

Возможности коррекции клеточного иммунитета применением внутривенного лазерного облучения крови и цитокинотерапии ронколейкином в периоперационном периоде при непрямой реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей

Дж. В. Косаев¹, И. А. Гасанов², Н. С. Абушов¹, Г. Т. Тагизаде¹, И. Л. Намазов¹

¹Научный центр хирургии имени акад. М. А. Топчибашева, г. Баку, Азербайджан,

²Национальный центр онкологии, г. Баку, Азербайджан

Possibilities of the cellular immunity correction using intravenous laser irradiation of the blood and cytokinotherapy with roncoleukin in perioperative period while indirect revascularization done in patients with critical ischemia of the lower extremities

J. V. Kosayev¹, I. A. Hasanov², N. S. Abushov¹, G. T. Tagizade¹, I. L. Namazov¹

¹Scientific Centre of Surgery named after acad. M. A. Topcibashev, Baku, Azerbaijan,

²National Centre of Oncology, Baku, Azerbaijan

Реферат

Цель. Изучить возможности коррекции клеточного иммунитета применением внутривенного лазерного облучения крови и цитокинотерапии ронколейкином в периоперационном периоде при непрямой реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей.

Материалы и методы. Проведено проспективное контролируемое клинично-лабораторное исследование у 162 больных с критической ишемией нижних конечностей на фоне дистального стеноза (окклюзии) артерий, перенесших операции непрямой реваскуляризации. Этиологическими факторами критической ишемии нижних конечностей были облитерирующий атеросклероз – у 108 (66,7%) больных и облитерирующий тромбангиит – у 54 (33,3%) больных. У 56 больных диагностирована III степень, у 106 больных – IV степень хронической ишемии. В периоперационном периоде у 34 больных проводили стандартное лечение (1-я группа), у 32 больных – стандартное лечение и внутривенное лазерное облучение крови (2-я группа), у 32 больных – стандартное лечение и цитокинотерапию ронколейкином (3-я группа), у 33 больных – стандартное лечение, внутривенное лазерное облучение крови и цитокинотерапию (4-я группа), у 31 больного при реваскуляризирующей остеотрепанации с внутрикостномозговым лазерным облучением – стандартное лечение, внутривенное лазерное облучение крови и цитокинотерапию (5-я группа). В динамике изучали параметры клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+лимфоциты; соотношение CD4+/CD8+) и фагоцитоза. Показатели клеточного иммунитета сравнивали с идентичными показателями 48 практически здоровых лиц (референсная группа).

Результаты. При поступлении в клинику у больных с критической ишемией нижних конечностей при дистальном стенозе (окклюзии) выявлено резкое изменение клеточного иммунитета в сторону иммунной недостаточности. Включение внутривенного лазерного облучения крови и цитокинотерапии в отдельности и в сочетании в комплекс лечебных мероприятий в периоперационном периоде при непрямой реваскуляризации приводило к достоверному ($p < 0,05$) нивелированию показателей клеточного иммунитета. Коррекция клеточного иммунитета достоверно ($p < 0,01-0,001$) зависела от лечебного фактора с умеренной ($r = 0,5-0,6$) корреляцией. Наилучшие результаты получены при совместном применении внутривенного лазерного облучения крови и цитокинотерапии в периоперационном периоде при непрямой реваскуляризации, особенно при операции реваскуляризирующей остеотрепанации с внутрикостномозговым лазерным облучением.

Выводы. Использование внутривенного лазерного облучения крови и цитокинотерапии вместе со стандартным лечением в периоперационном периоде при непрямой реваскуляризации достоверно корректирует клеточный иммунитет у больных с критической ишемией нижних конечностей при дистальном стенозе (окклюзии) артерий, и динамику этих показателей можно использовать как объективный критерий оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: дистальная окклюзия артерий; критическая ишемия нижних конечностей; непрямая реваскуляризация; внутривенное лазерное облучение крови; цитокинотерапия; клеточный иммунитет.

Abstract

Objective. To study up the possibilities of the cellular immunity correction using intravenous laser irradiation of the blood and cytokinotherapy with roncoleukin in perioperative period while indirect revascularization done in patients with critical ischemia of the lower extremities.

Materials and methods. Prospective controlled clinic–laboratory investigation was performed in 162 patients, suffering critical ischemia of the lower extremities on background of distal arterial stenosis (occlusion) and to whom indirect revascularization operations were done. Etiology of the lower extremities critical ischemia were the obliterating atherosclerosis – in 108 (66.7%) patients and obliterating thrombangiitis – in 54 (33.3%) patients. In 56 patients a Degree III was diagnosed, and in 106 patients – IV Degree of chronic ischemia. In perioperative period in 34 patients a standard treatment was performed (Group I), in 32 patients – standard treatment and intravenous laser irradiation of the blood (Group II), in 32 patients – standard treatment and cytokinotherapy with roncolekin (Group III), in 33 patients – standard treatment, intravenous laser irradiation of the blood and cytokinotherapy (Group IV), in 31 patients in a revascularized osteotrepation with intramedullary laser irradiation – standard treatment, intravenous laser irradiation of the blood and cytokinotherapy (Group V). Parameters of cellular immunity (CD3+, CD4+, CD8+lymphocytes; ratio CD4+/CD8+) and of phagocytosis were studied in dynamics. The cellular immunity indices were compared with identical indices in 48 practically healthy persons (a reference group).

Results. While admittance to hospital in patients with critical ischemia of the lower extremities in a distal stenosis (occlusion) the abrupt change of cellular immunity was revealed towards the immune insufficiency. Inclusion of intravenous laser irradiation of the blood and of cytokinotherapy, separately or in combination, into the treatment measures complex of perioperative period in indirect revascularization have leded towards trustworthy ($p < 0.05$) elimination of the cellular immunity indices. Correction of cellular immunity trustworthily depended on ($p < 0.01–0.001$) the treatment factor with moderate ($r = 0.5–0.6$) correlation. Best results were obtained while joint application of intravenous laser irradiation of the blood and cytokinotherapy in perioperative period in indirect revascularizaation, peculiarly while operation of revascularized osteotrepation with intramedullary laser irradiation.

Conclusion. Application of intravenous laser irradiation of the blood and cytokinotherapy together with standard treatment in perioperative period while doing indirect revascularization corrects the cellular immunity trustworthily in patients, suffering critical arterial ischemia of the lower extremities, and the dynamics of these indices may be used as an objective criterion of the efficacy estimation for the therapy conducted.

Keywords: distal arterial occlusion; critical ischemia of the lower extremities; indirect revascularization; intravenous laser irradiation of the blood; cytokinotherapy; cellular immunity.

В патогенезе развития критической ишемии нижних конечностей (КИНК) немаловажную роль играет нарушение клеточного и гуморального иммунитета [1–4]. По мере прогрессирования ишемии нижних конечностей и развития хронического асептического и инфекционного воспалительного процесса нарушение в иммунной системе усугубляется и развивается иммунная недостаточность в целом и по отдельным показателям [2–6].

В комплексном хирургическом лечении с целью коррекции иммунной системы у больных с КИНК при хронических окклюзирующих заболеваниях артерий нижних конечностей предложены и в клинической практике успешно применяются методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, ультрафиолетовое облучение крови), различные иммуномодулирующие и иммунокорректирующие препараты (Т–активин, имунофан, полиоксидоний, серотонина адипинат и др.) [3, 4, 7].

При дистальном поражении артерий из–за невозможности выполнения шунтирующих операций для сохранения конечности как альтернатива ампутации предложены непрямые методы ревазуляризации, эффективность которых во многом зависит от степени стимуляции периферического кровообращения и коррекции иммунных нарушений. В литературе имеются сообщения об эффективности применения внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и цитокинотерапии (ЦТ) ронколейкином в комплексном лечении больных с различными патологиями, в том числе заболеваниями периферических артерий [5, 6, 8–11]. Иммуномодулирующий и

иммунокорректирующий эффект использования ВЛОК и ЦТ ронколейкином в отдельности и в сочетании в лечении больных с сердечно–сосудистыми патологиями, в том числе с КИНК при дистальной окклюзии артерий, недостаточно изучен, а имеющиеся данные иногда противоречивы [5, 6, 12]. Эти факты обуславливают актуальность проведения научно обоснованных исследований по применению этих компонентов для иммунокоррекции у больных с КИНК.

Цель исследования: изучить возможности коррекции клеточного иммунитета применением ВЛОК и ЦТ ронколейкином в периоперационном периоде при неярмой ревазуляризации у больных с КИНК.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное контролируемое клиничко–лабораторное исследование у 162 больных с КИНК при дистальной окклюзии артерий нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии Научного центра хирургии имени акад. М. А. Топчибашева. На проведение данного исследования было получено разрешение Этического комитета Научного центра хирургии имени акад. М. А. Топчибашева. Все пациенты перед началом лечения были ознакомлены со всеми аспектами хирургического лечения и подписали соответствующее информативное согласие. Возраст больных – от 31 до 74 лет. Мужчин – 121 (74,7%), женщин – 41 (25,3%). Длительность развития критической ишемии – от 2 мес до 4 лет. Этиологическими факторами

Таблиця 1. Динаміка показателів клітинного імунітету в залежності від характеру лікування в періопераційному періоді при непрямій ревазуляризації ($\bar{x} \pm s_x$, $P=0,95$, $C_{sk} \leq 9,1\%$)

Показателі, %	Групи больних											
	референтна група (n=48)		1-я (n=34)		2-я (n=32)		3-я (n=32)		4-я (n=33)		5-я (n=31)	
	при поступленні	в кінці лікування	при поступленні	в кінці лікування	при поступленні	в кінці лікування	при поступленні	в кінці лікування	при поступленні	в кінці лікування	при поступленні	в кінці лікування
CD3+лімфоцити	66,5±4,5	50,1±3,7	48,7±3,7	59,9±4,3*	49,2±3,9	60,1±4,6*	47,9±3,7	61,8±4,5*	48,4±3,9	63,4±4,9*	48,4±3,9	63,4±4,9*
CD4+лімфоцити	48,9±3,7	55,4±3,8	58,6±3,9	51,2±3,3*	59,2±3,9	50,9±3,7*	58,4±3,9	50,6±3,3*	59,2±4,8	50,1±3,6*	59,2±4,8	50,1±3,6*
CD8+лімфоцити	28,3±2,1	19,7±1,2	18,6±1,2	23,1±1,6*	19,1±1,4	24,4±1,8*	19,0±1,4	25,8±1,8*	18,9±1,6	26,2±2,2*	18,9±1,6	26,2±2,2*
CD4+/CD8+	1,72±0,11	2,81±0,21	3,15±0,21	2,21±0,16*	3,09±0,25	2,09±0,16*	3,07±0,22	1,96±0,17*	3,13±0,23	1,91±0,17*	3,13±0,23	1,91±0,17*
ФГ	38,4±2,6	24,5±1,9	27,6±2,3	32,4±3,1	24,9±1,7	34,6±2,7	24,4±2,1	35,4±2,6	24,7±2,1	36,7±3,2*	24,7±2,1	36,7±3,2*

Примечание. CD3+ – общая популяция Т-лімфоцитів; CD4+ – Т-хелпери; CD8+ – цитотоксическіе Т-лімфоциты (то же в табл. 2); * – изменение показателей внутри группы при поступлении и в конце стационарного лечения по горизонтальной линии статистически достоверно ($p < 0,05$).

КИНК были облитерирующий атеросклероз – у 108 (66,7%) больных и облитерирующий тромбангиит – у 54 (33,3%) больных. У 56 больных диагностирована III степень, у 106 больных – IV степень хронической ишемии. Неинвазивными методами исследования и мультиспиральной компьютерно-томографической ангиографией у всех больных выявлена нереконструктабельная окклюзия бедренно-подколенно-тибиального и тибиадно-стопного сегментов артерий. Из-за невозможности выполнения шунтирующих операций всем больным была выполнена непрягая ревазуляризация – ревазуляризируюшая остеотрепанация (РОТ), поясничная симпатэктомія (ПСЭ), ПСЭ и РОТ и предложенная нами РОТ с внутрикостномозговим лазерным облучением (ВКЛО). В зависимости от применения ВЛОК и ЦТ ронколейкином («Биотех», Санкт-Петербург) в періопераційному періоді больные были распределены на пять групп: 1-я группа (34 больных) – в періопераційному періоді было проведено стандартное лечение без применения ВЛОК и ЦТ; 2-я группа (32 больных) – стандартное лечение с применением ВЛОК; 3-я группа (32 больных) – стандартное лечение с ЦТ; 4-я группа (33 больных) – стандартное лечение с ВЛОК и ЦТ; 5-я группа (31 больной, РОТ с ВКЛО) – стандартное лечение с ВЛОК и ЦТ.

По длительности и степени хронической ишемии, возрасту и полу, характеру дистальных стеноза и окклюзии артерий и сопутствующих заболеваний, видам операций непрягой ревазуляризации все группы были сопоставимы.

ВЛОК проводили аппаратом «Мустанг 2000» при следующих параметрах: длина волны – 0,063 мкм, мощность лазерного излучения на конце световода – 5 мВт, экспозиция – 30 мин, курс лечения – 10–12 сеансов. Параметры проведения ВКЛО: длина волны – 0,063 мкм, мощность лазерного излучения на конце световода – 1,5–2 мВт, экспозиция – 15 мин, курс лечения – 7–8 сеансов. ЦТ проводили двухкратным подкожным введением рекомбинантного препарата интерлейкина-2 ронколейкина («БиоТех», Санкт-Петербург) в дозе 1 000 000 МЕ в періопераційному періоді.

При поступлении больных в клинику и в конце стационарного лечения нами изучены параметры клеточного иммунитета: CD3+, CD4+, CD8+лімфоциты, соотношение CD4+/CD8+, фагоцитоз (ФГ).

Для характеристики возможных корреляционных связей изученных параметров с различными схемами періопераційного лечения полученные лабораторные данные были обработаны методами статистики для непараметрических критериев с вычислением критерия согласия (сопряжения) Пирсона (χ^2) и коэффициента корреляции (r) при уровне доверительной вероятности $p=0,95$.

Результаты

При поступлении в клинику состояние больных было оценено как тяжелое или средней тяжести. В сравнении с показателями референтной группы при первичном исследовании у больных с КИНК при дистальных стенозе и окклюзии артерий наблюдали выраженные изменения показателей клеточного иммунитета. Так, у больных всех пяти клинических групп резко уменьшился уровень CD3+лімфоцитів соответственно на 27,3% ($p<0,05$), 26,8% ($p<0,05$), 26,1% ($p<0,05$), 28,0% ($p<0,05$) и 27,2% ($p<0,05$), CD8+лімфоцитів – соответственно на 33,6% ($p<0,05$), 34,3% ($p<0,05$), 32,5% ($p<0,05$), 32,9% ($p<0,05$) и 33,2% ($p<0,05$), ФГ – соответственно на 39,2% ($p<0,05$), 37,2% ($p<0,05$), 35,2% ($p<0,05$), 36,5% ($p<0,05$) и 35,7%

($p < 0,05$), різко підвищились рівень CD4+лімфоцитів відповідно на 20,4% ($p < 0,05$), 19,8% ($p < 0,05$), 21,1% ($p < 0,05$), 19,4% ($p < 0,05$) і 21,1% ($p < 0,05$), співвідношення CD4+/CD8+ – відповідно на 81,9% ($p < 0,05$), 83,1% ($p < 0,05$), 79,6% ($p < 0,05$), 78,5% ($p < 0,05$) і 81,9% ($p < 0,05$).

Стимуляція регіонарного кровотока непрямими методами ревазуляризації, лікування, направлене на корекцію показателів згортливої системи крові, ліпидного обміну і антиоксидантної системи, імунної реакції організму, приводили до покращення загального стану хворих, регресії ступеня ішемії в тій чи іншій мірі, стиханню асептичного і інфекційного запального процесу, стимуляції заживлення язв і некротических ран.

Паралельно з клінічним покращенням в 1-й групі хворих в кінці стаціонарного лікування констатована незначительна позитивна динаміка показателів клітинного імунітету (табл. 1), а саме: тенденція до зменшення рівня CD4+лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ відповідно на 5,9% ($p > 0,05$) і 10,3% ($p > 0,05$), збільшенню рівня CD3+, CD8+лімфоцитів і ФГ відповідно на 4,2% ($p > 0,05$), 4,8% ($p > 0,05$) і 12,6% ($p > 0,05$).

Во 2-й групі хворих відмічено достовірне покращення показателів клітинного імунітету. В порівнянні з початковими даними в кінці стаціонарного лікування знизився рівень CD4+лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ відповідно на 12,7% ($p < 0,05$) і 29,8% ($p < 0,05$), збільшилися рівні CD3+, CD8+лімфоцитів і ФГ відповідно на 22,9% ($p < 0,05$), 24,2% ($p < 0,05$) і 34,4% ($p < 0,05$).

В 3-й групі хворих в порівнянні з початковими даними в кінці стаціонарного лікування також відмічено достовірне покращення показателів клітинного імунітету: рівень CD4+лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ знизився відповідно на 14,1% ($p < 0,05$), 32,4% ($p < 0,05$), рівні CD3+, CD8+ і ФГ збільшилися відповідно на 22,2% ($p < 0,05$), 27,7% ($p < 0,05$) і 36,5% ($p < 0,05$).

В 4-й групі хворих комбіноване застосування ВЛОК і ЦТ в періопераційному періоді значительно покращило показателі клітинного імунітету в порівнянні з початковими даними. Так, в кінці лікування динаміка показателів клітинного імунітету характеризувалася зниженням рівня CD4+лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ відповідно на 13,4% ($p < 0,05$), 37,2% ($p < 0,05$), підвищенням рівнів CD3+, CD8+лімфоцитів і ФГ відповідно на 29,0% ($p < 0,05$), 35,7% ($p < 0,05$) і 45,1% ($p < 0,05$).

В 5-й групі хворих з КИНК, у яких виконали операцію РОТ з ВКЛО, а в періопераційному періоді застосовували ВЛОК з ЦТ, констатовано достовірне найбільш виражене покращення всіх показателів клітинного імунітету. Так, в завершенні стаціонарного лікування в порівнянні з початковими даними відмічено зниження рівня CD4+лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ відповідно на 15,4% ($p < 0,05$), 39,0% ($p < 0,05$), рівнів CD3+, CD8+лімфоцитів і ФГ відповідно на 30,9%

Таблиця 2. Взаємозв'язь змінення показателів клітинного імунітету з характером лікування в періопераційному періоді при непрямій ревазуляризації у хворих з КИНК на фоні дистального поразення артерій

Показатели	Характеристика показателя	Групи хворих				
		1-я (n=34)	2-я (n=32)	3-я (n=32)	4-я (n=33)	5-я (n=31)
CD3+	Пониженны	12	23	24	26	26
	Без изменения	22	9	8	7	5
CD4+	Пониженны	13	24	25	26	26
	Без изменения	21	8	7	7	5
CD8+	Повышенны	15	25	26	28	28
	Без изменения	19	7	6	5	3
CD4+/CD8+	Пониженны	13	24	25	26	26
	Без изменения	21	8	7	7	5
ФГ	Повышенны	16	26	27	29	28
	Без изменения	18	6	5	4	3

($p < 0,05$), 38,6% ($p < 0,05$) и 48,6% ($p < 0,05$).

Нами проведен корреляционно–статистический анализ зависимости коррекции показателей клеточного иммунитета от тактики лечения в периоперационном периоде при непрямо́й реваскуляризации у больных с КИНК на фоне дистальной окклюзии артерий с вычислением коэффициента корреляции (r) и критерия согласия Пирсона (χ^2) при уровне доверительной вероятности $p = 0,95$ ($p < 0,05$).

Как видно из *табл. 2*, зависимость коррекции показателей клеточного иммунитета от методики лечения в периоперационном периоде при непрямо́й реваскуляризации статистически достоверна ($p < 0,01–0,001$) и между ними имеется умеренная корреляционная связь ($r = 0,5–0,6$).

Обсуждение

У больных с КИНК при дистальных стенозе и окклюзии артерий выявлено значительное нарушение клеточного иммунитета с преимуществом иммунной недостаточности (снижение CD3+ – общей популяции Т–лимфоцитов, CD8+ – цитотоксических Т–лимфоцитов, ФГ). Более выраженное нарушение отмечено у больных с поражением артерий бедренно–подколенного, подколенно–берцового сегментов, мультиэтажным поражением сосудов, с выраженным асептическим и инфекционным воспалительным процессом в конечности, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Угнетение иммунной системы тормозит репаративные и регенераторные процессы в организме в целом и в том числе в ишемизированной конечности. Изменения клеточного иммунитета у больных с облитерирующими заболеваниями артерий и КИНК и результаты коррекции этих нарушений были идентичны с изменениями этих показателей, выявленными другими исследователями [1–4, 6]. Применение ВЛОК и ЦТ ронколейкином в отдельности и в сочетании в периоперационном периоде при непрямо́й реваскуляризации у больных с КИНК оказывает достоверное иммуномодулирующее и иммунокорректирующее действие на Т–звено лимфоцитов, что лабораторно отражается в повышении уровней CD3+, CD8+ лимфоцитов, фагоцитарной активности крови, снижении уровня CD4+ лимфоцитов, соотношения CD4+/CD8+, а клинически – в стихании асептического и инфекционного воспалительного процесса, активации заживления язв и некротических ран на стопе. Наилучшая коррекция показателей клеточного иммунитета у больных с КИНК при дистальном поражении артерий наблюдалась при совместном применении ВЛОК и ЦТ в периоперационном периоде, особенно при операции РОТ с ВКЛО. ВЛОК и ВКЛО нивелируют нарушения микроциркуляции [6, 13] и оказывают корректирующее действие на иммунную систему [3, 5, 6], а ЦТ рекомбинантным препаратом интерлейкина–2 ронколейкином оказывает выраженное иммуномодулирующее и иммунокорректирующее действие [14–19]. Теоретическая предпосылка о том, что эти два компонента могут усиливать иммуномодулирующий эффект друг друга, нашла свое под-

тверждение в нашем исследовании. Корреляционно–статистический анализ показал, что коррекция показателей клеточного иммунитета достоверно ($p < 0,01–0,001$) зависит от методики лечения в периоперационном периоде с умеренной ($r = 0,5–0,6$) корреляцией. Уменьшение воспалительного отека в результате проведенного лечения способствует увеличению числа функционирующих сосудов микроциркуляторного русла и улучшению тканевой перфузии в ишемизированной конечности.

Выводы

1. Использование ВЛОК и ЦТ в отдельности и в сочетании в периоперационном периоде при непрямо́й реваскуляризации у больных с КИНК на фоне дистальных стеноза и окклюзии артерий достоверно ($p < 0,05$) корректирует показатели клеточного иммунитета и является патогенетически обоснованным. При этом наиболее выраженное улучшение клеточного иммунитета наблюдается при совместном их применении.

2. Достоверная зависимость ($p < 0,01–0,001$) улучшения показателей клеточного иммунитета от методики их коррекции и наличие умеренной ($r = 0,5–0,6$) корреляционной связи между ними позволяют рекомендовать динамику параметров клеточного иммунитета как объективный критерий эффективности лечения больных с КИНК при дистальных стенозе и окклюзии артерий.

Подтверждение

Финансирование. Данная научная работа не участвует в грантовых исследованиях и не выполняется по государственному контракту.

Вклад авторов. Все авторы внесли одинаковый вклад в эту работу.

Конкурирующие интересы. Авторы, которые приняли участие в этом исследовании, заявили, что у них нет конфликта интересов в отношении этой рукописи.

Согласие на публикацию. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

References

1. Abyshov NS, Zakirdzhaev ED, Aliev ZM, Zeynalova ZM, Mamedova LD. Immunologicheskaya reaktivnost u bolnykh obliteriruyushchim trombangiitom s kriticheskoy ishemiei nizhnikh konechnostey razlichnogo geneza. *Sərrahiyyə/Surgery*. 2010;(3):81–4. [In Russian].
2. Zemskov AM, Samoday VG. Immunnye narusheniya i ikh korrektsiya u operirovannykh bolnykh obliteriruyushchim aterosklerozom. *Khirurgiya*. 2006;(4):38–41. [In Russian].
3. Krotovskiy GS, Zudin AM. Taktika lecheniya patsientov s kriticheskoy ishemiei nizhnikh konechnostey. Moskva; 2005. 160 s. [In Russian].
4. Lazarenko VA, Nikolaev SB, Byvstrova NA, Konoplya AI. Korrektsiya immuno–metabolicheskikh narusheniy u bolnykh s kriticheskoy ishemiei nizhnikh konechnostey ateroskleroticheskogo geneza. *Chelovek i ego zdorove*. 2010;(2):77–83. [In Russian].
5. Kosaev DzhV, Akhmedova LM, Gadzhieva GK. Monitoring immunologicheskikh pokazateley u bolnykh s kriticheskoy ishemiei nizhnikh konechnostey pri kompleksnom lechenii s primeneniem lazeroterapii. *Lazernaya meditsina*. 2010;14(1):4–7. [In Russian].

6. Gasanov IA, Kosaev DzhV. Combined application of intravenous laser therapy, intraosseous laser irradiation and roncoleukin for indirect revascularization in patients having distal arterial disease with critical lower limb ischemia. *Lasernaya medicina*. 2019;23(s3):16. [In Russian].
7. Guseynov BA, Akhmedov MB. Ekstrakoroporalnoe ultrafioletovoe obluchenie krovi v prakticheskoy meditsine. Baku; 2000. 202 s. [In Russian].
8. Kosinets VA. Izmeneniya v sisteme immuniteta pri rasprostranennom gnoynom peritonite i vozmozhnosti ikh korrektsii. *Novosti khirurgii*. 2012;(3):36–42. [In Russian].
9. Smirnova TA, Borovikov OV, Kleshchenko YeI, Kulagina MG, Kayumova DA, Komarov AF. I dr. Immunoterapiya yazvennoy bolezni zheludka, assotsirovannoy s preparatom rekombinantnogo IL–2. *Kubanskiy nauchniy meditsinskiy zhurnal*. 2017;(4):122–7. [In Russian].
10. Rosenberg SA. IL–2: The first effektiv immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014;192:5451–8. doi: 10.4049/jimmunol.1490019.
11. Koreth J, Ritz J, Tsokos GC, Pugliese A, Malek TR, Rosenzweig M, Klatzman D. Low-dose Interleukin–2 in the treatment of autoimmune disease. *Oncology Hematology Review*. 2014;10(2):157–63. doi:https://doi.org/10.17925/OHR.2014.10.2.157.
12. Silaev AA, Turmova YeP, Markelova YeP, Goromovoy RM, Golub IYe, Shkorrik YeV, Khelimskiy AA. Analiz effektivnosti tsitokinoterapii v posleoperatsionnom periode u patsientov s koronarnym aterosklerozom. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;(3):18–21. [In Russian].
13. Azizov GA. Vnutrivennoe azernoe obluchenie krovi v kompleksnoy korrektsii mikrotsirkulyatornykh narusheniy u bolnykh khronicheskimi zabolevaniyami sudov v poliklinicheskikh usloviyakh. *DSci(Med) [thesis]*. Moskva; 2005. 36 s. [In Russian].
14. Liao W, Lin J–X, Leonard J. Interleukin–2 at the crossroads of effector responses, tolerance and immunotherapy. *Immunity*. 2013 Jan;24(1):13–25. doi: 10.1016/j.immuni.2013.01.004.
15. Liao W, Lin J–X, Leonard J. IL–2 family cytokines: New insights into the complex roles of IL–2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(5):598–604. doi: 10.1016/j.coi.2011.08.00.
16. Arenas–Ramires N, Woytschak J, Boyman O. Interleukin–2: biology, design and application. *Trends Immunol*. 2015;36(12):763–77. doi: 10.1016/j.it.2015.10.003.
17. Pipkin ME, Sacks JA, Crus–Guilloty F, Lichtenheld MG, Btvan MJ, Rao A. Interleukin–2 and inflammation induce distinct transcriptional programs that promote the differentiation of effector cytolytic T cells. *Immunity*. 2010;32(1):79–90. doi:10.1016/j.immuni.2009.11.012.
18. Cornish GH, Sinclair LV, Cantrell DA. Differential regulation of T–cell growth by IL–2 and IL–15. *Blood*. 2006;108(2):600–8. doi: 10.1182/blood-2005-12-4827.
19. Boyman O, Sprent J. The role of interleukin–2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):180–90. doi:10.1038/nri3156.

Надійшла 22.12.2019