinical and microbiological and morphological methods of investigation. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(2):63–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-08> (In Russ.).

9. International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International. 2016. [date of access 2023 July 24]. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/iwii-wound-infection-clinical-practice>

10. Costantini E, Aielli L, Serra F, De Dominicis L, Falasca K, Di Giovanni P, Reale M. Evaluation of cell migration and cytokines expression changes under the radiofrequency electromagnetic field on wound healing in vitro model. *Int J Mol Sci*. 2022;23:2205. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23042205>

11. MacLeod AS, Mansbridge JN. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Advances in wound care*. 2016;5(2):65-78.

DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0608>

12. Безрукова Е.В., Симбирцев А.С., Кондратьева Е.В., Калашникова ОВ. Изучение уровня цитокинов в носовом секрете больных различными формами риносинусита. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(2):63-67. [дата обращения 2023 июль 24]. Режим доступа: <https://cytokines.ru/2012/2/Contents.php>

Bezrukova EV, Simbirtsev AS, Kondratieva EV, Kalashnikova OV. The study of the levels of cytokines in nasal secretions of patients with various forms of rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012;11(2):63-67. [date of access 2023 July 24]. Available from: <https://cytokines.ru/2012/2/Contents.php> (In Russ.).

13. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):89-98.

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98>

Trushina EYu, Kostina EM, Molotilov BA, Tipikin VA, Baranova NI. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Immunology*. 2019;21(1):89-98.

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98> (In Russ.).

14. Ярец Ю.И., Жандаров М.Ю. Особенности локального иммунного ответа в условиях инфекционного процесса острой и хронической раны: результаты иммуногистохимических исследований факторов клеточного иммунитета. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2023;12(2):253-266.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.010>

Yarets Yul, Zhandarov MY. Features of the local immune response in the infectious process of acute and chronic wounds: results of immunohistochemical studies of cellular immunity factors. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2023;12(2):253-266.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.010> (In Russ.).

15. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8:101.

DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101>

16. Рябкова Н.Л., Везикова Н.Н. Эволюция лабораторных маркеров системных бактериальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2017;(11):105-110.

DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178911105-110>

Ryabkova NL, Vezikova NN. Evolution of laboratory markers for systemic bacterial infections. *Therapeutic archive*. 2017;(11):105-110.

DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178911105-110> (In Russ.).

## Информация об авторе / Information about the author

**Ярец Юлия Игоревна**, к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

e-mail: [artyut@mail.ru](mailto:artyut@mail.ru)

**Yuliya I. Yarets**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

e-mail: [artyut@mail.ru](mailto:artyut@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Ярец Юлия Игоревна**

e-mail: [artyut@mail.ru](mailto:artyut@mail.ru)

**Yuliya I. Yarets**

e-mail: [artyut@mail.ru](mailto:artyut@mail.ru)

Поступила в редакцию / Received 24.07.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 29.08.2023

Принята к публикации / Revised 22.11.2023