

Анализ субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010 г.)

В.М. Земсков^{1✉}, arturrego@yandex.ru, **А.Ш. Ревিশвили¹**, **М.Н. Козлова¹**, **Н.С. Шишкина¹**, **А.Н. Куликова¹**, **А.В. Балбуцкий¹**, **А.А. Алексеев¹**, **А.М. Земсков²**, **В.С. Демидова¹**, **В.А. Попов¹**, **Г.П. Плотников¹**, **Т.И. Гришина³**, **С.В. Сучков⁴**, **О.С. Васильев⁵**, **М.С. Соловьева¹**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 39400, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

³ Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁵ Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия Москва, Сиреневый бульвар, д. 4

Резюме

Представлена классификация субпопуляций моноцитов, разработанная в 2010 г., с освещением иммунобиологических свойств клеток, их функциональной активности и участия в различных патологических процессах (воспалительные, сердечно-сосудистые заболевания, инсульты, инфаркты миокарда, аневризмы аорты, хирургическая модификация клапанов сердца, диабет, ожоги и др.). Рассматриваются диагностические и прогностические аспекты анализа моноцитарных субпопуляций. Приводятся уникальные данные, полученные сотрудниками ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Они состоят в том, что различные физические формы немодифицированного нативного коллагена 1-го типа – порошок, т.е. измельченные пучки волокон коллагена, гидрогель или раствор пептидов внеклеточного матрикса, а также полученная из порошка суспензия коллагеновых волокон при нанесении на поверхность острых и хронических и диабетических ран, пролежней, трофических язв и др. способны обеспечивать выраженное противовоспалительное, репаративное, ремодулирующее и регенераторное действие на состояние ран, обеспечивая их ускоренное заживление за счет локальной аккумуляции «регенераторных» субпопуляций Mon3-моноцитов, что может найти самое непосредственное применение при ожоговых тканевых поражениях. В этом случае анализ моноцитарных субпопуляций приобретает первостепенное значение. Более того, обсуждаются возможные потенцирующие эффекты дополнительного применения при ожогах под контролем анализа субпопуляций моноцитов мощных современных полипотентных иммуномодуляторов – полиоксидония, галавита и их возможного комплексирования с местным использованием препаратов коллагена. Наконец, нами получены предварительные данные, свидетельствующие о развитии у обожженных больных дефицита абсолютного и относительного содержания важнейшей «патрулирующей» неклассической субпопуляции моноцитов CD14+CD16++ по сравнению со здоровыми первичными (непрофессиональными) донорами, что может оказаться очень важной находкой при диагностике, прогнозировании и обосновании новых методов лечения ожогов.

Ключевые слова: моноциты, субпопуляции, функции, роль в патологии

Для цитирования: Земсков В.М., Ревিশвили А.Ш., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Куликова А.Н., Балбуцкий А.В., Алексеев А.А., Земсков А.М., Демидова В.С., Попов В.А., Плотников Г.П., Гришина Т.И., Сучков С.В., Васильев О.С., Соловьева М.С. Анализ субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010 г.). *Медицинский совет.* 2023;17(4):154–163. <https://doi.org/10.21518/ms2023-002>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of monocyte subpopulations with cardiovascular, burn and other pathologies (2010 classification)

Vladimir M. Zemskov^{1✉}, arturrego@yandex.ru, **Amiran Sh. Revishvili¹**, **Maria N. Kozlova¹**, **Nadezhda S. Shishkina¹**, **Anna N. Kulikova¹**, **Alexander V. Balbutsky¹**, **Andrey A. Alekseev¹**, **Andrey M. Zemskov²**, **Valentina S. Demidova¹**, **Vadim A. Popov¹**, **Georgy P. Plotnikov¹**, **Tatyana I. Grishina³**, **Sergey V. Suchkov⁴**, **Oleg S. Vasiliev⁵**, **Marina S. Solovyova¹**

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

⁴ Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁵ Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Lilac Boulevard, Moscow, 105122, Russia

Abstract

A classification of monocyte subpopulations developed in 2010 with coverage of the immunobiological properties of cells, their functional activity and participation in various pathological processes (inflammatory, cardiovascular diseases, strokes, myocardial infarctions, aortic aneurysms, surgical modification of heart valves, diabetes, burns, etc.). The diagnostic and prognostic aspects of the analysis of monocytic subpopulations are considered. The unique data obtained by the staff of the Gamaleya Institute of epidemiology and microbiology. They consist in the fact that various physical forms of unmodified native type 1 collagen are powder, i.e. crushed bundles of collagen fibers, a hydrogel or a solution of extracellular matrix peptides, as well as a suspension of collagen fibers obtained from a powder, when applied to the surface of acute and chronic and diabetic wounds, bedsores, trophic ulcers, etc., can provide a pronounced anti-inflammatory, reparative, remodeling and regenerative effect on condition of wounds, providing their accelerated healing due to the local accumulation of "regenerative" subpopulations of Mon3 monocytes, which can be most directly used in burn tissue lesions. In this case, the analysis of monocytic subpopulations is of paramount importance. Moreover, possible potentiating effects of additional use in burns under the control of the analysis of monocyte subpopulations of powerful modern pluripotent immunomodulators – polyoxidonium, galavit and their possible combination with local use of collagen preparations are discussed. Finally, we obtained preliminary data indicating the development in burned patients of a deficiency in the absolute and relative content of the most important "patrolling" non-classical subpopulation of CD14+CD16++ monocytes compared with healthy primary (non-professional) donors, which can be a very important finding in the diagnosis and prognosis and substantiation of new methods of treatment of burns.

Keywords: monocytes, subpopulations, functions, role in pathology

For citation: Zemskov V.M., Revishvili A.Sh., Kozlova M.N., Shishkina N.S., Kulikova A.N., Balbutsky A.V., Alekseev A.A., Zemskov A.M., Demidova V.S., Popov V.A., Plotnikov G.P., Grishina T.I., Suchkov S.V., Vasiliev O.S., Solovyova M.S. Analysis of monocyte subpopulations with cardiovascular, burn and other pathologies (2010 classification). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):154–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-002>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В основу материалов обзора положены в основном публикации, обосновывающие новую классификацию подмножеств (субпопуляций) моноцитов (Мн) только после ее разработки Международным союзом иммунологических обществ и ВОЗ в 2010 г., поскольку до подобной классификации отмечалась большая путаница в этом вопросе.

Не смотря на то что в литературе последних лет регистрируется мощная волна исследований субпопуляций Мн при различных патологиях (сердечно-сосудистые заболевания, инсульты, инфаркты, аневризмы аорты, операции клапанов сердца, воспалительные процессы, СПОН, диабет, онкологические заболевания и др.), удивительно, что при этом отмечается практически полное отсутствие сведений о субпопуляциях моноцитов при ожоговой болезни. Это тем более странно, что развитие ряда сопутствующих ожоговой болезни осложнений, ее характерных симптомов, отдаленных последствий ожогов не может обходиться без самого активного участия в процессе моноцитарных клеток, которые являются ключевым звеном врожденного иммунитета, предтечей могущественного фагоцитарного иммунного звена и не только обеспечивают «борьбу» организма с тканевым повреждением, его последствиями и последующей репарацией тканей и их ремоделированием, но и находятся у истоков инфекционного вала, который с первых часов оккупирует поврежденные ткани и от которого в большой степени зависит исход ожоговой патологии и вообще жизни обожженного организма. Речь идет в т. ч. о моноцитах, которые являются ранней стадией последующего возникновения макрофагов и оказываются самой важной и функционально активной клеткой

врожденного иммунитета, обеспечивающей три основные функции, – защиту организма, заживление и ремоделирование поврежденных тканей и иммунную регуляцию. Нам удалось найти лишь статью M. Kobayashi et al. [1], в которой авторы обнаружили у пациентов с тяжелыми ожогами моноциты (!) M2a, M2b и Mс, не выявляемые вовсе у здоровых доноров. Однако характеристики этих клеток неясны, поскольку, видимо, еще не вошли в международную классификацию 2010 г. моноцитов, разработанную в год публикации статьи. Поэтому, к сожалению, разобраться в данном типе клеток при ожогах не представилось возможным, чтобы отнести их к согласованным субпопуляциям моноцитов.

Вместе с тем имеются и такие сведения, в которых, по данным P. Italiani et al. и C. Jakubzick C. et al. [2, 3], считается возможным обозначать циркулирующие Мн, имеющие способность проникать в ткани без дифференцировки, «тканевыми моноцитами», что, в свою очередь, способно привести к обоснованию функции циркулирующих моноцитов не только как предшественников макрофагов, но и как эффекторных клеток. Существенно, что аккумуляция воспалительных моноцитов в очагах воспаления происходит, по-видимому, за счет их миграции из кровотока [4].

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ

Проблема субпопуляций моноцитов является достаточно новым и чрезвычайно перспективным путем развития иммунологии ожогов (хотя публикации практически отсутствуют!), тем более что она прошла непростой путь своего развития. Вначале не было устоявшейся

номенклатуры этого типа клеток, что вносило серьезные разногласия в интерпретации их роли в патологии вообще. Чтобы решить эту проблему, специальная группа экспертов разработала предложение по номенклатуре [5] в рамках Международного союза иммунологических обществ и Всемирной организации здравоохранения, а также обсудила его в рамках совещаний Европейского общества макрофагов и дендритных клеток [5]. Эта проблема также многократно поднималась на встречах международного сообщества, и после согласования со специальной комиссией была предложена окончательная номенклатура моноцитарных субпопуляций. К ним были отнесены «классические» CD14⁺⁺CD16⁻ («фагоцитарные»), «промежуточные» CD14⁺⁺CD16⁺ («воспалительные») и «неклассические» CD14⁺CD16⁺⁺ («патрулирующие») субпопуляции моноцитов [2, 5–7]. Эти субпопуляции моноцитов некоторые авторы для удобства называют Mon1, Mon2 и Mon3 соответственно [8, 9].

Эта классификация устраивает многих исследователей, но тем не менее существует мнение, что вопрос о происхождении субпопуляций моноцитов и в настоящее время остается открытым [2]. По всей видимости, следует накапливать экспериментально-клинический материал, с одной стороны, и пользоваться рекомендациями ВОЗ по классификации моноцитов – с другой. Будущее покажет.

Как уже установлено, моноциты дифференцируются из костномозгового миелоидного предшественника в классические моноциты CD14⁺⁺CD16⁻, и уже за пределами костного мозга дозревают до промежуточных CD14⁺⁺CD16⁺-моноцитов, дифференцируются в неклассические CD14⁺CD16⁺⁺-моноциты и далее в виде тканевых макрофагов и дендритов осуществляют ремоделирование и репарацию поврежденных тканей [10–12].

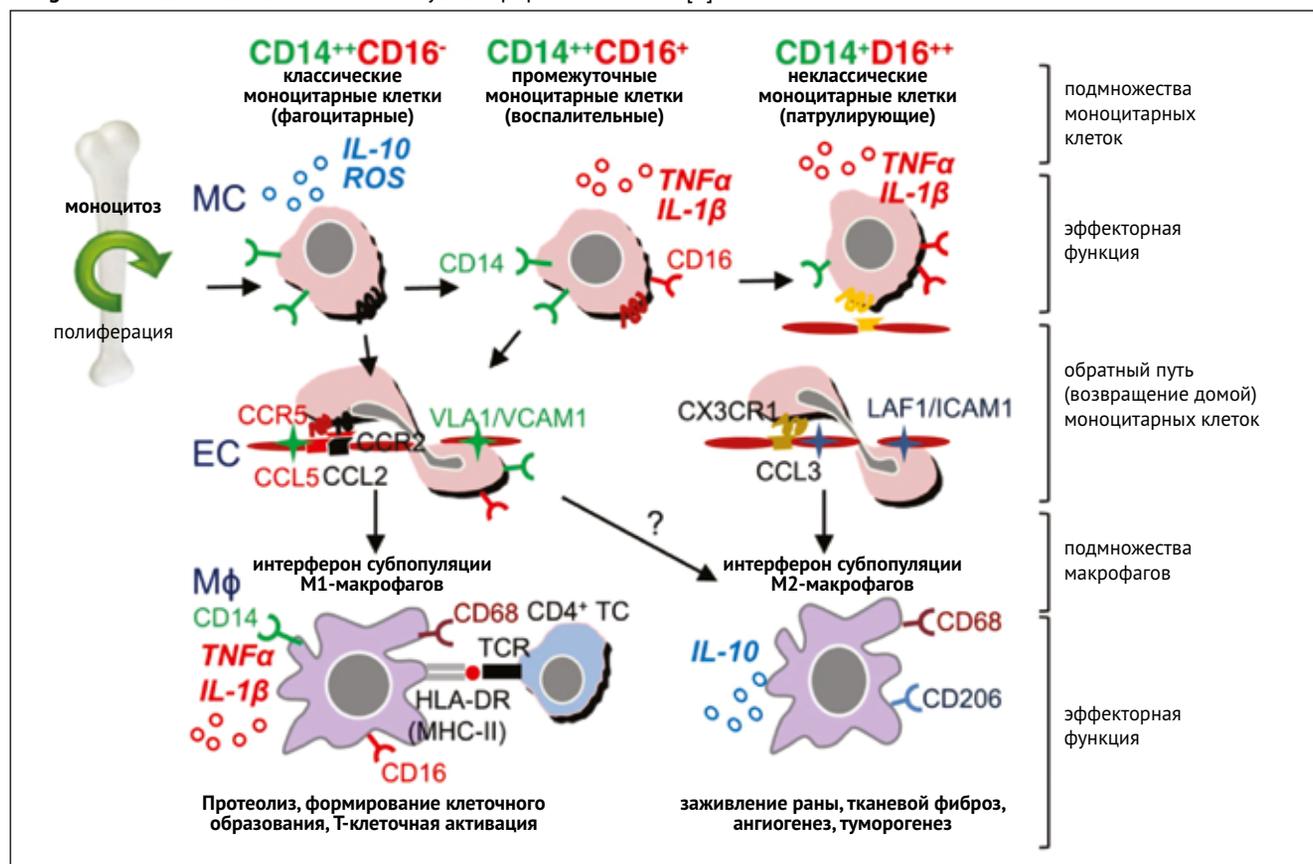
Различные субпопуляции моноцитов несут совершенно конкретную функциональную нагрузку, которая может обуславливаться либо состоянием их микроокружения, представляющим сложнейшую цитокино-клеточную систему, либо линейную дифференцировку [13].

Представляем одну из последних, наиболее удачных и понятных классификаций моноцитарных клеток (рис. 1), заимствованную из J. Yang et al. 2014 г. [7].

СУБПОПУЛЯЦИЯ «КЛАССИЧЕСКИХ» МОНОЦИТОВ CD14⁺⁺CD16⁻

Мн классические CD14⁺⁺CD16⁻ обладают высоким фагоцитозом и цитотоксичностью, синтезом провоспалительных цитокинов, оксида азота, миелопероксидазы, лизоцима, не пролиферируют, накапливаются в циркуляции и воспалительных очагах при инфекциях, поэтому, кроме мощной антимикробной защиты, обеспечивают

- **Рисунок 1.** Последняя классификация субпопуляций моноцитов 2010 г. [7]
- **Figure 1.** Latest classification of monocyte subpopulations 2010 [7]



Примечание: MC – моноцитарные клетки; EC – эндотелиальные клетки; IL-10 – интерлейкин 10; 1β – интерлейкин 1β; ROS – активные кислородные радикалы; TNF – фактор некроза опухоли-α; MHC-II – основной комплекс гистосовместимости II класса; TCR – T-клеточный рецептор; TC – T-клетка; Mφ – макрофаг; MMPs – матриксная металлопротеиназа; CX3CR1, CCR2, CCR5 – C-C-рецепторы хемокина 1, 2, 5; CCL2, CCL3, CCL5 – хемокиновые лиганды 2, 3, 5.

и антиопухолевую защиту, тогда как неклассические субпопуляции моноцитов CD14⁺CD16⁺⁺ усиливают процессы регенерации и репарации поврежденных тканей, синтез противовоспалительных цитокинов, факторов роста [6, 12, 14–17].

В 2014 г. J. Yang et al. [7] даже ссылались на работу С.М. Charman et al. [18], что число моноцитов может оказаться лучшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем СРП, фибриноген, гипертензия и курение.

Недавно было обнаружено значительное повышение активности классических М1-моноцитов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с контролем, т. е. поляризация клеток по провоспалительному типу [19].

В очередном сообщении, посвященном роли субпопуляций Мн при сердечно-сосудистых заболеваниях, в различные сроки периоперационного периода коронарного шунтирования оказалось, что к 1-м суткам после операции менялся субпопуляционный состав моноцитов за счет снижения относительного содержания классических CD14⁺CD16⁻ и увеличения промежуточных CD14⁺CD16⁺-моноцитов, причем выявлялась прямая корреляционная связь между содержанием в крови моноцитов CD14⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺ и баллами по шкале SOFA, что авторы склонны считать участием этих субпопуляций моноцитов в реализации раннего п/о-периода [15].

Интересные наблюдения были опубликованы М. Nahrendorf et al. [20, 21], где авторы рассматривают реакцию моноцитарных субпопуляций при инфарктах как двухфазную. Причем в первые сутки после инфаркта миокарда в рану приходят провоспалительные моноциты, чтобы обеспечить утилизацию поврежденной ткани, а затем транспортируются моноциты CD16⁺CD14⁺⁺, обуславливающие разрешение воспаления и восстановление поврежденных тканей.

СУБПОПУЛЯЦИЯ «ПРОМЕЖУТОЧНЫХ» МОНОЦИТОВ CD14⁺⁺CD16⁺

Этот тип клеток, пожалуй, наиболее изучен. Они локализируются в кровотоке больше в области маргинальной зоны [5]. Существенно, что эта субпопуляция моноцитов является основным продуцентом мощнейшего провоспалительного фактора α -TNF [22], обладает высокой экспрессией воспалительных рецепторов и цитокинов, фагоцитозом, генерацией активных кислородных радикалов, выражено защищена от микробных патогенов, о чем сообщают С. Weber et al. в своем обзоре, цитируя исследователей [9]. Однако по всем этим свойствам Моn2 превосходят Моn3. Более того, на промежуточных моноцитах была выявлена гиперэкспрессия рецепторов элиминации холестерина, и, таким образом, можно предположить определенную функцию клеток в снижении уровня холестерина в организме [23].

Исследование субпопуляций моноцитов при септическом процессе выявило снижение классических

и повышение промежуточных Мн при отсутствии существенных модификаций содержания неклассических моноцитов. Более того, промежуточные клетки возрастали по количеству при бактериальном обсеменении крови [24].

В литературе было описано, что промежуточные (воспалительные) моноциты CD14⁺⁺CD16⁺ оказались ассоциированными с заболеванием Крона [25] и воспалительными заболеваниями человека [26].

Промежуточные субпопуляции моноцитов CD14⁺⁺CD16⁺ нередко рассматривают как мишени при атеросклерозе [7, 14, 27–29], причем за счет активации атерогенеза через ангиогенез с помощью специальных факторов, обеспечивающих новообразование сосудов [30]. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST относительное содержание моноцитов 2-го типа ниже по сравнению с пациентами с теми же осложнениями, но без подъема ST [6].

Отмечено, что при стенозе аортального клапана у пациентов регистрировался более высокий уровень промежуточных CD14⁺⁺CD16⁺ субпопуляций Мн, чем содержание остальных моноцитарных субпопуляций, что могло прогнозировать развитие тяжелого стеноза [31]. Другие исследователи пошли еще дальше и попытались определить, что происходит с содержанием промежуточных Мн у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана при условии его замены хирургическим или транскатетерным способами: оказалось, что содержание моноцитов резко снижалось при таких процедурах [32]. Промежуточные Мн были тесно взаимосвязаны со смешанными и кальцифицированными бляшками и могли стать прогностическим маркером тяжелого коронарного стеноза и тяжелой ИБС [33]. Более того, при фибрилляции предсердий у пациентов содержание промежуточных моноцитов было существенно выше, чем в контроле, и, по мнению авторов, позволяет предполагать, что эти моноциты могут оказаться связанными с патогенезом фибрилляций, «отражая функциональное ремоделирование левого предсердия» [34].

Х. Urra et al. [35] показали, что содержание классических моноцитов CD14^{high++}CD16⁻ не изменилось после инсульта, промежуточные моноциты CD14^{high++}CD16⁺ возрастали, неклассические CD14^{dim}CD16⁺⁺ – падали. При неблагоприятном исходе, высокой смертности, раннем клиническом ухудшении нарастали классические Мн, промежуточные снижались при повышении смертности, тогда как неклассические уменьшались при неблагоприятном исходе и увеличении зоны инфаркта миокарда. Авторы считают, что анализ субпопуляций моноцитов может оказаться весьма ценным после перенесения инсульта. В другом сообщении указывается важная роль промежуточных моноцитов у пациентов с повышением зубца ST при инфаркте миокарда, когда их содержание повышалось в ранние стадии и четко коррелировало с возрастанием тропонина, плазменными цитокинами, улучшением функции левого желудочка [36].

СУБПОПУЛЯЦИЯ «НЕКЛАССИЧЕСКИХ» МОНОЦИТОВ CD14+CD16++

По данным ряда исследователей, субпопуляция неклассических моноцитов CD14+CD16++ характеризуется невысоким фагоцитозом и образованием активных кислородных радикалов, осуществляет патрулирование с помощью роллинга стенок сосудов, выявляя повреждения стенок, наличие патогенов, обладает способностью к экстравазации из сосудистого русла для удаления в тканях поврежденных или мертвых клеток [9, 27, 37], аккумулируется в печени, селезенке и других органах [38]. Содержание этих клеток существенно снижалось при диабете 2-го типа, причем, как полагают авторы, за счет нарушенной регуляции функции костного мозга [39]. Неклассические Мн также характеризовались более выраженной антигенной презентацией, чем промежуточные Мн [40].

АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ ПРИ ОЖОГАХ

К настоящему времени в группе клинической иммунологии КДЛ НМИЦ хирургии им. Вишневого полностью освоен метод анализа субпопуляций моноцитов классических CD14++D16-, промежуточных CD14++CD16+ и неклассических CD14+CD16++, и обследуются пациенты с ожогами, а также пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями с поставленной задачей улучшить органную протекцию и стабилизацию гомеостаза при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Создана реперная группа здоровых первичных (непрофессиональных) доноров в количестве 32 человек с обследованием трех субпопуляций моноцитов (всего выполнено 96 анализов со статистической обработкой данных). В том же аспекте обследованы 12 пациентов с ожогами, у которых выполнен кинетический анализ моноцитов (72 исследования), и 16 пациентов кардиохирургического профиля (140 исследований). Всего, таким образом, выполнено 308 анализов субпопуляций моноцитов, причем постоянно накапливаются данные по кинетическому обследованию пациентов двух указанных групп.

В настоящее время анализ и обработка данных кардиохирургических больных продолжаются, однако выполнен предварительный статистический анализ ожоговых пациентов для определения содержания одной из основных Мн3-субпопуляций, обеспечивающих репарацию и ремоделирование поврежденных тканей при ожогах, поскольку эти клетки имеют первостепенное значение для прогнозирования исходов и разработки новых подходов к лечению ожоговых поражений. Оказалось, что при ожоговом поражении содержание М3-«репаративной» субпопуляции моноцитов подверглось значительному дефициту (рис. 2): % (А) субпопуляции Мн3 (CD14+CD16++) у доноров [1] ($24,24 \pm 1,3$) и обожженных пациентов [2] ($15,67 \pm 8,15$; $P < 0,05$; абсолютное

количество (Б) субпопуляции Мн3 (CD14+CD16++) у доноров [1] ($0,118 \pm 0,014$) и обожженных пациентов [2] ($0,057 \pm 0,037$; $P < 0,05$). Статистический анализ выполнен методом доверительных интервалов при t (метод Стьюдента – Фишера, $P < 0,05$).

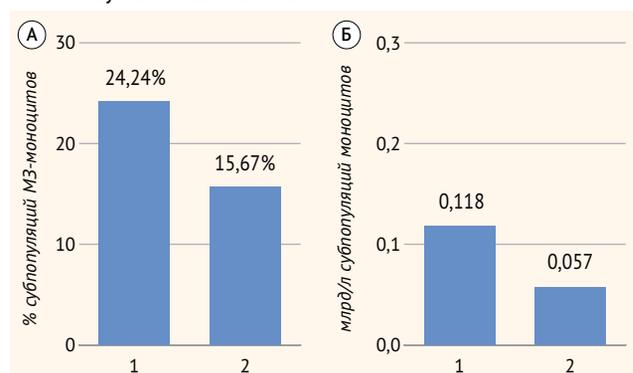
Следовательно, впервые были получены уникальные данные о развитии дефицита важнейшей «репаративной» субпопуляции моноцитов при ожогах, восстановление которого может оказаться диагностически и прогностически значимым для оценки ожогового процесса и, возможно, позволит подойти к разработке новых лечебных подходов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день выявлено, что моноцитарные клетки являются чрезвычайно гетерогенными по своему составу, а их субпопуляции отличаются значительными различиями друг от друга. Более того, в процессе своего гистогенеза клетки в конечном итоге дифференцируются в основном в тканевые макрофаги (а также, как показано, в дендрциты), которые тоже гетерогенны, и их субпопуляции выполняют тройственные ключевые функции в организме – фагоцитарную, обеспечивающую антимикробную и антиопухолевую защиту, элиминацию поврежденных клеток, иммунорегуляторную, реализующую важнейшие реакции врожденного и адаптивного иммунитета, и ремодулирующую, связанную с восстановлением и реконструкцией поврежденных тканей. Как можно увидеть, макрофагальные клетки в определенной степени повторяют потенции моноцитарных субпопуляций. Это их важнейшее свойство может найти крайне перспективное практическое применение в хирургии, комбустиологии, диабетических осложнениях и др. за счет избирательной миграции репаративных, обладающих регенераторными свойствами субпопуляций макрофагов M2 (как, возможно, и моноцитов) под влиянием препаратов коллагена различного физического состояния в зону тканевых поражений. Эта идея подтверждается тем, что аккумуляция такого типа макрофагов, возможно, предшествует накоплению в зоне поражения репаративной, ремодулирующей неклассической субпопуляции

● **Рисунок 2.** Изменение М3-«репаративной» субпопуляции моноцитов при ожоговом поражении

● **Figure 2.** Change in the M3-“reparative” subpopulation of monocytes in burn lesions



моноцитов CD14+CD16++, которая далее дифференцируется в M2-макрофаги с близкими потенциальными, что обязательно следует выяснить [11]. Это тем более вероятно, что после аккумуляции моноцитов в ткани они дифференцируются в макрофаги, которые участвуют в репарации всех видов тканей, регенерации ран [41]. Причем в начале процесса в ране появляются провоспалительные макрофаги M1, которые далее дифференцируются в противовоспалительные M2 с минимальной продукцией провоспалительных цитокинов и мощной способностью к регенерации и ремоделированию поврежденных тканей [42]. В связи с этими данными необходимо обсудить блестящие инновационные исследования проф. А.П. Сулова и Н.В. Калмыковой, фактически впервые показавших миграцию в пораженные ткани (раны, диабетическая стопа, травматические повреждения и др.) противовоспалительных M2-макрофагов со способностью к ремодуляции тканей, их репарации и регенерации, хотя по моноцитам таких сообщений еще не было, но они чрезвычайно логичны, о чем свидетельствуют вышеприведенные рассуждения. Дело в том, что авторами была выявлена миграция в пораженную область в основном «регенеративных» противовоспалительных M2-макрофагов после внесения в рану различных физических форм нативного коллагена 1-го типа, полученных авторами по соответствующей технологии из внеклеточного матрикса. Этими формами был порошок, представляющий собой измельченные пучки волокон коллагена, гидрогель, являющийся раствором пептидов матрикса, и, наконец, суспензия волокон, полученная из порошка коллагена [43–45]. Как указывает исследователь¹, внесение в рану порошка, гидрогеля и суспензии способствовало преобладанию M2-макрофагов, причем наиболее сильно «работал» порошок, активируя пролиферацию тканей, суспензия усиливала рост грануляций, подавляя провоспалительные функции макрофагов. Как считает автор, все эти три материала могут оказаться очень успешными при ремоделировании тканей, а их комбинация, по-видимому, окажется очень полезной при лечении пролежней, трофических и диабетических язв, ран, потерях части тканей, при катастрофах и т.д.

Исходя из полученных данных, очень актуальным оказывается анализ субпопуляций моноцитов при рассмотренных патологиях, особенно при ожогах, тем более что в наших исследованиях был четко выявлен дефицит именно при ожоговом поражении неклассических патрулирующих моноцитов, активация которых также сможет по линии каскадной реакции вызвать аккумуляцию ремодулирующих противовоспалительных M2-макрофагов со всеми вытекающими последствиями.

Достаточно важно, что уже сегодня имеются сведения по клиническому применению нативного коллагена 1-го типа (отечественный препарат Коллост) при различных повреждениях или заболеваниях тканей человека.

Так, с помощью нанесения препаратов на рану удавалось ускорить заживление хронических ран, их регенерацию, уменьшить площадь поражения, снизить уровень бактериального обсеменения и частоту рецидивов [46], в 2 раза эффективнее закрыть дефект пролежней [47], при синдроме диабетической стопы ускорить заживление язвы, почти в 2 раза повысить эффективность лечения, а полную эпителизацию раны в 2,6 раза, уменьшить неэффективное лечение в 4,1 раза, существенно снизить верхнюю ампутацию конечностей [48–50]. Наконец, осуществлены успешные попытки использовать Коллост для лечения различных стоматологических осложнений и заболеваний [51].

И наконец, остается еще одна неизученная возможность – провести исследование моноцитарных субпопуляций при использовании мощных иммуномодуляторов при ожоговой и кардиохирургической патологии, известных своей способностью вызывать детоксикацию тканей, бактериальных и тканевых токсинов и усиливать их элиминацию, повышать межклеточное взаимодействие, активировать клеточную аккумуляцию, в т. ч. моноцитарно-фагоцитарных клеток, обладать выраженной способностью активировать репарацию и регенерацию поврежденных тканей, нормализовать нарушенный тканевой метаболизм, оказывать мощное иммуномодулирующее действие на адаптивный и врожденный иммунитет и даже менять популяционный состав микрофлоры, повышая ее антибиотикочувствительность и снижая бактериальную обсемененность раны [52–54]. По-видимому, не менее интересным будет исследовать комплексное применение указанных препаратов и коллагена, которое, можно надеяться, будет обладать мощным потенцирующим действием, усиливая регенерацию и репарацию обожженных тканей, снимая эндогенную интоксикацию и лейкоцитоз, а также оказывая выраженное оппозитное влияние на иммунодефицит и гиперактивацию иммунной системы, которые развиваются при ожогах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье приведены сведения о субпопуляционной структуре моноцитов, различающихся по своей иммунологической роли в организме, а также отражающих важнейшие процессы врожденного и адаптивного иммунитета, инфекции, воспаления, регенерации тканей, онкологии, различных соматических заболеваний. Субпопуляции моноцитов являются ранней дифференцировочной стадией последующего возникновения различных субпопуляций макрофагов, обладающих обширными защитными, иммуномодулирующими и регуляторными свойствами. Рассматриваются некоторые инновационные подходы к лечению, диагностике и прогнозированию заболеваний и осложнений, в т. ч. послеоперационных, на основании представленной информации, которые еще не нашли отражения в литературе.

¹ Калмыкова Н.В. Влияние структурной организации коллагенового материала, используемого для регенерации соединительной ткани, на M1/M2-поляризацию макрофагов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2018. 26 с. Режим доступа: <https://www.dissertcat.com/content/vliyanie-strukturnoi-organizatsii-kollagenovogo-materiala-ispolzuemogo-dlya-regeneratsii-soe>.

Список литературы / References

- Kobayashi M., Jeschke M.G., Shigematsu K., Asai A., Yoshida S., Herndon D.N., Suzuki F. M2b monocytes predominated in peripheral blood of severely burned patients. *J Immunol.* 2010;185(12):7174–7179. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903935>.
- Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypic vs. functional differentiation. *Front Immunol.* 2014;5:514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>.
- Jakubzick C., Gautier E.L., Gibbings S.L., Sojka D.K., Schlitzer A., Johnson T.E. et al. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes. *Immunity.* 2013;39(3):599–610. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.007>.
- Davies L.C., Rosas M., Jenkins S.J., Liao C.-T., Scurr M.J., Brombacher F. et al. Distinct bone marrow-derived and tissue-resident macrophage lineages proliferate at key stages during inflammation. *Nat Commun.* 2013;4:1886. <https://doi.org/10.1038/ncomms2877>.
- Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 2010;116(16):e74–e80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>.
- Кухарчик Г.А., Гайковская Л.Б., Сорокин Л.А., Ермаков А.И., Лебедева О.К. Соотношение субпопуляций моноцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2017;(7):37–41. Режим доступа: <https://intjournal.ru/sootnoshenie-subpopulyatsij-monotsitov-u-patsientov-s-ostrym-infarktom-miokarda-i-saharnym-diabetom-2-tipa>. Kухарчик Г.А., Гайковская Л.Б., Сорокин Л.А., Ермаков А.И., Лебедева О.К. Ratio of monocyte subpopulations in patients with severe myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Humanities and Natural Sciences.* 2017;(7):37–41. (In Russ.) Available at: <https://intjournal.ru/sootnoshenie-subpopulyatsij-monotsitov-u-patsientov-s-ostrym-infarktom-miokarda-i-saharnym-diabetom-2-tipa>.
- Yang J., Zhang L., Yu C., Yang X.-F., Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res.* 2014;2(1):1. <https://doi.org/10.1186%2F2050-7771-2-1>.
- Van Craenenbroeck A.H., Van Ackeren K., Hoymans V.Y., Roeykens J., Verpooten G.A., Vrints C.J. et al. Acute exercise-induced response of monocyte subtypes in chronic heart and renal failure. *Mediat Inflamm.* 2014;2014:216534. <https://doi.org/10.1155%2F2014%2F216534>.
- Weber C., Shantsila E., Hristov M., Caligiuri G., Guzik T., Heine G.H. et al. Role and analysis of monocyte subsets in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):626–637. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0091>.
- Zawada A.M., Rogacev K.S., Rotter B., Winter P., Marell R.-R., Fliser D., Heine G.H. SuperSAGE evidence for CD14+CD16+ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* 2011;118(12):e50–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-326827>.
- Arnold L., Henry A., Poron F., Baba-Amer Y., van Rooijen N., Plonquet A. et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med.* 2007;204(5):1057–1069. <https://doi.org/10.1084/jem.20070075>.
- Повешенко А.Ф., Шкурят Г.А., Колесников А.П., В. И. Коненков. Функциональная и фенотипическая характеристика макрофагов при остром и хроническом воспалении. Макрофаги сторожевых лимфатических узлов. *Успехи физиологических наук.* 2015;(1):105–112. Режим доступа: <https://naukarus.com/funktsionalnaya-i-fenotipicheskaya-harakteristika-makrofavog-pri-ostrom-i-hronicheskom-vospalenii-makrofavgi-storozhevyyh-l>. Poveshenko A.F., Shkurat G.A., Kolesnikov A.P., Konenkov V.I. Functional and phenotypic characteristics of macrophages in acute and chronic inflammation. Macrophages of sentinel lymph nodes. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2015;(1):105–112. (In Russ.) Available at: <https://naukarus.com/funktsionalnaya-i-fenotipicheskaya-harakteristika-makrofavog-pri-ostrom-i-hronicheskom-vospalenii-makrofavgi-storozhevyyh-l>.
- Taylor P.R., Gordon S. Monocyte heterogeneity and innate immunity. *Immunity.* 2003;19(1):2–4. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(03\)00178-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00178-x).
- Cros J., Cagnard N., Woollard K., Patey N., Zhang S.Y., Senechal B. et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity.* 2010;33(3):375–386. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.012>.
- Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Чернова М.Н., Матвеева В.Г. Динамика CD14+CD16+ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология.* 2012;(4–5):391–398. <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/473>. Golovkin A.S., Kudryatsev I.V., Grigoriev E.V., Chernova M.N., Matveeva V.G. Dynamics of CD14+CD16+ monocyte subpopulations in complication-free systemic inflammatory response following coronary artery bypass graft surgery. *Medical Immunology (Russia).* 2012;(4–5):391–398. (In Russ.) Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/473>.
- Yrlid U., Jenkins C.D., MacPherson G.G. Relationships between distinct blood monocyte subsets and migrating intestinal lymph dendritic cells in vivo under steady-state conditions. *J Immunol.* 2006;176(7):4155–4162. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.7.4155>.
- Sunderkötter C., Nikolic T., Dillon M.J., Van Rooijen N., Stehling M., Drevets D.A., Leenen P.J. Subpopulations of mouse blood monocytes differ in maturation stage and inflammatory response. *J Immunol.* 2004;172(7):4410–4417. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.7.4410>.
- Chapman C.M., Beilby J.P., McQuillan B.M., Thompson P.L., Hung J. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35(7):1619–1624. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130857.19423.ad>.
- Галстян К.О., Недосугова Л.В., Никифоров Н.Г., Колмычкова К.И., Кириченко Т.В., Собенин И.А. Значение определения m1 и m2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа по сравнению с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(12):21–25. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25>. Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Nikiforov N.G., Kolmychkova K.I., Kiritchenko T.V., Sobenin I.A. Significance of m1 and m2 polarization of monocytes-macrophages in the blood for atherosclerosis risk assessment in type 2 diabetes comparing with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(12):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25>.
- Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J.L. et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med.* 2007;204(12):3037–3047. <https://doi.org/10.1084/jem.20070885>.
- Nahrendorf M., Pittet M.J., Swirski F.K. Monocytes protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;121(22):2437–2445. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346>.
- Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B. et al. The proinflammatory CD14+CD16+ monocytes are a major source of TNF1. *J Immunol.* 2002;168(7):3536–3542. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.7.3536>.
- Rogacev K.S., Zawada A.M., Emrich I., Seiler S., Böhm M., Fliser D. et al. Lower Apo A-I and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14+CD16+ monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):2120–2127. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304172>.
- Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., Давыдова Н.И., Калинина Н.М. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология.* 2018;(6):815–824. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>. Kalashnikova A.A., Voroshilova T.M., Chinenova L.V., Davydova N.I., Kalinina N.M. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology (Russia).* 2018;(6):815–824. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>.
- Grip O., Bredberg A., Lindgren S., Henriksson G. Increased subpopulations of CD16(+) and CD56(+) blood monocytes in patients with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(5):566–572. <https://doi.org/10.1002/ibd.20025>.
- Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Субпопуляционный состав моноцитов – прогностический маркер тяжелых осложнений системного воспалительного ответа после операции коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2014;(4):5–12. Режим доступа: <https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/75>. Matveeva V.G., Golovkin A.S., Grigoriev E.V. Monocyte subsets is a predictor of severe complications of systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2014;(4):5–12. (In Russ.) Available at: <https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/75>.
- Auffray C., Fogg D., Garfa M., Elaine G., Join-Lambert O., Kayal S. et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science.* 2007;317(5838):666–670. <https://doi.org/10.1126/science.1142885>.
- Челомбитко М.А., Шишкина В.С., Ильинская О.П., Каминный А.И., Павлушина Т.О., Самовилова Н.Н. и др. Цитофлуориметрическое изучение мембранных рафтов на субпопуляциях моноцитов человека при атеросклерозе. *Acta Naturae.* 2014;(4):86–94. Режим доступа: <https://doi.org/10.32607/20758251-2014-6-4-80-88>. Chelombitko M.A., Shishkina V.S., Ilyinskaya O.P., Kaminsky A.I., Pavlushina T.O., Samoilova N.N. A cytofluorometric study of membrane rafts in human monocyte subsets in atherosclerosis. *Acta Naturae.* 2014;(4):86–94. Available at: <https://doi.org/10.32607/20758251-2014-6-4-80-88>.
- Merino A., Buendia P., Martin-Malo A., Aljama P., Ramirez R., Carracedo J. Senescent CD14+ CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J Immunol.* 2010;186(3):1809–1815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001866>.
- Coffelt S.B., Tal A.O., Scholz A., De Palma M., Patel S., Urbich C. et al. Angiopoietin-2 regulates gene expression in TIE2-expressing monocytes and augments their inherent proangiogenic functions. *Cancer Res.* 2010;70(13):5270–5280. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0012>.

31. Hewing B., Au S.C., Ludwig A., Ellerbroek R., van Dijk P., Hartmann L. et al. Severe aortic valve stenosis in adults is associated with increased levels of circulating intermediate monocytes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10(1):27–34. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9726-9>.
32. Hewing B., Ellerbroek R., Au S.C., Stangl V., Dreger H., Laule M. et al. Levels of circulating intermediate monocytes decrease after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2346–2355. <https://doi.org/10.1160/TH17-05-0341>.
33. Lo S.C., Lee W.J., Chen C.Y., Lee B.C. Intermediate CD14⁺CD16⁺ monocyte predicts severe coronary stenosis and extensive plaque involvement in asymptomatic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(8):1223–1236. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1097-z>.
34. Suzuki A., Fukuzawa K., Yamashita T., Yoshida A., Sasaki N., Emoto T. et al. Circulating intermediate CD14⁺CD16⁺ monocytes are increased in patients with atrial fibrillation and reflect the functional remodelling of the left atrium. *Europace*. 2017;19(1):40–47. <https://doi.org/10.1093/europace/euv422>.
35. Urra X., Villamor N., Amaro S. Go'mez-Choco M., Obach V., Oleaga L. et al. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(5):994–1002. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.25>.
36. Tapp L.D., Shantsila E., Wrigley B.J., Pamukcu B., Lip G.Y. The CD14⁺CD16⁺ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1231–1241. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04603.x>.
37. Carlin L.M., Stamatiades E.G., Auffray C., Hanna R.N., Glover L., Vizcay-Barrena G. et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell*. 2013;153(2):362–375. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.010>.
38. Geissmann F., Jung S., Littman D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*. 2003;19(1):71–82. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(03\)00174-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00174-2).
39. Fadini G.P., Vigili de Kreutzenberg S., Boscaro E., Albiero M., Cappellari R., Kränkel N. et al. An unbalanced monocyte polarisation in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. *Diabetologia*. 2013;56(8):1856–1866. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2918-9>.
40. Skrzeczyńska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke S., Grage-Griebenow E., Zembala M., Pryjma J. Peripheral blood CD14⁺CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10. *Scand J Immunol*. 2008;67(2):152–159. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x>.
41. Delavary B.M., van der Veer W.M., van Egmond M., Niessen F.B., Beelen R.H. Macrophages in skin injury and repair. *Immunology*. 2011;216(7):753–762. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.01.001>.
42. Krzyszczyk P., Schloss R., Palmer A., Berthiaume F. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and intravenous to promote pround healing phenotypes. *Front Physiol*. 2018;9:419. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00419>. Collection 2018.
43. Калмыкова Н.В., Андреев-Андреевский А.А., Демьяненко И.А., Манских В.Н., Лагерева Е.А., Попова А.С. и др. Стимулирующий эффект различных форм коллагеновых раневых покрытий на процесс эпителизации ран кожи. *Биомедицина*. 2017;(4):85–96. Режим доступа: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/85/72>.
44. Калмыкова Н.В., Андреев-Андреевский А.А., Демьяненко И.А., Манских В.Н., Лагерева Е.А., Попова А.С. et al. The stimulation effect of various forms of collagenic wound coverings on the epithelization process of skin wounds. *Journal Biomed*. 2017;(4):85–96. (In Russ.) Available at: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/85/72>.
45. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Хац Ю.С., Суслов А.П. и др. Зависимость дифференцировки макрофагов от структуры имплантируемого материала. *Медицинская иммунология*. 2017;(5):34–35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-differentsirovki-makrofavog-ot-struktury-implantiruemogo-materiala>.
46. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Шихина А.В., Хац Ю.С., Суслов А.П. Dependence of macrophage differentiation on the structure of the implanted material. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;(5):34–35. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-differentsirovki-makrofavog-ot-struktury-implantiruemogo-materiala>.
47. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Шишкина А.В., Хац Ю.С., Суслов А.П. Суспензионная форма волокнистого внеклеточного матрикса: исследование эффективности в модели заживления полнослойной кожной раны *in vivo*. *Гены и Клетки*. 2017;(3):109–110. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2313-1829/article/view/120927>.
48. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Шишкина А.В., Хац Ю.С., Суслов А.П. Suspension form of fibrous extracellular matrix: efficiency study in a model of healing of a full-layer skin wound *in vivo*. *Genes and Cells*. 2017;(3):109–110. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2313-1829/article/view/120927>.
49. Силина Е.В., Ступин В.А., Габитов Р.Б. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы. *Клиническая медицина*. 2018;(2):106–115. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-2-106-115>.
50. Силина Е.В., Ступин В.А., Габитов Р.Б. collagen role in the mechanisms of chronic wounds healing diabetic foot syndrome. The role of collagen in the mechanisms of chronic wound healing in diabetic foot syndrome. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2018;(2):106–115. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-2-106-115>.
51. Комаров А.Н., Кезина Л.П., Силина Е.В., Орлова А.С., Корейба К.А. Клиническая эффективность биопластического материала на основе нативного коллагена 1-го типа в лечении пролежней у пациентов в нейрореабилитации: рандомизированное сравнительное исследование. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;(2):74–83. Режим доступа: <https://www.collost.ru/storage/2021/09/28/ee12d212415a3f4a617268d4274457fcb2fe4716.pdf>.
52. Комаров А.Н., Кезина Л.П., Силина Е.В., Орлова А.С., Корейба К.А. The clinical effectiveness of bioplastic material based on type I collagen for treatment of pressure ulcers in neurorehabilitation patients: randomized comparative study. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2017;(2):74–83. (In Russ.) Available at: <https://www.collost.ru/storage/2021/09/28/ee12d212415a3f4a617268d4274457fcb2fe4716.pdf>.
53. Ступин В.А., Силина Е.В., Горюнов С.В., Горский В.А., Кривихин В.Т., Богомолов М.С. и др. Оценка динамики площади раны и частоты случаев полной эпителизации при лечении синдрома диабетической стопы (результаты многоцентрового исследования). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(3):55–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2017/3/1002312072017031055>.
54. Stupin V.A., Silina E.V., Goryunov S.V., Gorsky V.A., Krivikhin V.T., Bogomolov M.S. Assessment of changes in the lesions sizes and the incidence of complete epithelialization during the treatment of diabetic foot syndrome over a period of 4 weeks (multicenter study). *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(3):55–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2017/3/1002312072017031055>.
55. Максимова Н.В., Крстич Ю.А., Ступин В.А. Оценка клинико-экономической эффективности применения биопластического материала Коллост в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017;(1):60–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kliniko-ekonomicheskoy-effektivnosti-primeneniya-bioplasticheskogo-materiala-kollost-v-lechenii-patsientov-s-sindromom>.
56. Maksimova N.V., Krstic Yu.A., Stupin V.A. The pharmacoeconomic analysis of Collost bioplastic material in patients with diabetic foot. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2017;(1):60–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kliniko-ekonomicheskoy-effektivnosti-primeneniya-bioplasticheskogo-materiala-kollost-v-lechenii-patsientov-s-sindromom>.
57. Силина Е.В., Ступин В.А., Золотарева Л.С., Комаров А.Н. Применение нативного коллагена в клинической практике для лечения хронических ран. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(9):78–84. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017978-84>.
58. Silina E.V., Stupin V.A., Zolotareva L.S., Komarov A.N. Native collagen application in clinical practice for chronic wounds treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(9):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017978-84>.
59. Походенко-Чудакова И.О., Максимович Е.В. Остеопластические резорбируемые мембраны в профилактике атрофии альвеолярной части нижней челюсти. *Дентальная имплантология и хирургия*. 2018;(1):40–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35405688>.
60. Pokhodenko-Chudakova I.O., Maksimovich E.V. Osteoplastic bioresorbable membrane in the prevention of atrophy of the alveolar part of the mandible. *Dentalnaya Implantologiya i Khirurgiya*. 2018;(1):40–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35405688>.
61. Zemskov V.M., Neymann V., Zemskov A.M., Ponko K.N. Global Role of Low Molecular Weight Nucleic Acids in Biological Systems. *Global J Med Res*. 2020;20(2):1–10. <https://doi.org/10.34257/GJMRCVOL20IS2PG5>.
62. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Атауллаханов Р.И., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2000;(3): 271–278. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie>.
63. Petrov R.V., Khaïtov R.M., Nekrasov A.V., Ataulkhanov R.I., Puchkova N.G., Ivanova A.S. Polyoxidonium – mechanism of action and clinical relevance. *Medical Immunology (Russia)*. 2000;(3): 271–278. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie>.
64. Коробкова Л. И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., Гришина Т.И., Станулис А.И., Гене Г.П. и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004;(3):87–92. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-immunomodulyatora-galavit-v-onkologicheskoy-i-hirurgicheskoy-praktike>.
65. Korobkova L.I., Velshe L.Z., Germanov A.B., Grishina T.I., Stanulis A.I., Gene G.P. Role of immunomodulator Galavit oncological and surgical practice. *Russian Journal of Biotherapy*. 2004;(3):87–92. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-immunomodulyatora-galavit-v-onkologicheskoy-i-hirurgicheskoy-praktike>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Земсков В.М., Ревшвили А.Ш.
 Концепция и дизайн исследования – Козлова М.Н., Попов В.А., Плотников Г.П.
 Написание текста – Земсков В.М., Алексеев А.А., Ревшвили А.Ш.
 Сбор и обработка материала – Шишкина Н.С., Куликова М.Н., Соловьева М.С., Козлова М.Н.
 Обзор литературы – Земсков А.М., Демидова В.С., Балбуцкий А.В.
 Перевод на английский язык – Земсков В.М.
 Анализ материала – Сучков С.В., Земсков В.М., Гришина Т.И., Балбуцкий А.В.
 Статистическая обработка – Земсков В.М., Васильев О.С.

Contribution of authors:

Article concept – Vladimir M. Zemskov, Amiran Sh. Revishvili
 Concept and design of the article – Maria N. Kozlova, Vadim A. Popov, George P. Plotnikov
 Writing text – Vladimir M. Zemskov, Andrey A. Alekseev, Amiran Sh. Revishvili
 Collection and processing of material – Nadezhda S. Shishkina, Anna N. Kulikova, Marina S. Solovieva, Maria N. Kozlova
 Literature review – Andrey M. Zemskov, Valentina S. Demidova, Alexander V. Balbutsky
 Translation into English – Vladimir M. Zemskov
 Material analysis – Sergey V. Suchkov, Vladimir M. Zemskov, Tatyana I. Grishina, Alexander V. Balbutsky
 Statistical processing – Vladimir M. Zemskov, Oleg S. Vasiliev

Информация об авторах:

Земсков Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; arturrego@yandex.ru

Ревшвили Амиран Шотаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>; vishnevskogo@ixv.ru

Козлова Мария Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mknkozlova@rambler.ru

Шишкина Надежда Семеновна, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Куликова Анна Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-5514-5600>; shinshila72@mail.ru

Балбуцкий Александр Владимирович, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6809-3221>; white1763@yandex.ru

Алексеев Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель ожогового центра, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4794>; 4994087096@mail.ru

Земсков Андрей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Демидова Валентина Семеновна, д.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Попов Вадим Анатольевич, д.м.н., профессор, врач – сердечно-сосудистый хирург, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>; PopovVA@ixv.ru

Плотников Георгий Павлович, д.м.н., профессор, врач – анестезиолог-реаниматолог, руководитель отдела отделения реанимации и интенсивной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>; Plotnikov@ixv.ru

Гришина Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8762-5289>; tigrishgrishina@yandex.ru

Сучков Сергей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Института биотехнологии и глобального здоровья, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д.11; <https://orcid.org/0000-0002-2475-4398>; ssuchkov57@gmail.com

Васильев Олег Станиславович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия, Москва, Сиреневый бульвар, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7932-116X>; iaam@yandex.ru

Соловьева Марина Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-8864-000X>; marina2016.solowiewa@yandex.ru

Information about authors:

Vladimir M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; arturrego@yandex.ru

Amiran Sh. Revishvili, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>; vishnevskogo@ixv.ru

Maria N. Kozlova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Thermal Injuries, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mknkozlova@rambler.ru

Nadezhda S. Shishkina, Junior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Anna N. Kulikova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5514-5600>; shinshila72@mail.ru

Alexander V. Balbutsky, Junior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6809-3221>; white1763@yandex.ru

Andrey A. Alekseev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Burn Center, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4794>; 4994087096@mail.ru

Andrey M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Valentina S. Demidova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Vadim A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>; PopovVA@ixv.ru

Georgy P. Plotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Intensive Care and Intensive Care Unit, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>; Plotnikov@ixv.ru

Tatyana I. Grishina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8762-5289>; tigrishgrishina@yandex.ru

Sergey V. Suchkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Institute of Biotechnology and Global Health, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2475-4398>; ssuchkov57@gmail.com

Oleg S. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Lilac Boulevard, Moscow, 105122, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7932-116X>; iaam@yandex.ru

Marina S. Solovieva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8864-000X>; marina2016.solowieva@yandex.ru