



Article

Иммунологические особенности течения длительно незаживающих ран и их иммунокоррекция

Т.У. Арипова ¹ , Б.Я. Умаров ^{*2} , Б.З. Хамдамов ³

¹ Директор, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, 100060, Узбекистан

² Директор, Национальный Детский Медицинский Центр, Ташкент, 100207, Узбекистан

³ Кафедра факультетской и госпитальной хирургии, Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, 200118, Узбекистан

t.aripova@immuno.uz (Т.А.), bakhtiyorumarov@mail.ru (Б.У.), dr.hamdamov@mail.ru (Б.Х.)

* Correspondence: bakhtiyorumarov@mail.ru (Б.У.)

Аннотация:

Цель. Изучить иммунологические особенности течения длительно незаживающих ран (ДНЗР), определить роль иммунологических параметров в развитии генерализации воспалительного процесса и оценить эффективность традиционной иммунокоррекции.

Материалы и методы. Проведен анализ 84 пациентов с ДНЗР. Оценены клинические проявления, уровни CD20+, CD23+ лимфоцитов, цитокинов (IL-1, TNF- α , TGF- β), иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), а также показатели гуморального и клеточного иммунитета. Исследования проводились на 1, 7, 14 и 28 сутки лечения.

Результаты. У пациентов с генерализованной формой воспаления выявлено значительное повышение CD20+ и CD23+ клеток, что свидетельствует о напряженности В-клеточного звена иммунитета. Отмечен иммунодефицит Т-лимфоцитов и нарушение иммунорегуляторного индекса. Иммунокорректирующая терапия не обеспечивала полного восстановления иммунного статуса, что способствовало хронизации процесса.

Заключение. ДНЗР характеризуются выраженной дисфункцией иммунной системы. Отсутствие полноценной иммунокоррекции может приводить к хроническому сепсису. Необходимы новые подходы к терапии с учетом иммунологических нарушений.

Ключевые слова: Хронические незаживающие раны, иммунная система, иммунокоррекция, CD20+ клетки, CD23+ клетки, хроническое воспаление, иммунодефицит, хронический сепсис, цитокины, регенерация тканей.

Цитирование: Т.У. Арипова, Б.Я. Умаров, Б.З. Хамдамов. Вестник национального детского медицинского центра. 2024, 4, 3.

Полученный: 10.06.2024

Исправленный: 18.06.2024

Принято: 25.07.2024

Опубликованный: 30.07.2024

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Immunological features of the course of chronic non-healing Wounds and their immunocorrection

Tamara U.Aripova ¹ , Bakhtiyorjon Y.Umarov ^{*2} , Bakhtiyor Z.Khamdamov ³

¹ Director, Institute of Immunology and Human Genomics Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100060, Uzbekistan

² Director, National Children's Medical Center, Tashkent, 100207, Uzbekistan

³ Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, 200118, Uzbekistan

t.aripova@immuno.uz (Т.А.), bakhtiyorumarov@mail.ru (Б.У.), dr.hamdamov@mail.ru (Б.Х.)

Abstract:

Background. To study the immunological features of chronic non-healing wounds (CNHW), determine the role of immunological parameters in the development of systemic inflammation, and evaluate the effectiveness of traditional immunocorrection.

Materials and methods. An analysis was conducted on 84 patients with CNHW. Clinical manifestations, levels of CD20+ and CD23+ lymphocytes, cytokines (IL-1, TNF- α , TGF- β),

immunoglobulins (IgA, IgM, IgG), as well as indicators of humoral and cellular immunity were assessed. The studies were carried out on days 1, 7, 14, and 28 of treatment.

Results. Patients with systemic inflammation showed a significant increase in CD20+ and CD23+ cells, indicating a heightened B-cell immune response. T-lymphocyte deficiency and dysregulation of the immune regulatory index were observed. Immunocorrective therapy did not fully restore immune status, contributing to the chronicity of the process.

Conclusion. CNHW are characterized by significant immune system dysfunction. The lack of adequate immunocorrection may lead to chronic sepsis. New therapeutic approaches considering immunological disturbances are necessary.

Keywords: Chronic non-healing wounds, immune system, immunocorrection, CD20+ cells, CD23+ cells, chronic inflammation, immunodeficiency, chronic sepsis, cytokines, tissue regeneration.

Введение

На сегодняшний день изучены иммунологические аспекты определенных нозологических форм хронических ран с затяжным периодом заживления, в частности при синдроме диабетической стопы. Наравне с этим имеются сведения относительно длительно незаживающих ран (ДНЗР) у больных с сопутствующими заболеваниями в виде сосудистых заболеваний (как с поражением артерий, так и с поражением вен), ожирения и ВИЧ-инфицирования [1,3,5,19,20]. Были сделаны заключения о прямом влиянии вышеуказанных сопутствующих заболеваний на все этапы регенерации ран. Так, по данным М. Bagheri и его соавт [12] ДНЗР у больных сахарным диабетом связаны с высокопровоспалительным профилем, вызванным чрезмерной экспрессией воспалительных цитокинов, таких как $\text{TNF-}\alpha$, и снижением продукции медиаторов, способствующих заживлению, включая IL-10 и $\text{TGF-}\beta$. Как утверждают Р.М. Seraphim и соавт. [2,4,6,13] это приводит к поляризации макрофагов в сторону фенотипа M1, активации и дегрануляции CD8+ Т-клеток, что приводит к некрозу тканей.

Для ДНЗР характерным является пролонгирование последней стадии воспалительного процесса. Соответственно, цитологические исследования отпечатков ран и оценка иммунологической клеточной популяции у больных с ДНЗР позволило выявить длительное присутствие миелоидных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и моноциты [7–10,14].

Т-клетки принимают участие в поддержании провоспалительного профиля ДНЗР. Лиганд CXCR3, который находится в клетках Th1, высоко экспрессируется при хроническом воспалении. Кроме того, у пациентов с ДНЗР повышен уровень воспалительных подтипов Т-клеток, таких как Th1, Th17 и Th22 [14]. Еще известными факторами, способствующими замедлению заживления раны, являются различные цитокины и факторы роста такие как $\text{TGF-}\beta$, VEGF, EGF, интерлейкины и интерфероны [7,11,15]. Однако их дисрегуляция приводит к нарушению эпителизации и тесно связана с ДНЗР [12,13,16–18].

Таким образом, процесс полноценной регенерации ДНЗР не происходит, когда иммунная система не может продолжить нормальный процесс восстановления, что приводит к длительному присутствию нейтрофилов и провоспалительных макрофагов в поврежденной коже, что способствует воспалению, фиброзу тканей и плохой васкуляризации. Исследования в данном направлении продолжаются, однако, на сегодняшний день требуется выяснения причин развития генерализации воспалительного процесса при применении общеизвестных методов лечения ДНЗР и определить роль изменения иммунного статуса. Это позволило бы разработать эффективные методы иммунодиагностики, а также прогнозирования и профилактики генерализации инфекции, что в конечном счете, можно добиться улучшения результатов лечения больных с ДНЗР.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужил анализ результатов обследования и лечения 84 больных с длительно незаживающими ранами (ДНЗР).

Критериями включения больных в исследование были: возраст старше 18 лет, отсутствие беременности, наличие письменного согласия пациента на проводимые исследования и наличие ДНЗР. Критериями исключения больных из исследования были: возраст моложе 18 лет, наличие беременности, отсутствие письменного согласия пациента на проводимые исследования.

Клинико-патогенетическая разновидность ДНЗР была представлена пролежнями - 29 (34,5%) больных, язвенными образованиями у больных с синдромом диабетической стопы – 28 (33,3%) пациентов и трофическими язвами вследствие осложнения хронической венозной недостаточности нижних конечностей – 27 (32,1%) больных.

Иммунологические исследования заключались в определении показателей клеточного и гуморального иммунитета в сыворотке крови и смывах из ран, которые проводились на 1, 7, 14, 28 сутки лечения больных.

Исследования местной иммунологической реакции ДНЗР включало в себя определение иммуноглобулинов G, A и M в смывах раны методом иммуноферментного анализа. Концентрацию лизоцима в смывах раны определяли нефелометрическим методом по способу Г.Д. Дорофейчука (1968). Местные иммунологические исследования проводились нами на 1, 7, 14, 28 сутки и на конечный срок лечения перед выполнением закрытия раны кожной пластикой.

Результаты

В исследуемой группе больных характер некробиотического процесса в ране был разнообразным. В общей сложности среди больных лишь в 3,6% случаев (3 больных) воспалительный процесс в ДНЗР визуально отсутствовал. Они были представлены 2 (66,7%) больными с трофическими язвами нижних конечностей и 1 (33,3%) больным с пролежнями.

У 20 (23,8%) больных воспалительный процесс в ДНЗР присутствовал, однако он протекал без наличия некроза тканей. При этом такой вариант течения воспалительного процесса в ДНЗР был представлен в 65% случаев (13 больных) с трофическими язвами нижних конечностей, в 25% случаев (5 больных) – пролежнями и в 10% случаев (2 больных) – нейротрофическими язвами синдрома диабетической стопы.

В противовес этому в 72,6% случаев рана характеризовалась не только наличием воспалительного процесса, но и некрозом тканей. Так, в 36,9% случаев (31 больной) ткани ДНЗР были подвергнуты сухому некрозу, в 11,9% случаев (10 больных) – влажному некрозу и в 23,8% случаев (20 больных) – смешанному некрозу.

Больные с наличием сухого некроза в ДНЗР в основном были представлены случаями наличия язвенно-некротических язв при синдроме диабетической стопы (15 пациентов – 48,4%) и пролежнями (10 пациентов – 32,3%). Лишь у 6 (19,4%) больных сухой некроз был отмечен в трофических язвах с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей.

Поражение ДНЗР влажным некрозом было отмечено нами среди 10 (11,9%) больных. В половине случаев (5 больных) они были представлены пролежнями, в 40% случаев (4 больных) – язвами при синдроме диабетической стопы и в 10% случаев (1 больной) – трофическими язвами венозной этиологии.

Развитие в ДНЗР влажного некроза на фоне не отторгнутого сухого некроза (смешанный некроз) было выявлено нами среди 20 (23,8%) больных, которые были представлены 8 (40%) больными с пролежнями, 7 (35%) больными с нейро-трофическими язвами синдрома диабетической стопы и 5 (25%) больными с трофическими язвами с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей.

Для графической оценки клинического состояния ДНЗР мы распределили градации характера некробиотического процесса по баллам, которые отражали не только степень поражения тканей, но и протяженность этапов развития самого патологического процесса. Так, 0 баллов мы установили на все случаи отсутствия воспалительного процесса и некроза в ДНЗР; 1 балл – при наличии лишь воспалительного процесса без некроза тканей; 2 балла – при наличии воспалительного процесса и сухого некроза тканей в ДНЗР; 3 балла – при наличии воспалительного процесса и влажного некроза тканей в ДНЗР; 4 балла – при наличии сухого и влажного некроза на фоне воспалительного процесса в ДНЗР.

Среди больных с пролежнями преобладали случаи (34,5%) ДНЗР с наличием сухого некроза, а в меньшей степени (3,4%) были случаи с отсутствием воспалительного процесса в ране. Подобного характера изменений нами было выявлено и среди больных с нейротрофическими язвами синдрома диабетической стопы, где больше половины случаев (53,6%) у больных ДНЗР протекала на фоне воспалительного процесса с наличием сухого некроза тканей. При этом случаев с отсутствием какого-либо воспалительного явления среди больных с данным видом ДНЗР нами не отмечено.

Среди больных с трофическими язвами нижних конечностей вследствие осложнения хронической венозной недостаточности преобладали (48,1%) случаи течения воспалительного процесса без некроза тканей, а меньше всего (3,7%) – воспалительный процесс протекал на фоне влажного некроза тканей ДНЗР.

Плотная и красная грануляционная ткань была выявлена нами среди 16 (18,6%) больных с ДНЗР. При этом в 68,8% случаев экссудат носил серозный характер, в 18,8% случаев – серозно-геморрагический, а в 12,5% случаев – геморрагический характер. В то же время, у 21 (24,4%) больных мы диагностировали наличие хрупкой и бледной грануляционной ткани, которая в 19% случаев имела серозный экссудат, в 47,6% случаев – серозно-геморрагический, по 14,3% случаев – геморрагический и серозно-гнойный, а у 1 (4,8%) больного хрупкая и бледная грануляционная ткань имела гнойный экссудат.

Фиброзная ткань покрывала ДНЗР у 20 (23,3%) больных. Во всех случаях отмечалось выделение экссудата. У 8 (40%) больных экссудат носил геморрагический характер, а у 4 (20%) больных – серозно-геморрагический. По 3 случая (по 15%) приходились на наличие серозно-гнойного и гнойного экссудата и только у 2 (10%) больных раневое отделяемое носило серозный характер.

Фиброзная пленка покрывала ДНЗР у 14 (16,3%) больных, а у 15 (17,4%) больных поверхность раны была покрыта струпом. И в том, и в другом случае, отделяемое из раны было либо серозно-гнойного (42,9%), либо гнойного (46,7%) характера.

Тип ткани в ложе ДНЗР клинически проявлялись наличием грануляционной ткани покрытая фибриновым струпом или пленкой и тесно была связана с характером раневого экссудата. Как показали наши исследования, при наличии плотной и красной грануляционной ткани, отделяемое из раны имело скудный серозный характер без запаха, водянистой консистенции, прозрачного цвета с желтым оттенком.

При наличии хрупкой и бледной грануляционной ткани, как показали наши исследования, характер раневого экссудата в основном был водянистым, серозно-геморрагическим, без запаха, скудным, от розового до светло-красного цвета.

В тех случаях, когда поверхность ДНЗР была покрыта фиброзной тканью, характер раневого экссудата носил геморрагический характер (консистенции крови) с умеренным образованием и без запаха. В отличие от нее фиброзная пленка в основном характеризовалась наличием серозно-гнойного, водянистого, в умеренном количестве отделяемым. Покрытие раны струпом приводило к образованию и продукции гнойного экссудата, который зачастую имело густую консистенцию, от белого до зеленого цвета и имела неприятный запах.

Проведенные общие клинические лабораторные анализы крови не выявили достоверных различий между больными с ДНЗР в зависимости от этиологической причины его развития. Исключение составили биохимические показатели пациентов с язвенно-некротическим поражением синдрома диабетической стопы, что было связано с особенностями основного заболевания.

Исследование микробной обсемененности раны у больных с ДНЗР выявила отсутствие каких-либо значимых характеристик с этиологической формой поражения (пролежни, синдром диабетической стопы или трофические язвы голени). При этом суммарное содержание аэробных микроорганизмов в ДНЗР приравнивалось 106-107 КОЕ/мл (в среднем $6,5 \pm 0,08$ lg КОЕ/мл). Основными представителями идентифицированных микроорганизмов были факультативные кокки, энтеробактерии, синегнойная палочка и другие ассоциации. Наиболее часто высевались стафилококки (25,6%), представители протеев (16,5%), синегнойная палочка (15,5%) и энтеробактерии (12,2%). Кишечная палочка высевалась в небольшом количестве и составляла лишь 6-7%.

Среди анаэробных возбудителей в большей степени высевались *B.melaninogenicus* ($22,0 \pm 0,8$ lg КОЕ/мл), *B. Fragilis* ($17,0 \pm 0,4$ lg КОЕ/мл), *F. nucleatum* ($10,0 \pm 0,2$ lg КОЕ/мл), *Peptostreptococcus* ($9,0 \pm 0,31$ lg КОЕ/мл), *Peptococcus* ($8,0 \pm 0,2$ lg КОЕ/мл) и *Eubacterium* ($3,0 \pm 0,1$ lg КОЕ/мл).

При оценке степени генерализации инфекции было выявлено, что признаки SIRS были отмечены не у всех больных.

Так, в 33,3% случаев (28 больных) вообще не имели какие либо общие признаки свидетельствующие о генерализации инфекции. Среди них основную часть составили больные с трофическими язвами венозной этиологии (46,4%). В остальных случаях дисперсия частоты регистрации количества больных без признаков синдрома системной воспалительной реакции оказалось почти идентичным между больными с пролежнями (28,6%) и больными с синдромом диабетической стопы (25%).

По одному клиническому или лабораторному признаку SIRS имели 28 (33,3%) больных. Среди них преобладали больные с синдромом диабетической стопы (39,3%) и с пролежнями (32,1%). Больные с трофическими язвами венозной этиологии оказались всего 28,6%.

Наиболее чаще нами были отмечены такие признаки как тахикардия (35,7% случаев) и общая гипертермия/гипотермия (28,6% случаев). У 7 (25%) больных был отмечен лейкоцитоз, а 3 (10,7%) пациентов еще и одышка в покое. Лейкоцитоз в больше половине случаев (57,1%) был отмечен нами среди больных с нейротрофическими язвами синдрома диабетической стопы. Подобная тенденция была отмечена и в дисперсии такого клинического признака как тахикардия (50%). Что касается частоты проявления одышки и гипертермии/гипотермии – то в данной категории дисперсии преобладали больными с пролежнями (66,7% и 50% соответственно).

SIRS в виде двух клинико-лабораторных признака диагностирован среди 11 (13,1%) больных. Они распределились равномерно (по 5 больных) между больными с нейротрофическими язвами вследствие наличия синдрома диабетической стопы и трофическими язвами посттромбофлебитического синдрома (по 45,5% соответственно). Среди больных с пролежнями таковых оказалось всего 1 клинический случай (9,1%).

Наиболее часто регистрировались такие клинико-лабораторные признаки как лейкоцитоз/лейкопения (40,9%) и тахикардия (31,8%). Гипертермия/гипотермия была диагностирована в 18,2% случаев, а одышка – в 9,1% случаев.

Среди больных с лейкоцитозом преобладали пациенты с трофическими язвами вследствие венозной недостаточности нижних конечностей (55,6%) и с нейротрофическими язвами синдрома диабетической стопы (33,3%). При этом тахикардия была распределена между больными этих этиологических категорий в равной степени (по 42,9% соответственно). Такое же разброс оказался по отношению к гипертермии/гипотермии (по 50% соответственно).

Что касается больных с пролежнями, то следует отметить что у 1 больного были отмечены 2 клинико-лабораторных признака SIRS в виде лейкоцитоза и тахикардии.

По 3 клинико-лабораторных признака SIRS нами было выявлено среди 14 (16,7%) больных с ДНЗР. Больше половины (64,3%) из них были представлены больными с пролежнями. В 28,6% случаев (4 больных) – это были больными с нейротрофическими язвами стопы на фоне сахарного диабета и в 7,1% случаев (1 больной) – трофическими язвами вследствие наличия хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Дисперсионный анализ клинико-лабораторных признаков в основном проявлялся комбинацией гипертермии/гипотермии (33,3%) и тахикардии (31%) с наличием лейкоцитоза/лейкопении (26,2%) или одышкой (9,5%). Они в основном были диагностированы среди больных с пролежнями. Так, например, лейкоцитоз/лейкопения среди больных с ДНЗР в 72,7% случаев был отмечен среди больных пролежнями. Такой расклад был отмечен нами и по отношению к наличию одышки (50%), гипертермии/гипотермии (64,3%) и тахикардии (53,8%), что по видимому было обусловлено изначально комбинированным поражением мягких тканей.

Лишь у 3 (3,6%) больных с ДНЗР нами были выявлены по четыре клинико-лабораторных признака SIRS, которые были среди больных с пролежнями (2 больных) и синдромом диабетической стопы (1 больной).

Таким образом, анализ распределения больных в зависимости от количества клинико-лабораторных признаков SIRS, исходя из критериев постановки диагноза, позволил нам выявить наличие генерализации инфекции у 28 (33,3%) больных. При этом среди больных с пролежнями и с нейротрофическими язвами синдрома диабетической стопы их оказалось больше всего (41,4% и 36,7% соответственно). Это позволяет нам, с целью решения поставленной задачи, разделить больных контрольной группы на две подгруппы, в зависимости от характера течения воспалительного процесса: первую подгруппу составили 56 (66,7%) пациентов у которых были

отмечены до 1 клинико-лабораторных признака SIRS или они отсутствовали так каково; вторую подгруппу составили 28 (33,3%) больных, у которых были отмечены от 2 и более признаков SIRS на фоне ДНЗР. Зачастую генерализация инфекции проявлялась в виде хронического сепсиса с органной дисфункцией, которая могла протекать под маской патологии пораженного органа.

При сравнительной оценке характера изменения основных параметров клеточного и гуморального иммунитета, все больные контрольной группы были разделены нами на две когорты (подгруппы): первая подгруппа - 56 (66,7%) больных, у которых ДНЗР протекали без генерализации инфекции, и вторая подгруппа – 28 (33,3%) больных, у которых ДНЗР осложнились генерализацией инфекцией.

В среднем количество лейкоцитов в крови больных с ДНЗР колебалось в пределах верхних границ референсных значений и умеренного лейкоцитоза на протяжении всего раннего периода (1-7 сутки) проведенного лечения что было связано с наличием воспалительного процесса. На этом фоне было выявлено нами также повышение абсолютного (до $2355,5 \pm 122,35$ мкл) и снижение относительного количества лимфоцитов (до $25,82 \pm 1,3$ %) у больных с ДНЗР на момент обращения в клинику, что может свидетельствовать о снижении резистентности организма.

Исходное среднее значение лейкоцитов составляло $9,25 \pm 1,34 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$ по сравнению с референсными значениями) с доверительным интервалом в пределах от $7,92 \times 10^9/\text{л}$ до $10,59 \times 10^9/\text{л}$, а на 7-сутки проведенного лечения нами отмечен рост количества лейкоцитов в крови до $9,66 \pm 0,84 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$ по сравнению с референсными значениями). Начиная с 14-суток проведенного традиционного лечения ДНЗР отмечалось уменьшение лейкоцитов в крови до $9,03 \pm 0,65 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$ по сравнению с референсными значениями), а на 28-сутки данное значение уже колебалось в пределах референсных значений ($6,9 \pm 0,62 \times 10^9/\text{л}$).

По отношению к лимфоцитам крови следует отметить, что абсолютное их число в динамике проведенного традиционного лечения больным с ДНЗР изменялось волнообразно, снижаясь на 7-сутки до $2310,85 \pm 114,45$ мкл, с последующим резким повышением на 14-сутки лечения до $2713,35 \pm 60,15$ мкл. Что касается относительного числа лимфоцитов в крови, нами выявлен рост данного показателя на всем протяжении проведенного исследования, который достигал своего максимального значения на 28-сутки ($31,595 \pm 0,67$ %).

Дисперсия динамики изменения количества лейкоцитов в крови между больными первой и второй подгрупп выявило наличие лейкоцитоза у больных с генерализацией хирургической инфекции с нормализацией уровня лишь на 28-сутки проведенного лечения. Достоверные повышения абсолютного значения и низкие показатели относительного значения лимфоцитов в крови были характерны для больных с осложненной формой ДНЗР.

Изучение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, несущих на своей поверхности дифференцирующих маркеров CD3+ (Т-лимфоциты) показали, что они изменились разнонаправленно по отношению к референсным значениям. Если относительное количество CD3+-клеток в 1,2 раза достоверно снижаются до $50,51 \pm 1,25$ % по отношению к референсным значениям ($p < 0,05$), то абсолютное количество этих клеток были достоверно повышенными до $1271,5 \pm 36,5$ мкл по отношению к референсным значениям в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Рост относительного значения CD3+-клеток среди больных первой подгруппы в динамике проведенного лечения отличался прогрессирующим снижением абсолютного количества клеток. Что касается относительных значений CD3+-клеток среди больных второй подгруппы в динамике проведенного лечения среди больных второй подгруппы, нами было отмечено прогрессивный их рост. Однако относительно абсолютных значений динамика изменений количества CD3+-клеток среди больных второй подгруппы в динамике проведенного лечения имела волнообразный характер, с пиком максимального значения на 14-сутки исследования.

Необходимо отметить, что абсолютное количество иммунокомпетентных клеток лабильно, так как зависит от уровня лейкоцитов и лимфоцитов. Как видно из данных таблицы, абсолютные значения Т-лимфоцитов повышены относительно референсных значений, так как у больных наблюдается лейкоцитоз. Результаты наших исследований установлен Т-иммунодефицит у больных генерализованной формой ДНЗР.

Далее нами были изучены количественные содержания основные субпопуляции Т-лимфоцитов - Т-хелперы/индукторы (CD4+-клетки) и Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты (CD8+-клетки).

Как известно, именно эти клетки подвергаются дифференциации и пролиферации сразу после попадания антигена (патогенов) в организм человека. В таких ситуациях иммунокомпетентные клетки - CD4+-клетки и CD8+-клетки начинают выполнять свои функции по защите организма.

Тенденция и направленность изменений относительного и абсолютного количества этих субпопуляций были такими же, как и у CD3+-лимфоцитов, но с разной интенсивностью. Дефицит относительного количества CD4+-клеток у больных было 1,2-кратным по отношению к референсным значениям ($p < 0,05$), но дефицит CD8+-клеток было малозаметным – снижение составило в 1,1 раза ($p < 0,05$). В обоих случаях абсолютные значения, как и у CD3+-лимфоцитов, были достоверно выше референсных значений ($p < 0,05$). На этом фоне иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) также был достоверно снижен у больных по отношению к норме ($p < 0,05$).

Таким образом, сравнительное изучение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+-клетки) и их регуляторных субпопуляций - Т-хелперов/индукторов (CD4+-клеток) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+-клетки) показали, что у больных с ДНЗР параметры изменились с одинаковой тенденцией и разнонаправленностью. У всех клеток абсолютные количества у больных были достоверно повышенными по отношению к референсным значениям, однако относительные показатели имели обратную тенденцию. Учитывая участие CD38+-клеток в процессе старения, сахарного диабета и воспаления, мы сочли целесообразным определение лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD38+-клеток.

Полученные результаты показали, что относительное количество CD38+-лимфоцитов, в отличие от Т-лимфоцитов и их субпопуляций, повышаются по отношению к референсным значениям ($p < 0,05$). Идентичные показатели были получены и при анализе абсолютных показателей этих лимфоцитов ($p < 0,001$). Данный факт указывает, что в отличие от Т-лимфоцитов и их субпопуляций функциональная активность CD38+-лимфоцитов усиливается, о чем свидетельствует увеличение их количества.

Если учесть, что CD38+-лимфоциты участвуют в процесс старения, сахарного диабета и воспаления, связанные с изученными нами больными с ДНЗР, то для изучения иммунного статуса рекомендуется включить данный параметр (CD38+-клеток) как дополнительный, высокоинформативный критерий иммунодиагностики генерализации инфекции (лица пожилого и старческого возраста).

Пиковый рост CD38+-клеток в крови был отмечен нами на 14-сутки проводимого лечения ДНЗР (до $559,35 \pm 33,55$ мкл), а в дальнейшем идет спад до $427,45 \pm 24,85$ мкл, который достигал исходных значений ($424,3 \pm 20,15$ мкл). Такой характер изменений был отмечен нами как среди больных первой подгруппы, так и второй. Между тем, у больных в случаи развития генерализации инфекции количество CD38+-клеток в крови было выше на всем протяжении проведенного исследования ($p < 0,05$).

Что касается динамики изменения относительной величины CD38+-клеток в крови то относительно стабильный уровень их на 1-7-сутки проводимого лечения ($18,14 \pm 0,81\%$ и $18,06 \pm 0,77\%$ соответственно), в последующие сроки отмечался рост данной значения до $18,91 \pm 1,07\%$ на 14-сутки и до $19,49 \pm 1,05\%$ на 28-сутки лечения соответственно ($p < 0,05$). Такая картина изменения относительного количества CD38+-клеток в крови было отмечено по отношению к больным с ДНЗР, осложненные генерализацией инфекцией. Так же в данной дисперсии больных относительное количество CD38+-клеток в крови было больше, чем среди больных без генерализации воспалительного процесса.

Исходное относительное число В-лимфоцитов в виде маркеров CD20+-клеток и CD23+-клеток характеризовалось более низким числом среди больных первой подгруппы.

Суммарное максимальное значение CD20+-клеток было отмечено при первичном обследовании больных с ДНЗР (до $21,11 \pm 1,150\%$), тогда CD23+-клетки увеличивались в численности на 28-сутки проводимой традиционной терапии (до $17,625 \pm 1,12\%$). Что касается абсолютно-го количества В-лимфоцитов по маркерам CD20+-клеток пик их количества, достигавших

567,2±36,35 мкл проявлялось на 14-сутки проводимого традиционного лечения за счет больных с генерализованной формой инфекции. Такие же перемены были отмечены нами и по отношению абсолютного числа CD23+-клеток (529,25±28,715 мкл) в данный срок. Их абсолютное число превалировало среди больных с генерализованной формой хирургической инфекции.

Таким образом, изучение и оценка параметров В-системы у больных с ДНЗР, осложненные хроническим сепсисом показали, что относительное и абсолютное содержание CD20+- и CD23+-клеток были достоверно повышенными у больных по сравнению к неосложненной формой течения заболевания.

Сравнительная характеристика параметров иммунной системы Т- и В-системы лимфоцитов показали, что у обследованных больных с ДНЗР, осложненные генерализацией инфекцией эти показатели изменились разнонаправленно, отмечали снижение содержания Т-системы лимфоцитов и увеличение концентрации В-системы лимфоцитов.

Это указывает на наличие дисбаланса показателей Т- и В-системы лимфоцитов, что может свидетельствовать о наличии определенной напряженности в иммунной системе больных. При этом снижение одного компонента иммунной системы организма может влиять на содержание другого компонента иммунитета, которые тесно взаимодействуют между собой.

На следующем этапе исследований был проведен анализ экспрессии некоторых активационных маркеров на поверхности лимфоцитов периферической крови, изученных у больных с ДНЗР.

Было проведено исследование особенности экспрессии маркера ранней активации лимфоцитов - CD25+-клеток, оценивали готовность клеток к апоптозу на основании определения содержания экспрессии CD95+-клеток.

Полученные результаты показали, что относительное количество лимфоцитов с маркером ранней активации (CD25+-клетки) было достоверно снижено у больных с ДНЗР, осложненные сепсисом. При этом абсолютное число данных лимфоцитов имела обратную тенденцию направленности.

Относительное значение CD95+-клеток в общей динамике проведенного лечения больных с ДНЗР лишь нарастало с 23,105±1,1% на 1-сутки и до 24,445±0,845% на 28-сутки лечения. У больных с неосложненной формой течения ДНЗР относительное значение CD95+-клеток на всем протяжении проведенного лечения была выше, чем в случае развития генерализации инфекции. Обратная картина была выявлена по отношению к абсолютному значению CD95+-клеток. Данная картина при оценке CD95+-клеток, отражала степень готовности клеток к апоптозу ($p<0,05$).

Естественные киллерные клетки (NK-клетки) содержат на своей поверхности маркер CD16+ и отвечают за обнаружение и уничтожение опухолевых клеток. В наших исследованиях было выявлено повышение относительного и абсолютного числа CD16+-клеток, что свидетельствовало о наличии напряженности в иммунной системе.

Установлено, что, как и лимфоциты с маркерами активации (CD25+ и CD95+-клетки), CD16+клетки отмечались усилением функциональной активности, то есть их содержание было достоверно повышенным при развитии генерализации инфекции ($p<0,05$).

Таким образом, изучение лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25+-клетки) и готовности клеток к апоптозу (CD95+-клетки), а также натуральных киллеров (CD16+-клеток) у больных с ДНЗР, осложненные сепсисом, показали разнонаправленное изменение в содержании этих клеток. Этот факт указывает, что все лимфоциты активизированы и иммунная система напряжена из-за патологического процесса.

Динамика изменения суммарного значения иммуноглобулинов в крови больных с ДНЗР имела схожую тенденцию и направленность изменений показателей клеточного иммунитета.

Высокие титры иммуноглобулинов были отмечены нами уже на 1-сутки проведения традиционного лечения больных с ДНЗР (14,72±0,85 г/л). Такой же уровень иммуноглобулинов был отмечен нами и через 1 неделю проведенной терапии, которое так же превышало референсные значения (14,74±0,51 г/л). Лишь только на 14 и 28-сутки проводимого лечения нами было отмечено незначительное снижение суммарного значения иммуноглобулинов до 13,94±0,26 г/л и до 13,97±0,29 г/л соответственно.

Интересную тенденцию и направленность изменений мы наблюдали при сравнительном анализе содержания IgM, IgA и IgG в сыворотке крови у обследованных больных. Наибольшему увеличению были подвержены IgM (7,59% среди больных первой подгруппы и 15,95% среди больных второй подгруппы), где отличие от референсных значений составили 2,9 раза ($p < 0,001$), а наименьшему повышению подвержены IgG, где разница больных от данных референсных значений было в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Уже на 7-сутки проведенного традиционного лечения процентное соотношение изменялось в пользу увеличения доли IgM до 12,7% (с $1,83 \pm 0,06$ г/л до $1,99 \pm 0,03$ г/л) и IgG до 66,62% (с $9,54 \pm 0,66$ г/л до $9,62 \pm 0,4$ г/л), тогда как удельный вес IgA снижался до 20,69% (с $3,35 \pm 0,13$ г/л до $3,13 \pm 0,08$ г/л). Однако уже на 14-сутки проводимого лечения картина дисперсии иммуноглобулинов по сравнению с предыдущим сроком изменялось коренным образом. Так, содержание IgM и IgA повышалось до 14,35% и до 21,17% приравняваясь $2,16 \pm 0,04$ г/л и $2,94 \pm 0,06$ г/л соответственно, тогда как концентрация IgG в крови больных с длительно незаживающими ранами снижалась до 64,49% ($8,84 \pm 0,17$ г/л). Такая тенденция в изменении концентрации иммуноглобулинов было отмечено нами и на 28-сутки лечения больных только по отношению к IgA, который продолжал превышать свой удельный вес до 23,71% ($3,34 \pm 0,1$ г/л), на фоне снижения удельного веса IgM до 14,28% ($2,12 \pm 0,05$ г/л) и IgG до 62,02% ($8,52 \pm 0,14$ г/л).

Динамика изменения IgM в крови больных с ДНЗР, стабильным повышением относительной величины среди больных первой подгруппы на всем протяжении проведенного исследования (с 7,59% на 1-сутки лечения и до 11,48% на 28-сутки лечения). Однако среди больных второй подгруппы относительная величина IgM повышалась до 18,85% на 14-сутки лечения, но на 28-сутки величина была ниже чем на 7-сутки проведения лечения, что по-видимому было связано с регрессом генерализации инфекции.

Абсолютное число IgA у больных первой подгруппы повышалось незначительно на всем протяжении исследования, тогда как у больных второй подгруппы отмечалась обратная картина динамики с достижением минимального значения на 14-сутки проведенного традиционного лечения. Максимальное превышение IgA по отношению к референсным значения до 1,2 раза было отмечено нами среди больных первой подгруппы и до 2,34 раза среди больных второй подгруппы на 28-сутки лечения.

Следует отметить, что динамика изменения относительной величины IgA была схожей с динамикой абсолютной величины данного иммуноглобулина как среди больных первой подгруппы, так и среди второй, хотя и отличалась уровнем ее продукции.

Относительно сравнительной динамики изменения абсолютного значения IgG между больными первой и второй подгрупп, то можно выделить их противоположную направленность в виде прогрессирующего снижения данного иммуноглобулина в крови среди больных первой подгруппы и повышения среди больных второй подгруппы. При этом среди больных второй подгруппы количество IgG значительно превышало уровень референсных значений, тогда как среди больных первой подгруппы таких изменений нами не отмечено. Это в свою очередь свидетельствует о более высокой чувствительности IgG у больных с генерализованной инфекцией течения ДНЗР. В относительном значении подобная динамика изменений была отмечена нами только среди больных первой подгруппы, когда процентная величина IgG снижалась с 50,36% на 1-сутки и до 65,36% на 28-сутки лечения. При этом среди больных второй подгруппы, при наличии генерализации инфекции, относительная величина IgG повышалась до 14-суток лечения с 57,13% до 60,25%, а на 28-сутки проведенного лечения она снижалась до 58,68%, что свидетельствовало о начале стабилизации дисперсионных нарушений.

Общие значения IL-1 в крови на 1-сутки проведения традиционных методов лечения превышали референсные значения в 41,5 раз ($p < 0,01$), что было отмечено как по отношению к больным первой, так и второй подгрупп (таблица 3).

В последующие сроки проведения традиционного лечения концентрация постепенно снижалась в крови с $165,2 \pm 3,3$ пг/мл на 1-сутки лечения до $158 \pm 3,4$ пг/мл на 7-сутки лечения ($p < 0,05$). Даже на 14 и 28-сутки проведения традиционных методов лечения уровень IL-1 все еще оставалось высоким по сравнению с референсными значения в 38,2 раза ($p < 0,01$) и в 19,1 раза ($p < 0,05$). И хотя уже на 28-сутки применения традиционных методов лечения уровень

IL-1 составлял $76,2 \pm 3,9$ пг/мл ($p < 0,05$), что было ниже по сравнению с 1-сутками в 2,2 раза, тем не менее, достижение нормальных значений не было.

Следует отметить, что к окончанию срока применения традиционного лечения нами была выявлена неоднозначная динамика в разнице концентрации IL-1. Так, если 1-сутки лечения у больных первой подгруппы уровень IL-1 был выше референсных значений в 29,7 раза ($p < 0,01$), то у больных второй подгруппы – в 53,5 раза ($p < 0,001$). При этом к 28-суткам проведенного традиционного лечения концентрация IL-1 в крови у больных первой подгруппы была больше референсных значений всего лишь в 3,6 раза ($p < 0,05$), то у больных второй подгруппы разница была все еще внушительная и составляла 35,8 раз ($p < 0,01$). В целом, применение традиционных способов лечения ДНЗР оказалось относительно эффективной у больных с неосложненной формой заболевания, тогда как при наличии генерализации инфекции, даже в отдаленные сроки исследования, нормализация концентрации IL-1 нами не отмечено ни в одном случае больных.

Интересными были результаты исследования TNF- α у больных с различными формами ДНЗР. Так, на 1-7 сутки проведенного традиционного лечения концентрация TNF- α оставалось на достаточно стабильном высоком уровне ($41,9 \pm 1,2$ пг/мл и $42,9 \pm 1,3$ пг/мл соответственно) что превышало референсные значения в среднем в 2,4 раза ($p < 0,05$). В последующие сроки концентрация TNF- α снижалось до $38,4 \pm 1,3$ пг/мл и до $38,3 \pm 1,2$ пг/мл соответственно, однако был выше референсных значений в среднем уже в 2,2 раза ($p < 0,05$).

При дисперсионном анализе результатов исследования TNF- α было выявлено, что у больных первой подгруппы концентрация данного цитокина уже на 14-сутки проводимого лечения достигало референсных значений. Однако у больных второй подгруппы даже на 28-сутки лечения, концентрация TNF- α в крови была выше референсных значений в 3,4 раза ($p < 0,05$).

Относительно изменения уровня TGF- β в крови больных с ДНЗР следует выделить низкие их значения на всем на протяжении проведенного исследования. В среднем, концентрация TGF- β в крови больных с ДНЗР на 1-сутки проведенного лечения была ниже референсных значений на 45,7% ($p < 0,05$), причем это значение было более выражено среди больных второй подгруппы. В дальнейшем нами отмечен рост концентрации TGF- β в крови и снижение его разницы с референсными значения, который происходил в основном за счет больных первой подгруппы. Так, уже на 7-сутки проведенного лечения концентрация данного показателя в крови больных с ДНЗР была ниже референсных значений уже на 40,9% ($p < 0,05$), а на 14-28-сутки лечения на 34,3% ($p < 0,05$) и 26,1% ($p < 0,05$) соответственно. Подобная динамика была отмечена нами так же и в разрезе подгрупп больных, однако они происходили в основном среди пациентов, у которых воспалительный процесс протекал без генерализации.

Еще один член семейства хемокинов CC с воспалительными и хемокинетическими свойствами в динамике применения традиционных методов лечения у больных с ДНЗР изменялся не однозначно. В целом нами было выявлено относительное снижение данного показателя в крови на протяжении 1-14 суток лечения (от 0,3% до 5,3%). При этом изучение фракций данного показателя выявило наличие противоположной тенденции изменений как среди MIP-1 α и MIP-2 β , так и между подгрупп больных (таблица 1).

Так, например, низкие значения, по отношению к референсным показателям MIP-1 α у больных первой подгруппы в ранние сроки проведенного лечения, в отдаленные сроки приводило к увеличению экспрессии, тогда как среди больных второй подгруппы – к снижению. Подобная обратная динамика была выявлена нами при исследовании MIP-2 β , которая проявлялась нарушением экспрессии в противоположном направлении.

Таблица 1. Сравнительная динамика изменения содержания других клеточно-гуморальных факторов (пг/мл) в крови у больных с длительно незаживающими ранами в зависимости от наличия или отсутствия генерализации инфекции

Table 1. Comparative dynamics of changes in the content of other cell-humoral factors (pg/ml) in the blood in patients with long-term non-healing wounds, depending on the presence or absence of generalization of infection

Показатель Indicator	Подгруппы Subgroups	Динамика исследований (сутки) Study dynamics (day)			
		1	7	14	28
MIP-1 α	I	12,8 $\pm$ 0,3	13,7 $\pm$ 0,4	14,1 $\pm$ 0,3	15,5 $\pm$ 0,2
	II	9,8 $\pm$ 0,2*	9,3 $\pm$ 0,1*	8,9 $\pm$ 0,3*	11,1 $\pm$ 0,4*

MIP-2 β	I	17,4 $\pm$ 0,5	15,5 $\pm$ 0,2	13,5 $\pm$ 0,2	12,1 $\pm$ 0,1
	II	19,7 $\pm$ 0,3*	20,1 $\pm$ 0,6*	20,3 $\pm$ 0,5*	21,9 $\pm$ 0,5*
PDGF	I	22,9 $\pm$ 0,7	28,8 $\pm$ 0,5	33,6 $\pm$ 0,8	42,1 $\pm$ 0,9
	II	9,2 $\pm$ 0,3*	10,7 $\pm$ 0,4*	12,8 $\pm$ 0,2*	13,8 $\pm$ 0,3*

* $p < 0,05$ – достоверно по отношению к показателям I подгруппы больных

Динамика изменения концентрации PDGF в крови в среднем характеризовалась повышением значения с 16,1 $\pm$ 0,5 пг/мл на 1-сутки лечения до 28,0 $\pm$ 0,6 пг/мл ($p < 0,05$) на 28-сутки лечения. Это приводило к сокращению разницы по отношению к референсным значениям с 46,5% на 1-сутки проводимого традиционного лечения ($p < 0,05$) до 6,8% на 28-сутки лечения ($p < 0,05$).

Характер нарушения экспрессии PDGF в крови у больных первой подгруппы, как представлено в таблице 3.13, на 1-сутки проводимого традиционного лечения проявлялся низкими значениями относительно референсным на 23,7% ($p < 0,05$). Однако уже на 7-сутки лечения данное соотношение уже уменьшалось до 4% ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительной динамики лечебных мероприятий. В то же время, среди больных второй подгруппы разница значения PDGF по сравнению с референсными данными отличалась низким уровнем в порядке 69,3% ($p < 0,05$), которое постепенно уменьшалось до 54% ($p < 0,05$) не достигая нормы.

Таким образом, показатели гуморального иммунитета свидетельствовали о выраженном проявлении изменений при наличии генерализации инфекции у больных с ДНЗР. Такие изменения характеризуют определенную специфичность их изменений при констатации и прогнозирования генерализации инфекции.

Обсуждение:

1. Проведенные исследования иммунологических показателей крови свидетельствуют о наличии изменений, основу которой можно охарактеризовать как ответную реакцию на воспалительный процесс. Однако, клинично-лабораторная картина течения ДНЗР, не всегда может проявляться наличием острой воспалительной реакции, в случае возникновения воспалительной реакции по типу генерализации инфекции, то такой процесс протекает по типу хронического сепсиса, что так же не является типичным для описанных вариантов сепсиса.
2. Как показали наши исследования, значительные изменения были отмечены среди показателей клеточного иммунитета. У больных с ДНЗР нами выявлен дисбаланс Т- и В-лимфоцитов. Это в свою очередь может указывать на наличие напряженности в иммунной системе больных, особенно при развитии генерализации инфекции. При этом снижение одного компонента иммунной системы организма обуславливает повышение другого компонента иммунитета, тем самым дополняя функции друг друга.
3. У больных с генерализованной формой течения воспалительного процесса, как осложнение ДНЗР, нами было выявлено достоверное повышение относительного и абсолютного значения CD20+ и CD23+-клеток, что так же можно признать характерным признаком развития хирургического сепсиса.

4. ДНЗР, осложненные генерализацией инфекции, отличались иммунодефицитным состоянием В-лимфоцитов и лимфоцитов в целом. Даже в условиях проведения традиционных методов лечения больных с ДНЗР полноценной эффективности в системе иммунокоррекции нами не достигнуто. Это в свою очередь, несмотря на ликвидацию генерализации инфекции, все еще оставляет за собой переход в затяжную форму заболевания и высокого удельного веса возможности рецидива острого процесса.
5. Исследованный цитокиновый профиль по некоторым показателям выявили их дисбаланс в виде увеличения и уменьшения экспрессии у больных с ДНЗР, в особенности при условии возникновения генерализации инфекции. Такие изменения были высоко достоверными по отношению ко всем срокам исследования.

Вклад авторов

Вклад авторов: Концептуализация, Т.А. и Б.Х.; методология, Б.Х.; программное обеспечение, Б.У.; валидация, Т.А., Б.Х. и Б.У.; формальный анализ, Б.Х.; исследование, Б.Х. и Б.У.; ресурсы, Т.А.; кураторство данных, Б.Х.; написание оригинального текста, Б.Х.; написание и редактирование, Т.А. и Б.Х.; визуализация, Б.У.; руководство, Т.А.; администрирование проекта, Т.А.; привлечение финансирования, Т.А. Все авторы ознакомлены с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Authors' contribution

Authors' Contributions: Conceptualization, T.A. and B.Kh.; Methodology, B.Kh.; Software, B.U.; Validation, T.A., B.Kh., and B.U.; Formal Analysis, B.Kh.; Investigation, B.Kh. and B.U.; Resources, T.A.; Data Curation, B.Kh.; Writing – Original Draft, B.Kh.; Writing – Review Editing, T.A. and B.Kh.; Visualization, B.U.; Supervision, T.A.; Project Administration, T.A.; Funding Acquisition, T.A. All authors have reviewed and agreed to the published version of the manuscript.

Источник финансирования

Это исследование не получало внешнего финансирования.

Funding source

This study did not receive external funding.

Соответствие принципам этики

Это исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения участников в исследование предусматривали наличие письменного информированного согласия пациентов на проведение исследований. Критерии исключения включали отсутствие письменного согласия.

Ethics approval

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the local ethics committee. The inclusion criteria required written informed consent from patients for participation in the study. The exclusion criteria included the absence of written consent.

Информированное согласие на публикацию

Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование полученных данных в научных публикациях.

Consent for publication

All study participants provided written informed consent for participation in the study and the use of the obtained data in scientific publications.

Заявление о доступности данных

Данные, полученные в ходе исследования, доступны по обоснованному запросу к соответствующим авторам. Ограничения на доступ к данным могут быть связаны с конфиденциальностью медицинской информации пациентов.

Data Availability Statement

The data obtained in this study are available upon reasonable request to the corresponding authors. Access restrictions may apply due to the confidentiality of patients' medical information.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Институту иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан и Бухарскому государственному медицинскому институту за предоставленные ресурсы и поддержку в проведении исследования. Также авторы благодарят всех пациентов, принявших участие в исследовании, и медицинский персонал, оказавший помощь в сборе клинических данных.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan and the Bukhara State Medical Institute for the resources provided and support in conducting the study. The authors also thank all the patients who participated in the study and the medical staff for their assistance in collecting clinical data.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проводилось независимо и не имело финансовой или иной заинтересованности, способной повлиять на его результаты.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was conducted independently and had no financial or other interests that could have influenced its results.

Сокращения

ДНЗР	длительно незаживающие раны
SIRS	синдром системной воспалительной реакции
TNF- α	фактор некроза опухолей альфа
TGF- β	трансформирующий фактор роста бета
IL-1	интерлейкин-1
IgM, IgA, IgG	иммуноглобулины классов М, А и G
CD3+, CD4+, CD8+	субпопуляции Т-лимфоцитов
CD20+, CD23+	маркеры В-лимфоцитов
CD38+	маркер, связанный с воспалением и старением
CD25+	маркер ранней активации лимфоцитов
CD95+	маркер готовности к апоптозу
CD16+	маркер натуральных киллерных клеток (NK-клеток)
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
EGF	эпидермальный фактор роста
MIP-1 α , MIP-2 β	хемокины, регулирующие воспалительные процессы
PDGF	тромбоцитарный фактор роста

Литература

[1] Yu. M. Shutov and O. A. Shumkov and Ya. A. Veryatin and others, Analysis of the Stimulating Effect of Platelet-Rich Autoplasma and Lymphostimulating Technologies in the Treatment of Patients with Venous Trophic Ulcers, Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research, 2023, 06, 102–107, In Russian: Анализ стимулирующего влияния обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и лимфостимулирующих технологий в лечении больных трофическими язвами венозной этиологии

[2] A. G. Butyrsky, Modern Paradigm of Chronic Wound Treatment, Tauride Medical and Biological Bulletin, 2023, 26, 04, 57–73, In Russian: Современная парадигма лечения хронических ран

[3] V. I. Vasin and V. A. Stupin and K. A. Koreyba and others, On the Epidemiology and Treatment of Acute and Chronic Wounds, Modern Science: Current Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences, 2021, 04-2, 70–74, In Russian: К вопросу об эпидемиологии и лечении острых и хронических ран

[4] A. O. Ohunov, Criteria for Evaluating the Effectiveness of Treatment of Long-Lasting Non-Healing Wounds in Patients with Diabetes Mellitus, OIAP № 31286 PV RUz, 2003, 23 September 2003, In Russian: Критерии оценки эффективности лечения длительно незаживающих ран у больных сахарным диабетом

- [5] Y. L. Chen and C. S. Hardman and K. Yadava, Innate lymphocyte mechanisms in skin diseases, *Annual Review of Immunology*, 2020, 38, 171–202
- [6] N. Joshi and L. Pohlmeier and M. Ben-Yehuda Greenwald and others, Comprehensive characterization of myeloid cells during wound healing in healthy and healing-impaired diabetic mice, *European Journal of Immunology*, 2020, 50, 1335–1349
- [7] S. R. Goldberg and R. F. Diegelmann, What makes wounds chronic, *Surgical Clinics of North America*, 2020, 100, 681–693
- [8] L. C. Shanley and O. R. Mahon and D. J. Kelly and A. Dunne, Harnessing the innate and adaptive immune system for tissue repair and regeneration: Considering more than macrophages, *Acta Biomaterialia*, 2021
- [9] E. Kolaczowska and P. Kubes, Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nature Reviews Immunology*, 2023, 13, 03, 159–175
- [10] B. C. Wulff and A. E. Parent and M. A. Meleski and others, Mast cells contribute to scar formation during fetal wound healing, *Journal of Investigative Dermatology*, 2022, 132, 458–465
- [11] H. Strang and A. Kaul and U. Parikh and others, Role of cytokines and chemokines in wound healing, *Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes*, D. Bagchi and A. Das and S. Roy, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2020, 197–235
- [12] M. Bagheri and A. Mostafavinia and M. A. Abdollahifar and others, Combined effects of metformin and photobiomodulation improve the proliferation phase of wound healing in type 2 diabetic rats, *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2020, 123, 109776
- [13] P. M. Seraphim and E. C. Leal and J. Moura and others, Lack of lymphocytes impairs macrophage polarization and angiogenesis in diabetic wound healing, *Life Sciences*, 2020, 254, 117813
- [14] H. Strang and A. Kaul and U. Parikh, Role of cytokines and chemokines in wound healing, *Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes*, D. Bagchi and A. Das and S. Roy, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2020, 197–235
- [15] J. Dissemond and M. Augustin and M. Dietlein and others, Efficacy of MMP-inhibiting wound dressings in the treatment of chronic wounds: A systematic review, *Journal of Wound Care*, 2020, 29, 102–118
- [16] K. Kaur and A. Singh and S. Attri and others, Matrix metalloproteinases (MMPs) and diabetic foot: Pathophysiological findings and recent developments in their inhibitors of natural as well as synthetic origin, *The Eye and Foot in Diabetes*, IntechOpen, London, UK, 2020
- [17] T. T. Nguyen and D. Ding and W. R. Wolter and others, Validation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a novel target for the treatment of diabetic foot ulcers in humans and discovery of a potent and selective small-molecule MMP-9 inhibitor that accelerates healing, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 61, 8825–8837
- [18] J. Lang and C. Yang and L. Liu and others, High glucose activates ERK1/2 to stabilize AP1 and increase MMP9 expression in diabetic foot ulcers, *Experimental Cell Research*, 2021, 112550
- [19] B. C. Wulff and A. E. Parent and M. A. Meleski and others, Mast cells contribute to scar formation during fetal wound healing, *Journal of Investigative Dermatology*, 2022, 132, 458–465
- [20] M. Tomic-Canic and J. L. Burgess and K. E. O'Neill and others, Skin microbiota and its interplay with wound healing, *American Journal of Clinical Dermatology*, 2020, 21, 36–43

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.