

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПРОЛЕЖНЕЙ

Борисов С.А., Каспаров Э.В., Маценко М.В.

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, e-mail: org@imprn.ru

Проведен анализ литературных данных по развитию пролежней. Определено понятие пролежней как местной, локализованной травмы кожи и/или мягких тканей, развивающееся в результате сдавления в сочетании с ишемией. С переходом от термина «pressureulcer» (дословно язва давления) к термину «pressureinjury» (дословно травма давления). Описан исторический экскурс данной проблемы. Представлена распространенность заболевания. В свете современных представлений охарактеризованы этиологические факторы развития пролежней. Несмотря на то, что пролежни представлены как мультифакторное заболевание, одну из основных причин их развития определили как нарушение в иммунитете, в связи с большим набором функций выполняемых иммунной системой, в том числе контроль целостности анатомических барьеров кожи, регуляции процесса воспаления, формирования иммунного ответа, контроля пролиферации и дифференцировки клеток. Что послужило основанием рассматривать больных с пролежнями как пациентов с иммунопатологией.

Ключевые слова: пролежни, иммунитет, клинико-иммунологическая диагностика.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF BEDSORES DEVELOPMENT

Borisov S.A., Kasparov E.V., Matsenko M.V.

Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, e-mail: org@imprn.ru

We carried out the analysis for the data on decubitus development from scientific literature. We had taken into account this lesion as local focalized injury of skin and/or soft tissues, which appears as a result of compression associated with ischemia with the transition from the term «pressure ulcer» to the term «pressure injury» (дословно травма давления). We also offer historical insights into the problem and the description of the prevalence of the disease. The etiological factors of decubitus development had been characterized in terms of their modern presentation. Despite decubitus is a multi-factor disease, one of the main reasons of its development is related to immunity disturbances. It is caused by the wide range of functions, common for immune system, including the control over the continuity of skin anatomic barriers, the inflammation process regulation, the formation of immune response, the control of proliferation and differentiation of cells. The aforementioned have resulted in considering the patients with decubitus as the patients with immune pathology.

Keywords: pressure injury, immunity, clinical and immunological diagnostic.

Инфекции кожи и мягких тканей относятся к числу наиболее частой хирургической патологии [1-3]. Среди них во всем мире пролежни являются одной из наиболее сложных медицинских и социальных проблем. Сложность заключается в недостаточной эффективности многих традиционных методов консервативного и хирургического лечения, отсутствии ранних прогностических критериев в развитии пролежней [4-6].

Пролежни описаны как «местная, локализованная травма кожи и/или мягких тканей, как правило, развивающаяся в результате сдавления в сочетании с ишемией» (NPUAR/EPUAR/PPPIA 2014). Пролежни различаются по размеру и глубине поврежденных тканей: начиная от кожной эритемы до повреждения мышечной ткани и собственно кости и классифицируются по глубине пораженной ткани с использованием системы классификации NPUAR/EPUAR/PPPIA (2009, 2014) [7]. Однако в апреле 2016 Консультативная группа NPUAR объявила об изменении терминологии. Термин «*pressureulcer*» (дословно язва давления) заменен на термин «*pressureinjury*» (дословно травма давления), что

действительно более точно отражает варианты пролежней как при неповрежденной коже, так и при возникновении язв кожи [7,8]. В предыдущей системе промежуточный, 1-й этап и этап глубоких повреждения тканей не подходил под понятия открытых язв. Это приводило к путанице, поскольку для каждого из этих этапов упомянутое повреждение определялось как пролежни (pressure ulcer – язва давления). В дополнение к изменению терминологии римские цифры этапов пролежней решено заменить на арабские. Дополнительно определены пролежни, связанные с медицинскими устройствами, и пролежни слизистых.

Проблема пролежней известна давно со времен Египта, когда для их лечения использовали мед. Авиценна, Маймонид для содействия заживлению пролежней рекомендовал питательную поддержку в виде меда, заплесневелого хлеба, мяса, животных и растительных экстрактов, сульфат меди, оксид цинка, квасцы [9]. Гиппократ описывал пролежни в сочетании с параплегией и дисфункциями мочевого пузыря и кишечника [10]. Один из основоположников медицинской хирургической практике Амбруаз Паре (16 век, Франция) положил основы в лечении пролежней, которые сильно не отличаются от настоящих подходов. При лечении рекомендовалось проведение санации, облегчение боли и хорошее питание. [11]. В 19-м веке Браун-Секар доказал, что давление ткани является основной причиной развития пролежней в противовес «нейротрофической теории» Шарко [12]. Открытия бактерий Пастером, введение антисептики Листер изменили понимание в развитии пролежней и к подходам их лечения. С применением антибиотиков повысилась эффективность лечения пролежней, однако до настоящего времени эта проблема не решена.

Пролежни являются распространенной проблемой во всем мире, затрагивающей не только госпитальных больных, но и внебольничных пациентов [13-16]. Несмотря на отсутствие статистических данных, анализ работ, посвященных пролежням, указывает на высокую частоту этой патологии. В зависимости от контингента больных в разных лечебных учреждениях, реабилитационных центрах, хосписах пролежни фиксируются в 3–27 % случаев, достигая 75 % у лежачих оперированных больных с травмой позвоночника и спинного мозга [17-24]. Учитывая ведущее значение в развитии пролежней сдавления и обездвиживания, в практике по предотвращению возникновения пролежней основной акцент делают на лечебной гимнастике, противопролежневых матрацах, применению сосудистых препаратов. При развитии данного заболевания – на местном лечении. Но если даже уходом за больными занимается специально подготовленный персонал и проводятся все профилактические мероприятия, осложнения в виде пролежней встречается в 8,1 % случаев.

Анализируя исследования, связанные с выявлением факторов риска возникновения пролежней, авторы выделяют основные внешние (этиологические) и внутренние (патофизиологические) причины, представленные в таблице 1 [25-29].

Факторы, влияющие на развитие пролежней

Внешние факторы (этиологические) первичные факторы	Внутренние факторы (патофизиологические) вторичные факторы
Чрезмерное и длительное давление Скольжение Трение Влажность Положение тела Ограничение подвижности	Снижение или отсутствие чувствительности Факторы питания (недостаточного или избыточного питания) Анемия Отеки Атеросклероз Возрастные изменения Острое заболевание Нарушенный сон Лекарственные препараты Сердечно-сосудистые изменения Эмоциональный стресс Курение Другие факторы
Рецидив пролежней Длительное пребывание в больнице Большая продолжительность операции (хирургическая неподвижность)	

Проведя обзор исследований, связанных с выявлением факторов риска возникновения пролежней, определение факторов влияющих на раневой процесс, процесс регенерации, оценки эффективности системного и локального лечения пролежневой раны, можно констатировать, что в целом нет ни одного фактора, который может объяснить риск пролежней. Вероятно, это сложное комплексное взаимодействие факторов, которое, в конечном итоге, и приводит к развитию заболевания [30].

Иммунная система, наряду с нервной и эндокринной системами, прямо или опосредованно участвует в развитии практически всех патологических процессов. С дисфункцией иммунитета связано развитие инфекционных и онкологических (особенно на фоне длительной вирусной репликации), аутоиммунной патологии, различных видов аллергий и других хронических форм заболеваний. За последнее время пришло понимание, что помимо распознавания и нейтрализации генетически чужеродных веществ, иммунная система осуществляет в организме и другие функции, а именно:

1. Контролирует целостность анатомических барьеров кожи и слизистых с поддержанием на их поверхности нормальной микробиоты [31-34].

2. Регулирует процесс воспаления. Т.е. за счет каскада сосудистых и клеточных реакций обеспечивает первый неспецифический этап защиты организма в случае, когда повреждающий агент по силе и длительности превосходит барьерные возможности ткани. Эта реакция направлена на уничтожение повреждающего агента, удаление продуктов

повреждения собственных структур и на восстановление исходной структуры в зоне повреждения [35-38].

3. Поддерживает врожденный иммунитет за счет распознавания (лектиноподобное распознавание) основных бактериальных антигенов и поврежденных собственных клеток (по незкранированным углеводным остаткам, денатурированным белкам или отсутствию «своих» белков гистосовместимости). Нейтрализует и элиминирует эти агенты в реакциях фагоцитоза, внеклеточного цитолиза, цитотоксических реакциях гранулоцитов, эозинофилов, базофилов и NK-клеток и/или цитолитических эффектах комплемента и лизоцима [39-41].

4. Обеспечивает гуморальный и клеточный адаптивный иммунитет, который развивается и закрепляется в ответ на массивное проникновение антигенов во внутреннюю среду организма за счет специфической функции лимфоцитов, вырабатывающих клон клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов), и специфических молекул (антител), направленных против конкретных чужеродных макромолекул [39,42-44].

5. Контролирует пролиферацию и апоптоз клеток, в результате чего поддерживается численность клеток в популяции на заданном уровне и происходит селекция разновидностей клеток внутри популяции (в том числе элиминация клеток с генетическими дефектами) [45].

6. Осуществляет нейтрализацию и элиминацию как самого чужеродного вещества, так и конечных продуктов его распада. Связанные с этим нарушения приводят к накоплению в организме токсических веществ, развитию интоксикации и вторичному повреждению клеток и тканей [46].

7. За счет регуляции пролиферации дифференцированных клеток данного органа и/или миграции и хоуминга стволовых клеток с их последующей дифференцировкой и пролиферацией иммунная система принимает активное участие в восстановлении как структуры, так и функции органов и систем [47-49].

Все эти функции направлены на поддержание генетического постоянства организма человека. При наличии чужеродного материала организм человека реагирует совокупностью физиологических реакций, направленных на сохранение относительного постоянства его внутренней среды – гомеостаза. При этом адаптационный ответ может осуществляться на уровне клетки в виде функциональных или морфологических изменений; на уровне органа или группы клеток, имеющих одинаковую функцию изменением их числа (чаще всего увеличением); на уровне организма – совокупностью всех физиологических функций, направленных на сохранение витальных функций и самой жизни. Реакции, которыми организм отвечает на раздражения значительной интенсивности, имеют общие неспецифические физиологические стадии. Как правило, иммунный ответ заключается, во-первых, в распознавании возбудителя или иного чужеродного материала, во-вторых, в

развертывании цепи реакций, направленных на их устранение, которое зависит от свойств патогена (вирулентность и патогенность микроорганизма, доза, кратность попадания, длительность контакта; состав, молекулярная масса АГ и т.д.) и состояния иммунной системы (ее реактивности) в условиях внешней среды [39,50].

Кератиноциты, фибробласты и клетки иммунной системы действуют как физический и химический барьер против чужеродных микроорганизмов. Эти клетки при контакте с патогенной и условно патогенной микрофлорой, за счет взаимодействия между ассоциированными с патогенами молекулярными паттернами (PAMPs) микроорганизма, а точнее специфическими микробными молекулярными структурами (MAMPs) и рецепторами распознавания паттерна (PRR), синтезируют молекулы, обладающие высокой антимикробной активностью (дефензины, ингибиторы протеаз, цитокины, хемокины, нейропептиды и пр.) [15]. PAMPs/ MAMPs уникальны для каждой бактерии, вируса, гриба, простейшего, независимо от того патоген он или комменсал. Они являются важными молекулярными структурами, необходимыми для функционирования микроорганизмов [39,40]. Это бактериальные углеводы (липополисахарид, манноза), нуклеиновые кислоты (бактериальная или вирусная ДНК или РНК), бактериальные пептиды (флагеллин, факторы удлинения микротрубочек), пептидогликаны и липотейхоевые кислоты (из грамположительных бактерий), N-формилметионин, липопротеины и грибковые глюканы и хитин и т.д.. За счет большого многообразия PRR, которые располагаются не только на клетках иммунной системы (дендритные клетки, макрофаги, моноциты, нейтрофилы, тучные клетки, В1-лимфоциты и пр.), но и экспрессируются клетками многих других органов и тканей, прежде всего клетками эпителия слизистых оболочек, эндотелием сосудов, кератиноцитами, клеткамимикроглии, нейронами и другими клетками. После чего происходит распознавание и активация рецептора с последующей передачей сигнала через адаптерные белки с индукцией синтеза различных цитокинов [48].

Функционально различают PRR: сигнальные, обеспечивающие синтез различных активных веществ; эндоцитозные – необходимы для прикрепления и поглощения микроорганизмов фагоцитами и секретируемые паттерн-распознающие рецепторные молекулы (табл. 2).

Таблица 2

Классификация паттерн-распознающих рецепторов (по R. Medzhitov, 2008, в редакции Черешнева В.А., 2012) [35]

Группа рецепторов	Представители
1. Мембранные и внутриклеточные рецепторы, участвующие в запуске сигнальных путей цитокиновых генов	Toll, TLR1-TLR11 и аналоги у растений, NOD-семейство (NBS-LRR, nucleotide-binding site leucine-rich repeat); 2'-5'-

	олигоденилатсинтаза; протеинкиназа, активируемая двухспиральной РНК
2. Паттерн-распознающие рецепторы, участвующие в фагоцитозе и эндоцитозе	Scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики, SR-A, MARCO), макрофагальный маннозный рецептор, бета-глюкановые рецепторы
3. Секретируемые паттерн-распознающие рецепторные молекулы	Коллектины (маннозосвязывающий протеин, сурфактантные протеины А и D), пентраксины (С-реактивный протеин и сывороточный амилоид А), белки семейства липидных трансфераз (липополисахаридсвязывающий протеин и др.), пептидогликан-распознающие протеины

Помимо микробной агрессии при развитии пролежней, в результате длительного давления в тканях над костными выступами нарушаются микроциркуляция и трофика, развивается гипоксия. Если такое воздействие будет длительным, произойдет некроз клеток эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки, мягких тканей с возможным изъязвлением. При повреждении мягких тканей во время разрушения клеток в большом количестве появляются эндогенные медиаторы – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениям (DAMPs), также называемые аларминами [37, 40]. Это белки теплового шока или HMGB1 (англ. high-mobilitygroupproteinB1), поврежденные протеины межклеточного матрикса, например, фрагменты гиалуронана, АТФ, мочевиная кислота, ДНК. На все эти структуры также реагирует иммунная система. Поэтому изучение иммунной системы как одной из причин, влияющих на развитие пролежней, необходимо для наиболее детального представления о возможностях прогнозирования их развития и предотвращения. Невозможно и эффективное лечение пролежней без знания иммунных механизмов. Кроме того, пролежни являются одной из ведущих причин возникновения инфекций у пациентов, длительно находящихся в лечебно-профилактических учреждениях нередко с летальным.

Таким образом, больных с пролежнями необходимо рассматривать как пациентов с иммунопатологией. Все это требует дополнительного применения активных методов иммунологической диагностики с целью применения дополнительной иммуномодулирующей терапии в лечении данной категории больных. Однако, к сожалению, число работ в этом направлении крайне мало, что обуславливает необходимость иммунологических исследований у больных с пролежнями.

Список литературы

1. Петров С.В. Общая хирургия: учебник /С.В. Петров. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2014. – 832 с.
2. Борисов А.Г. Заболеваемость, связанная с нарушениями функции иммунной системы (на примере Красноярского края) / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, В.К. Соколовская // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58, № 6. – С. 38-41.
3. Vangilder C., Macfarlane G.D., Meyer S. Results of nine international pressure ulcer prevalence surveys: 1989 to 2005. *Ostomy Wound Management*, 2008, vol. 54, pp. 40–54.
4. Pieper B. *Pressure Ulcers: Prevalence, Incidence and Implications for the Future*. Washington, DC: NPUAP, 2012.
5. Gorecki C., Nixon J., Madill A., Firth J., Brown J.M. What influences the impact of pressure ulcers on health-related quality of life? A qualitative patient-focused exploration of contributory factors. *Journal of Tissue Viability*, 2012, vol. 21, no. 1, pp. 3-12.
6. Demarré L., Van Lancker A., Van Hecke A., Verhaeghe S., Gryphonck M., Lemey J., Annemans L., Beeckman D. The cost of prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review // *Int. J.Nurs. Stud.* 2015. Vol. 52. № 11. P. 1754-1774. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.06.006. Epub. 2015. Jun. 25.
7. NPUAP/EPUAP. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline*. Washington, DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel, 2009.
8. Bates-Jensen B.M., Guihan M., Garber S.L., Chin A.S., Burns S.P. Characteristics of recurrent pressure ulcers in veterans with spinal cord injury // *J. Spinal Cord Med.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 34-42.
9. Silver JR History of the treatment of spinal injuries // *Postgraduate Medical Journal.* 2005. Vol. 81. P. 108-114.
10. Adams F. *The genuine works of Hippocrates*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1939. 300 p.
11. Donovan W. H Spinal Cord Injury – Past, Present, and Future // *J. Spinal Cord Med.* 2007. Vol. 30, № 2. P. 85–100.
12. Levine J.M. Historical perspective on pressure ulcer: The decubitus ominosus of Jean-Martin Charcot // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 1248-1251.
13. Цупиков Ю.М. Комбинированное лечение пролежней у спинальных больных (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Цупиков. – Волгоград, 2009. – 125 с.

14. Филатов Е.В. Характеристика микробного состава пролежневых ран в динамике травматической болезни спинного мозга / Е.В. Филатов, О.Д. Овчинников, Н.В. Требущенко // Политравма. – 2013. – № 4. – С. 46-50.
15. Zhang Y., Liang C. Innate recognition of microbial-derived signals in immunity and inflammation.// *Sci. China Life Sci.* 2016. Vol. 59. No. 12. P. 1210-1217.
16. Biglari B., Büchler A., Reitzel T., Swing T., Gerner H.J., Ferbert T., Moghaddam A. A retrospective study on flap complications after pressure ulcer surgery in spinal cord-injured patients// *Spinal Cord.* 2014. Vol. 52. No. 1. P. 80-83.
17. Гринь А.А., Кайков А.К., Крылов В.В. Профилактика и лечение осложнений у больных с позвоночно-спинномозговой травмой (часть 1) /А.А. Гринь, А.К. Кайков, В.В. Крылов // *Нейрохирургия.* – 2014. – № 4.– С. 75-86
18. Biglari B., Buchler A., Reitzel T. et al. A retrospective study on flap complications after pressure ulcer surgery in spinal cord-injured patients // *Spinal Cord.* 2014. Vol. 52. No. 1. P. 80-83.
19. Wang H., Niewczyk P., Divita M. et al. Impact of pressure ulcers on outcomes in inpatient rehabilitation facilities // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2014. Vol. 93. No. 3. P. 207-216.
20. Noe B.B., Mikkelsen E.M., Hansen R.M. et al. Incidence of traumatic spinal cord injury in Denmark, 1990-2012: a hospital- based study [online publication] // *Spinal Cord.* – 2014 (November 4). – URL: [http://dx. doi. org/10. 1038/sc. 2014. 181](http://dx.doi.org/10.1038/sc.2014.181) (дата обращения: 16.07.2017).
21. Scheel-Sailer A., Wyss A., Boldt C. et al. Prevalence, location, grade of pressure ulcers and association with specific patient characteristics in adult spinal cord injury patients during the hospital stay: a prospective cohort study // *Spinal Cord.* 2013.Vol. 51. No. 11. P. 828-833.
22. Saunders L.L., Krause J.S., Acuna J.Association of race, socioeconomic status, and health care access with pressure ulcers after spinal cord injury // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2012. Vol. 93. No. 6. P. 972-977.
23. Babu A., Madhavan K., Singhal M., Sagar S., Ranjan P. Pressure Ulcer Surveillance in Neurotrauma Patients at a Level One Trauma Centre in India // *Oman Med. J.* 2015.Vol. 30. No. 6. P. 441-446. doi: 10.5001/omj.2015.87
24. Ling Fu Shaw, Pao-Chu Chang, Jung-Fen Lee, Huei-Yu Kung, Tao-Hsin Tung. Incidence and Predicted Risk Factors of Pressure Ulcers in Surgical Patients: Experience at a Medical Center in Taipei, Taiwan // *Biomed Res. Int.* 2014. 2014. P. 416896. (Published online). doi: 10.1155/2014/416896.
25. Agrawal K., Chauhan N. Pressure ulcers: Back to the basics // *Indian J. Plast. Surg.* 2012.Vol. 45. No. 2. P. 244-254. doi: 10.4103/0970-0358.101287.

26. Coleman S., Gorecki C., Nelson E.A., Closs S.J., Defloor T., Halfens R., Farrin A., Brown J., Schoonhoven L., Nixon J. Patient risk factors for pressure ulcer development: systematic review// *Int. J.Nur.s Stud.* 2013. Vol. 50. No. 7. P. 974-1003. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2012.11.019.
27. Bredeesen I.M., Bjørø K., Gunningberg L., Hofoss D. Patient and organisational variables associated with pressure ulcer prevalence in hospital settings: a multilevel analysis // *BMJ Open.* 2015. Vol. 5. No. 8. P. e007584. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007584.
28. Nakamura Y., Ammar Ghaibeh A., Setoguchi Y., Mitani K., Abe Y., Hashimoto I., Moriguchi H. On-Admission Pressure Ulcer Prediction Using the Nursing Needs Score// *JMIR Med Inform.* 2015. Vol. 3. No. 1: e8. doi: 10.2196/medinform.3850.
29. Coleman S., Nelson E.A., Keen J., Wilson L., McGinnis E., Dealey C., Stubbs N., Muir D., Farrin A., Dowding D., Schols J.M., Cuddigan J., Berlowitz D., Jude E., Vowden P., Bader D.L., Gefen A., Oomens C.W., Schoonhoven L., Nixon J. Developing a pressure ulcer risk factor minimum data set and risk assessment framework// *J. Adv. Nurs.* 2014. Vol. 70. No. 10. P. 2339-2352. doi: 10.1111/jan.12444.
30. Coleman S., Nixon J., Keen J., Wilson I., McGinni S.E., Dealey C., Stubbs N., Farrin A. A new pressure ulcer conceptual framework // *Journal of Advanced Nursing.* 2014. Vol. 70. No. 10. P. 2222–2234. doi:10.1111/jan.12405.
31. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет/ А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, В.А. Метельская, О.Г. Гречишникова, А.Л. Байракова, Е.А. Егорова, Ю.Н. Урбан, И.В. Евсегнеева // *Иммунология.* – 2015. – Т.36. – No. 5. – С. 290-295.
32. Smith P., MacDonald T., Blumberg R. *Principles of Mucosal Immunology* // Garland Science. 2012. 512 p.
33. Belkaid Y., Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation // *Cell.* 2014.Vol. 157. No. 1. P. 121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
34. Blaser M.J. The microbiome revolution. // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. No. 10. P.4162-4165. doi: 10.1172/JCI78366.
35. Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // *Медицинская иммунология.* – 2012. – Т. 14, no. 1-2. – С. 9-20.
36. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях / А.Г. Борисов // *Российский иммунологический журнал.* – 2014. – Т. 8(17), no. 4.– С. 1002–1011.
37. Gilroy D., De Maeyer R. New insights into the resolution of inflammation// *Semin Immunol.* 2015. Vol. 27. No. 3. P. 161-168. doi: 10.1016/j.smim.2015.05.003.

38. Headland S.E., Norling L.V. The resolution of inflammation: Principles and challenges// *Semin Immunol.* 2015. Vol. 27. No. 3. P. 149-160. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.014.
39. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
40. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // *Nature Rev. Immunol.* 2001. Vol. 1. P. 136-144.
41. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. No. 5. P. 338-344.
42. Борисов А.Г. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, Д.В. Черданцев, Д.Э. Здзитовецкий, О.В. Первова, И.В. Кудрявцев, В.Д. Беленюк, В.А. Шапкина // *Хирургия им. Н.И.Пирогова.* – 2016. – № 9.– С.28-34.
43. Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology.* Wiley-Blackwell. 2014. 376 p.
44. Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R., Roitt I.M. *Roitt's Essential Immunology: Includes FREE Desktop Edition, 12th Edition.* Wiley-Blackwell, 2011. 560 p.
45. Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация лимфоцитов в аспекте иммунопатогенеза различных заболеваний / В.А. Козлов // *Иммунология.* – 2006. – Т. 27. – № 6. – С. 378–382.
46. Nich C., Takakubo Y., Pajarinen J. et al. Macrophages-Key cells in the response to wear debris from joint replacements // *J. Biomed. Mater. Res.* 2013. Vol. 101. No. 10. P. 3033–3045.
47. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита / А.А. Савченко, А.Г. Борисов, Д.Э. Здзитовецкий, И.В. Кудрявцев // *Инфекция и иммунитет.* – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 63–70.
48. Ali R.R., Hollander A.P., Kemp P., Webster A., Wilkins M.R. Regulating cell-based regenerative medicine: the challenges ahead // *Regenerative Medicine* January. 2014. Vol. 9. No. 1. P. 81-87.doi: 10.2217/rme.13.78.
49. Caramella C., Conti B., Modena T., Ferrari F., Bonferoni M.C., Genta I., Rossi S., Torre M.L., Sandri G., Sorrenti M., Catenacci L., Dorati R., TripodoG. Controlled delivery systems for tissue repair and regeneration // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2016. Vol. 32. P. 206-228.doi:10.1016/j.jddst.2015.05.015.
50. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы / А.Г. Борисов // *Медицинская иммунология.* – 2013. – Т. 15, no. 1. – С.45-50.