



Оригинальная статья

# Интерлейкин-6 у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей

С.В. Тополянская<sup>1,2✉</sup>, Л.И. Бубман<sup>1</sup>, В.В. Карпов<sup>1</sup>, А.И. Нечаев<sup>1</sup>, С.О. Хан<sup>1</sup>, Ю.Ю. Васильева<sup>1</sup>, К.А. Лыткина<sup>1</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>2</sup>, Л.И. Дворецкий<sup>2</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉sshekshina@yahoo.com

## Аннотация

**Цель.** Изучить патогенетическую роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) при трофических язвах нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы.** Данная работа представляла собой одномоментное («поперечное») исследование, в которое были включены 66 больных с трофическими язвами нижних конечностей. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 77,1±9,1 года, варьируя от 62 до 97 лет. Большинство больных (65,1%) составили женщины. Концентрацию ИЛ-6 в крови (норма <7,0 пг/мл) определяли иммуноферментным анализом.

**Результаты.** Повышенный уровень ИЛ-6 обнаружен у 77,3% больных. Средняя концентрация ИЛ-6 составила 14,9±14,6 пг/мл (1,5–288,6 пг/мл), медиана – 10,7 пг/мл. Средние значения ИЛ-6 у больных с венозными язвами достигали 12,7 пг/мл, артериальными – 13,4 пг/мл, смешанными – 26,7 пг/мл ( $p=0,01$ ). Зарегистрирована прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и числом язв ( $r=0,3$ ;  $p=0,02$ ). Установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и длительностью существования язв ( $r=0,28$ ;  $p=0,03$ ). Отмечена тенденция к прямой взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 и размером язв ( $r=0,23$ ;  $p=0,08$ ). У больных с инфицированными язвами средний уровень ИЛ-6 составил 17,5 пг/мл, у больных без роста микроорганизмов – 11,6 пг/мл, однако эти различия не достигли степени статистической достоверности ( $p=0,3$ ). Установлены достоверные прямые корреляции между концентрацией ИЛ-6 и уровнем С-реактивного белка ( $r=0,61$ ;  $p<0,000001$ ), числом лейкоцитов ( $r=0,36$ ;  $p=0,006$ ), нейтрофилов ( $r=0,39$ ;  $p=0,002$ ), тромбоцитов ( $r=0,39$ ;  $p=0,002$ ), СОЭ ( $r=0,40$ ;  $p=0,003$ ), а также обратная корреляция – с уровнем гемоглобина ( $r=-0,41$ ;  $p=0,001$ ). Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и выраженностью старческой астении ( $r=-0,38$ ;  $p=0,03$ ) и обратная – с показателями шкалы инструментальной активности в повседневной жизни ( $r=-0,35$ ;  $p=0,03$ ). У больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 был выше уровень С-реактивного белка (18,3 и 6,7 мг/л;  $p=0,001$ ) и СОЭ (42,5 и 28,1 мм/ч;  $p=0,04$ ), но ниже – уровень гемоглобина (114,3 и 125,9 г/л;  $p=0,01$ ). Наблюдалась тенденция к прямой взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 в крови и возрастом больных ( $r=0,23$ ;  $p=0,06$ ).

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о частом повышении концентрации ИЛ-6 в крови больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей. Повышение уровня ИЛ-6 ассоциируется с числом и длительностью существования язв, а также с различными гематологическими показателями.

**Ключевые слова:** трофические язвы, воспаление, интерлейкин-6, пожилой и старческий возраст.

**Для цитирования:** Тополянская С.В., Бубман Л.И., Карпов В.В. и др. Интерлейкин-6 у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 112–120. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00339

Original article

## Interleukin-6 in old patients with trophic ulcers of the lower extremities

Svetlana V. Topolyanskaya<sup>1,2✉</sup>, Leonid I. Bubman<sup>1</sup>, Viktor V. Karpov<sup>1</sup>, Stanislav O. Khan<sup>1</sup>, Aleksei I. Nechaev<sup>1</sup>, Yulia Yu. Vasilyeva<sup>1</sup>, Karine A. Lytkina<sup>1</sup>, Georgii G. Melkonyan<sup>1</sup>, Svetlana A. Ratchina<sup>2</sup>, Leonid I. Dvoretzki<sup>2</sup><sup>1</sup> War Veterans Hospital No3, Moscow, Russia;<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉sshekshina@yahoo.com

## Abstract

**Aim.** To study the pathogenetic role of interleukin-6 (IL-6) in old patients with trophic ulcers of the lower extremities.

**Methods.** The study enrolled 66 patients suffered from trophic ulcers of the lower extremities. The mean age of study patients reached 77.1±9.1 years (62–97 years). The majority of patients (65.1%) were women. The concentration of IL-6 in the blood ( $n<7.0$  pg/ml) was determined by enzyme immunoassay.

**Results.** Increased level of IL-6 was found in 77.3% of patients. The mean concentration of IL-6 was 14.9±14.6 pg/ml (1.5–288.6 pg/ml), median – 10.7pg/ml. The mean values of interleukin-6 in patients with venous ulcers reached 12.7 pg/ml, arterial – 13.4 pg/ml, mixed – 26.7 pg/ml ( $p=0.01$ ). Direct correlation was registered between IL-6 level and the number of ulcers ( $r=0.3$ ;  $p=0.02$ ). There was a direct correlation between IL-6 concentration and the ulcers duration ( $r=0.28$ ;  $p=0.03$ ). There was a trend towards a direct correlation between interleukin-6 and ulcers size ( $r=0.23$ ;  $p=0.08$ ). In patients with infected ulcers, the mean IL-6 level was 17.5 pg/ml, in patients without microbiological growth – 11.6 pg/ml, but these differences did not reach the statistical significance ( $p=0.3$ ). Significant direct correlations were established between IL-6 concentration

and the level of C-reactive protein ( $r=0.61$ ;  $p<0.000001$ ), leukocyte count ( $r=0.36$ ;  $p=0.006$ ), neutrophil count ( $r=0.39$ ;  $p=0.002$ ), platelet count ( $r=0.39$ ;  $p=0.002$ ), ESR ( $r=0.40$ ;  $p=0.003$ ), inverse correlation – with hemoglobin ( $r=-0.41$ ;  $p=0.001$ ). There was a direct correlation between IL-6 level and severity of frailty ( $r=-0.38$ ;  $p=0.03$ ) and inverse correlation – with instrumental activity in daily life scale ( $r=-0.35$ ;  $p=0.03$ ). Patients with elevated IL-6 concentration had higher CRP (18.3 and 6.7 mg/l;  $p=0.001$ ) and ESR (42.5 and 28.1 mg/h;  $p=0.04$ ), but lower hemoglobin levels (114.3 and 125.9 g/l;  $p=0.01$ ). There was a tendency to a direct correlation between IL-6 level and the age of study patients ( $r=0.23$ ;  $p=0.06$ ).

**Conclusion.** Study results indicate a frequent increase in the interleukin-6 level in old patients with trophic ulcers of lower extremities. An increase in IL-6 concentration is associated with number and duration of ulcers as well as with various hematological parameters.

**Key words:** trophic ulcers, inflammation, interleukin-6, old age.

**For citation:** Topolyanskaya S.V., Bubman L.I., Karpov V.V. et al. Interleukin-6 in old patients with trophic ulcers of the lower extremities. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 112–120 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00339

## Введение

Трофические язвы нижних конечностей представляют собой существенную проблему для гериатрической хирургии в связи с их высокой распространенностью и большими экономическими затратами [1]. Помимо другой возраст-ассоциированной патологии, хронические язвы рассматривают как один из важных факторов инвалидности и значительного ухудшения качества жизни больных преклонного возраста [2]. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным изучение различных факторов, способствующих длительному персистированию язв нижних конечностей, что может, в свою очередь, улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

Известно, что заживление ран представляет собой сложный биологический феномен, характеризующийся несколькими фазами, включая воспаление, пролиферацию и ремоделирование [2–4]. В случае трофических язв нарушается нормальная последовательность фаз заживления ран и, как следствие, отсутствует их регенерация. Хронические язвы остаются в фазе воспаления, а фазы пролиферации и ремоделирования значительно задерживаются или вообще не наступают [2, 5]. Для трофических язв характерна персистирующая (поздняя) воспалительная фаза, ассоциирующаяся с гиперактивацией нейтрофилов и макрофагов и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов [2, 6]. Продemonстрировано, что у больных с трофическими язвами возникает дисбаланс различных цитокинов и факторов роста, среди которых интерлейкин-6 (ИЛ-6) [2].

ИЛ-6 представляет собой плейотропный цитокин с разнообразными функциями. ИЛ-6 играет центральную роль в остром воспалении и необходим для своевременного заживления ран [2, 7]. Этот цитокин модулирует также пролиферацию, созревание гемопоэтических клеток-предшественников и других клеточных линий, а также регулирует рост опухолевых клеток и определенные метаболические процессы [7]. ИЛ-6 является индикатором ранней реакции на воспаление и травму. Моноциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, тучные клетки и Т-лимфоциты обладают способностью продуцировать ИЛ-6 [8]. Уровни ИЛ-6 в сыворотке повышаются при самых разных воспалительных процессах, таких как инфекции, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания, острая реакция «трансплантат против хозяина».

Высвобождаемый на ранней стадии в ответ на повреждение ИЛ-6 индуцирует высвобождение провоспа-

лительных цитокинов из различных клеток и хемотаксис лейкоцитов в рану [2, 9]. В фазу воспаления ИЛ-6 участвует в дифференцировке лимфоцитов, способствует инфильтрации раны моноцитами, индуцирует синтез ИЛ-4 и ИЛ-13, способствует переходу к фазе пролиферации [2]. При нормальном заживлении ран экспрессия ИЛ-6 значительно снижается во время фазы ремоделирования [2]. В фазе пролиферации ИЛ-6 способствует синтезу фактора роста кератиноцитов, стимулирует продукцию коллагена и содействует неоваскуляризации [2]. Вместе с тем ИЛ-6 является одним из провоспалительных цитокинов, который можно обнаружить в крови на ранних стадиях раневой инфекции. Он также играет решающую роль в индукции синтеза С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена в печени при инфекции [10].

Учитывая единичные данные медицинской литературы, мы предприняли попытку своего исследования ИЛ-6 у больных с трофическими язвами нижних конечностей пожилого и старческого возраста. **Основная цель настоящего исследования** – изучить патогенетическую роль ИЛ-6 при трофических язвах нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста.

## Материал и методы

Данная работа представляла собой одномоментное (поперечное, cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва). В основную группу исследования включали мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше, находившихся на стационарном лечении с трофическими язвами нижних конечностей, в группу сравнения – сопоставимых по возрасту и полу пациентов с артериальной гипертензией (АГ), но без трофических язв. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с трофическими язвами нижних конечностей, ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей, при необходимости – КТ-ангиографию. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Концентрацию ИЛ-6 в крови (норма ниже 7,0 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа. Наряду с этим рассчитывали различные гематологиче-

ские индексы. Определяли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам, нейтрофилов к моноцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам, а также произведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс). Оценивали также стандартные лабораторные показатели анализов крови (общий и биохимический) и мочи, рассчитывали индекс массы тела.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее

значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$ ); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

### Результаты

В исследование были включены 66 больных – 43 женщины и 23 мужчины с трофическими язвами нижних конечностей. Средний возраст пациентов достигал 77,1±9,1 года (от 60 до 97 лет); 58,9% больных были старше 75 лет. Клинико-демографическая характеристика больных основной группы представлена в табл. 1. Группу сравнения составили 48 пациентов с АГ.

Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигало 5,6±1,6 балла, с колебаниями от 2 до 8 баллов. Показатели шкалы базовой активности в повседневной жизни (индекса Бартела) в среднем составили 79,2±12,4 балла, варьируя от 45 до 100 баллов. Основные характеристики трофических язв нижних конечностей отражены в табл. 2.

Повышенный уровень ИЛ-6 обнаружен у 77,3% больных. Средняя концентрация ИЛ-6 составила 14,9±14,6 пг/мл (1,5–288,6 пг/мл), медиана данного показателя – 10,7 пг/мл. В группе женщин ИЛ-6 был повышен в 88,2% случаев, у мужчин – в 68,1% ( $p=0,06$ ). При проведении корреляционного анализа обнаружена тенденция к прямой взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и возрастом больных ( $r=0,23$ ;  $p=0,06$ ). Данная взаимосвязь достигала степени статистической достоверности в группе женщин ( $r=0,33$ ;  $p=0,03$ ). Средние значения ИЛ-6 у больных с венозными язвами составили 12,7 пг/мл, с артериальными – 13,4 пг/мл, со смешанными – 26,7 пг/мл ( $p=0,01$ ), рис. 1. В группе пациентов с венозными язвами ИЛ-6 был повышен в 74,2% случаев, с артериальными – в 70%, со смешанными – в 90,9%.

Зарегистрирована прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и числом язв ( $r=0,3$ ;  $p=0,02$ ). В группе пациентов с наличием трех и менее язв ИЛ-6 был повышен в 70% случаев, более 3 язв – в 100% случаев ( $p=0,007$ ). Выявлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и длительностью существования язв ( $r=0,28$ ;

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с трофическими язвами**  
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with trophic ulcers

Параметры	Значение
Женщины	65,2%
Мужчины	34,8%
Инфаркт миокарда в анамнезе	12,7%
Хроническая сердечная недостаточность	50,9%
Фибрилляция предсердий	43,6%
ОНМК в анамнезе	16,4%
Сахарный диабет	38,2%
Ожирение	41,8%

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

**Таблица 2. Характеристики трофических язв нижних конечностей**  
Table 2. Characteristics of lower limb trophic ulcers

Параметр	Значение
<b>Вид язв</b>	
Венозные	57,1%
Артериальные	17,9%
Венозные+Артериальные	19,6%
Другие	5,4%
<b>Длительность</b>	
≤12 мес	79,6%
Более 1 года	20,4%
<b>Число язв</b>	
1	41,1%
2	10,7%
3	14,3%
>3	33,9%
<b>Локализация</b>	
Нижняя треть голени	71,4%
Средняя треть голени	12,5%
Стопы	19,6%
Вся голень	3,6%
<b>Размеры язв</b>	
≤2см	23,2%
3–5 см	33,9%
6–9 см	25%
≥10 см	26,8%

**Рис. 1. Концентрация ИЛ-6 у больных с различными видами язв.**  
Fig. 1. Interleukin 6 concentrations in patients with ulcers of various types.

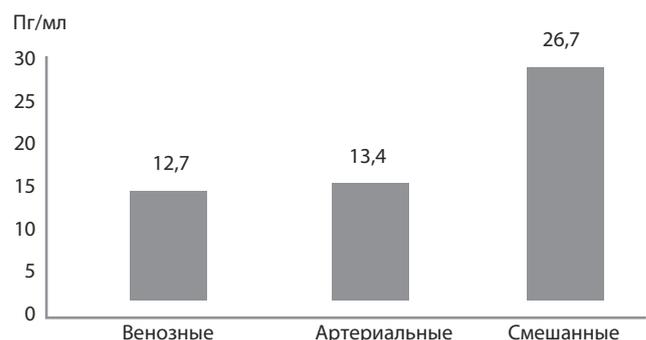


Таблица 3. Корреляции между ИЛ-6 и другими лабораторными показателями  
Table 3. Correlations between interleukin 6 and other laboratory parameters

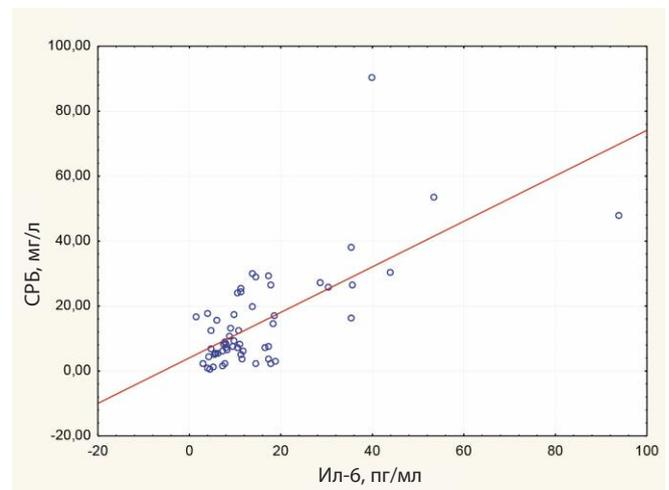
Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
СРБ	0,61	<0,000001
Лейкоциты	0,36	0,006
Нейтрофилы	0,39	0,002
Лимфоциты	-0,04	0,74
Тромбоциты	0,39	0,002
Моноциты	0,2	0,1
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	0,3	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	0,27	0,03
Нейтрофильно-моноцитарное отношение	0,22	0,08
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение	-0,22	0,09
Системный иммуновоспалительный индекс	0,31	0,01
СОЭ	0,40	0,003
Гемоглобин	-0,41	0,001
Креатинин	0,08	0,52
Мочевина	0,27	0,08
Мочевая кислота	0,19	0,52
Глюкоза	-0,11	0,39
Общий холестерин	-0,24	0,24

$p=0,03$ ). У больных с длительностью существования язв менее 12 мес ИЛ-6 был повышен в 63,6% случаев, около года – в 80,9%, более года – в 100% случаев ( $p=0,02$ ). Обнаружена тенденция к прямой зависимости между ИЛ-6 и размером язв ( $r=0,23$ ;  $p=0,08$ ). У пациентов с диаметром язв 5 см и менее ИЛ-6 был повышен в 70,9% случаев, а с диаметром язв 10 см и более – в 89,5%. У больных с инфицированными язвами средний уровень ИЛ-6 составил 17,5 пг/мл, у больных без роста микроорганизмов при микробиологическом исследовании – 11,6 пг/мл, однако эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,3$ ). При наличии инфицированной язвы концентрация ИЛ-6 была повышена в 81,1% случаев, без инфекции – в 66,7% ( $p=0,2$ ). В группе больных с язвами, инфицированными высоко вирулентными патогенами (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*), средний уровень ИЛ-6 достигал 19,1 пг/мл, а у пациентов, инфицированных грамположительными кокками (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus epidermidis*), – 10,8 пг/мл. У больных с ко-инфекциями средний уровень ИЛ-6 составил 26,3 пг/мл, с моно-инфекциями – 14,7 пг/мл ( $p=0,09$ ). При наличии ко-инфекции уровень ИЛ-6 был повышен в 90% случаев, моно-инфекции – в 80% случаев, без роста микроорганизмов – в 66,7%. У 88,9% больных с повышением уровня ИЛ-6 более 30 пг/мл обнаружен рост микроорганизмов в язве, тогда как при уровне ИЛ-6 менее 30 пг/мл – в 67,4% случаев.

В группе пациентов с повышенной концентрацией ИЛ-6 зарегистрированы более высокие показатели СРБ (18,3 и 6,7 мг/л соответственно;  $p=0,001$ ) и СОЭ (42,5 и 28,1 мм/ч соответственно;  $p=0,04$ ), но более низкий уровень гемоглобина (114,3 и 125,9 г/л соответственно;  $p=0,02$ ), по сравнению с больными, имевшими нор-

Рис. 2. Корреляция между ИЛ-6 и СРБ.

Fig. 2. Correlation between interleukin 6 and C-reactive protein



мальную концентрацию этого провоспалительного цитокина. У 78,2% больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 наблюдалось повышение уровня СРБ, тогда как при нормальном уровне ИЛ-6 повышение СРБ отмечено в 33,3% случаев ( $p=0,001$ ). У больных с повышенным уровнем ИЛ-6 также наблюдалось достоверно большее число язв, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ИЛ-6 –  $3,0 \pm 1,9$  и  $1,7 \pm 0,8$  соответственно ( $p=0,03$ ). В табл. 3 и на рис. 2 представлены корреляционные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 и другими лабораторными показателями.

Зарегистрирована прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и выраженностью старческой астении, оцененной с помощью шкалы «Возраст не помеха»:  $r=0,38$ ;  $p=0,03$ . Наряду с этим установлена обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и показате-

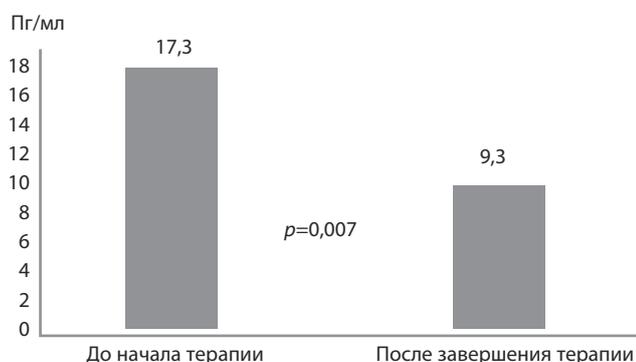
Таблица 4. Средняя концентрация основных лабораторных показателей у больных с трофическими язвами нижних конечностей и в группе сравнения

Table 4. Average levels of major laboratory indicators in patients with lower limb trophic ulcers and in the comparison group

Показатели	Больные с трофическими язвами (среднее ± СО)	Больные с АГ (среднее ± СО)	p
ИЛ-6, пг/мл	14,9±14,6	7,9±5,1	0,0002
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	7,4±2,6	5,8±1,3	0,001
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	4,9±2,3	4,1±1,2	0,04
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,6±0,7	1,4±0,4	0,09
СОЭ, мм/ч	39,3±20,8	15,4±8,6	<0,0000001
Гемоглобин, г/л	116,9±17,1	123,7±14,1	0,02
Креатинин, мкмоль/л	104,1±21,5	100,7±21,8	0,4
Мочевина, ммоль/л	7,7±3,9	7,1±2,4	0,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	314,8±159	318,9±95,2	0,9
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,7	7,2±3,0	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	4,2±1,1	4,6±1,1	0,18

Рис. 3. Динамика концентрации ИЛ-6 в ходе лечения.

Fig. 3. Dynamic changes in the interleukin 6 concentration during treatment.



лями инструментальной активности в повседневной жизни IADL:  $r=-0,35$ ;  $p=0,03$ .

При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, ассоциированными с концентрацией ИЛ-6, был уровень СРБ ( $\beta=0,82$ ;  $p<0,000001$ ) и смешанный вид язв ( $\beta=0,43$ ;  $p=0,0008$ ). Наличие такой сопутствующей патологии, как перенесенные в прошлом инфаркт миокарда и инсульт, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет и ожирение, не оказало значимого влияния на уровень ИЛ-6. В ходе регрессионного анализа не подтвержден также независимый эффект выраженности старческой астении в отношении концентрации ИЛ-6 в крови.

Средняя концентрация ИЛ-6 и других лабораторных показателей у больных с трофическими язвами нижних конечностей и в группе сравнения представлена в табл. 4.

У 10 больных с трофическими язвами нижних конечностей ИЛ-6 определялся дважды: в момент поступления больного в стационар и по завершении лечения. В ходе наблюдения достигнуто достоверное уменьшение концентрации ИЛ-6 – с 17,3 до 9,3 пг/мл ( $p=0,007$ ), рис. 3. У 4 из 10 больных на фоне проводимой терапии уровень ИЛ-6 полностью нормализовался, еще у трех – практически нормализовался, снизившись до 7,25–7,57 пг/мл, при верхней границе нормы – 7 пг/мл (табл. 5). В табл. 5 представлена динамика концентрации ИЛ-6 и состояния язв в ходе наблюдения.

Как видно из представленной выше табл. 5, в 8 из 10 случаев снижение уровня ИЛ-6 в крови сопровождалось уменьшением размеров язв, их очищением и эпителизацией. У больной С. в ходе наблюдения размеры язв остались прежними, но появились грануляции в дне язв и прекратилось гнойное отделяемое. У больной Б. размеры относительно небольшой язвы также остались прежними, но она стала заживать.

## Обсуждение

Согласно доступным данным медицинской литературы, наше исследование представляет собой одно из немногочисленных исследований ИЛ-6 у больных с трофическими язвами нижних конечностей в пожилом и старческом возрасте. Повышенный уровень ИЛ-6 в крови обнаружен нами более чем у 3/4 пациентов с трофическими язвами. Хорошо известно, что ИЛ-6 играет ключевую роль в различных иммунных реакциях и в процессах воспаления, способствует активации Т-лимфоцитов и дифференцировке В-лимфоцитов, модулирует синтез острофазовых белков, индуцирует и другие проявления воспаления [11]. Предполагают, что ИЛ-6, наряду с другими провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-8 и фактором некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ) имеет важное значение в патогенезе хронических язв нижних конечностей [12].

По нашим данным, повышение уровня ИЛ-6 наиболее часто отмечалось у больных со смешанными язвами (в 91% случаев); в этой группе пациентов концентрация данного цитокина была примерно в 2 раза выше, чем у больных с венозными и артериальными язвами. При этом различий по уровню и частоте повышения ИЛ-6 у пациентов с венозными и артериальными язвами не обнаружено. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о более высокой концентрации ИЛ-6 в отделяемом артериальных язв, по сравнению с язвами чисто венозной этиологии [13]. Напротив, другие авторы не обнаружили влияния ишемии на уровень цитокинов при смешанных венозно-артериальных язвах [14].

У наших больных зарегистрирована прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и числом, а также размером

Таблица 5. Динамика концентрации ИЛ-6 в крови и состояния трофических язв  
 Table 5. Dynamic changes in blood levels of IL6 and the state of trophic ulcers

Больные	Исходно		В конце наблюдения	
	ИЛ-6	Состояние язв	ИЛ-6	Состояние язв
Больная Б., 77 лет	17,88	Язва 1×1 см с рубцово-измененными краями	7,57	Размер без динамики, но язва заживает под струпом
Больная Го., 72 года	16,69	Язва 3×2 см, с налетом фибрина, умеренным серозно-гнойным отделяемым и перифокальным воспалением	11,31	Язва 2×1 см, очистилась, активно гранулирует
Больная Гр., 80 лет	8,82	Язва 12×12 см, с налетом фибрина, без признаков эпителизации, периранеовой дерматит	1,5	Язва 2×2 см, очистилась, активно гранулирует, прогрессирует краевая эпителизация
Больная Кор., 81 год	11,33	Обширные язвы 18×15 см и 17×16 см, с налетом фибрина, выраженным серозно-гнойным отделяемым	5,82	Язвы уменьшились в размерах до 7×3 см и 5×3 см, очистились, активно гранулируют, прогрессирует краевая эпителизация
Больной Кос., 83 года	10,92	1. Язва 2×2 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. 2. Язва 15×12 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым	7,3	1. Язва практически полностью эпителизовалась. 2. Язва уменьшилась в размерах, чистая, активно эпителизуется
Больная Коч., 77 лет	11,80	Обширные язвы, полукольцом охватывающие голень, покрыты струпом черного цвета, фибрином, с серозно-гнойным отделяемым	4,62	Одна язва уменьшилась в размерах до 1×2 см, чистая, активно гранулирует, прогрессирует краевая эпителизация. Остальные язвы полностью эпителизовались
Больная М., 82 года	35,77	На правой голени язвы до 10×10 см, с гнойным отделяемым. На левой голени язвы до 10×10 см, с гнойным отделяемым, без грануляций. На левой стопе язва до 2×1 см, с гнойным отделяемым	30,54	На правой голени язвы уменьшились в размерах до 1×2 см, очистились, гранулируют. На левой голени язвы до 10×10 см, очистились. На левой стопе язва практически эпителизовалась
Больная Н., 68 лет	8,26	Обширные язвы правой и левой голени, занимающие 2/3 окружности голеней	5,51	Язвы уменьшились в размерах. Проведена аутодермопластика
Больная С., 81 год	44,13	1. Язва 3×3 см, выполнена струпом серого цвета, отделяемое серозное. 2. Язва 8×6 см, выполнена струпом серого цвета, отделяемое серозно-гнойное	12,31	1. Язва 3×3 см, вяло гранулирует, покрыта фибрином, отделяемое серозное. 2. Язва 8×6 см, гранулирует, покрыта фибрином
Больная Ф., 81 год	11,22	Язвы по передней поверхности правой голени 3×2 и 1×3 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язвы по задней поверхности правой голени 4×4 и 2×5 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язва на 1 пальце 1×1 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язва по передней поверхности левой голени 2×2 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язвы по латеральной поверхности левой голени 2×2 и 1×1 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым	7,25	Язвы голеней практически полностью эпителизовались

язв, что может быть обусловлено большим «плацдармом» очага воспалительной активности с большим числом нейтрофилов и макрофагов, синтезирующих различные провоспалительные медиаторы, в том числе ИЛ-6. Аналогично нашим данным, в исследовании С. Wiegand и соавт. более высокие концентрации других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8) ассоциировались с большим размером язв [15]. В другой научной работе по изучению эффективности ультразвуковой терапии у больных с рефрактерными венозными язвами нижних конечностей было продемонстрировано ускорение заживления язв и уменьшение их размеров по мере снижения экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  [16]. Результаты исследования J. Escandon и соавт. подтверждают, что заживление ран улучшается по мере стиха-

ния воспалительного процесса, который может препятствовать регенерации, а уровень провоспалительных цитокинов может служить дополнительным прогностическим фактором заживления ран [16]. В относительно небольшой подгруппе наших больных с трофическими язвами нижних конечностей также было продемонстрировано существенное снижение уровня ИЛ-6 по завершении курса лечения, что можно трактовать как очередное подтверждение патогенетической роли данного цитокина в длительном персистировании язв.

В наших наблюдениях обнаружена прямая взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-6 и длительностью существования язв, при этом у больных с продолжительностью язв более года концентрация данного цитокина в крови была повышена в 100% случаев. Аналогично нашим данным, в исследовании С. Wiegand

и соавт. была установлена прямая корреляция между уровнем другого ключевого провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и длительностью существования язв [15]. Известно, что хронические раны характеризуются персистирующим воспалением с гиперактивацией нейтрофилов и макрофагов и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, тогда как при нормальном заживлении ран экспрессия ИЛ-6 достаточно быстро начинает снижаться при наступлении фазы ремоделирования и пролиферации [2, 6]. В исследовании F.A. Altaу и соавт. у пациентов с диабетическими язвами в стадии заживления зарегистрировано значительное снижение уровня ИЛ-6 в крови через две недели лечения, тогда как у больных с отсутствием положительной динамики в состоянии язв концентрация ИЛ-6 не изменилась [17]. Напротив, в исследовании C-S. Рап и соавт. обнаружены значительно более высокие уровни ИЛ-6 в острых ранах по сравнению с хроническими [9]. Вместе с тем в вышеупомянутой работе в 14 из 18 образцов отделяемого хронических язв выявлены очень высокие уровни ИЛ-6 (более 30 пг/мл) [9]. Различия в результатах наших исследований могут быть обусловлены разным материалом для определения ИЛ-6: в нашей работе это была сыворотка крови, тогда как в вышеупомянутом – отделяемое ран, а известно, что состав отделяемого ран может отличаться от сыворотки крови.

По нашим данным, наблюдалась тенденция к более высокой концентрации ИЛ-6 у больных с инфицированными язвами, у пациентов с язвами, инфицированными такими высоко вирулентными патогенами, как *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также в случае ко-инфекций. У 90% наших больных с повышением уровня ИЛ-6 более 30 пг/мл обнаружен рост микроорганизмов в язве, тогда как при концентрации ИЛ-6 менее 30 пг/мл – в 67% случаев. В исследовании S-C. Рап и соавт. пороговое значение ИЛ-6, равное 30 пг/мл, продемонстрировало хорошую чувствительность и специфичность в отношении ранней диагностики раневой инфекции, когда клинических проявлений еще не было [9]. В других научных работах у больных с трофическими язвами нижних конечностей, прежде всего венозной этиологии, более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  также были обнаружены в случае язв с высокой бактериальной нагрузкой [12, 15, 17, 18]. Так, в исследовании R. Segга и соавт. более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  зарегистрированы у пациентов с инфицированными язвами, по сравнению с больными без локальной инфекции [17]. Показано, что ИЛ-6 обнаруживается в сыворотке крови уже на ранних стадиях инфекции, поэтому, по мнению ряда авторов, данный цитокин может быть более приемлемым и ранним суррогатным биомаркером для оценки раневой инфекции по сравнению с СРБ [9, 10, 19].

Аналогично нашим данным, в исследовании A. Ambrosch и соавт. было установлено, что при смешанных бактериальных инфекциях у больных с хроническими язвами нижних конечностей отмечались более высокие концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  по сравнению с мономик-

робными инфекциями [13]. В этом исследовании уровень ИЛ-6 был значительно повышен при высокой бактериальной нагрузке и при инфицировании *Pseudomonas aeruginosa* так же, как и у наших больных [13].

Полученные нами результаты свидетельствуют о различных взаимосвязях между ИЛ-6 и другими клиническими и лабораторными параметрами у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей. Так, в нашем исследовании зарегистрирована прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и выраженностью старческой астении, оцененной с помощью шкалы «Возраст не помеха», и установлена обратная корреляция между уровнем данного цитокина и показателями инструментальной активности в повседневной жизни. Одним из важных эффектов ИЛ-6 в отношении различной возраст-ассоциированной патологии считают его влияние на развитие старческой астении и саркопении [11]. При старческой астении содержание ИЛ-6 выше, чем у лиц того же возраста без признаков астении, и повышенный уровень ИЛ-6 в крови позитивно коррелирует с такими маркерами старческой астении, как низкая скорость ходьбы и сниженная сила мышц [20].

В наших наблюдениях выявлена значимая прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также числом нейтрофилов. Известно, что в ответ на воспаление ИЛ-6 способствует стимуляции и рекрутированию лейкоцитов в рану [9, 21]. В свою очередь, ИЛ-6 продуцируется главным образом полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами [12]. В нашей работе показана также взаимосвязь между ИЛ-6 и различными лейкоцитарными индексами. В другом нашем исследовании по изучению различных гематологических индексов в качестве маркеров субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте также наблюдались достоверные взаимосвязи между ИЛ-6 и различными гематологическими индексами, числом лейкоцитов, нейтрофилов и СОЭ [22]. В нашей группе пациентов с язвами и повышенной концентрацией ИЛ-6 зарегистрированы более высокие показатели СРБ и СОЭ. В исследовании F.A. Altaу и соавт. у больных с диабетическими язвами также наблюдалась положительная корреляция между ИЛ-6 и СОЭ, а также между ИЛ-6 и СРБ [19]. Хорошо известно, что ИЛ-6 играет ведущую роль в острофазовых реакциях и стимулирует синтез СРБ [7, 9].

При корреляционном анализе в нашей группе больных выявлена достоверная обратная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина ( $p=0,001$ ). По мнению ряда авторов, ИЛ-6 может играть ключевую роль в развитии анемии хронического воспаления. Предполагают, что ИЛ-6 подавляет эритропоэз, ингибирует синтез эритропоэтина, активирует гепсидин и нарушает утилизацию железа; все эти факторы приводят в итоге к развитию анемии [23].

Несмотря на ряд значимых данных, полученных в настоящем исследовании, в этой работе имеются некото-

рые ограничения. Это исследование выполнено при участии больных пожилого и старческого возраста с множественной коморбидной патологией, которая могла повлиять на результаты данного исследования. Наряду с этим, мы определяли концентрацию ИЛ-6 не в отделяемом язв, а в сыворотке крови, что, вероятно, менее чувствительно и специфично.

## Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют говорить об определенной патогенетической роли ИЛ-6 в развитии и хронизации трофических язв нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста. Повышение концентрации ИЛ-6 связано, прежде всего, с числом и длительностью существования язв, а также с различными гематологическими показателями. Полу-

ченные данные способствуют улучшению понимания патогенетических основ хронизации трофических язв нижних конечностей, что в будущем может привести к созданию топических лекарственных препаратов, направленных на подавление воспалительной активности в язвах и ускорение их заживления. С нашей точки зрения, рутинное определение и мониторинг концентрации ИЛ-6 в крови у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей нецелесообразны. С целью определения воспалительной активности в этой группе больных достаточно использование таких классических маркеров воспаления, как уровень СРБ, СОЭ, лейкоциты и их соотношения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Hellström A, Nilsson C, Nilsson A et al. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. *BMC Geriatr.* 2016; 16: 25. DOI: 10.1186/s12877-016-0198-1
- Makrantonaki E, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Pathogenesis of wound healing disorders in the elderly. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017; 15 (3): 255–75. DOI: 10.1111/ddg.13199
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008; 453 (7193): 314–21. DOI: 10.1038/nature07039
- Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM et al. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines.* 2020; 8 (5): 101. DOI: 10.3390/biomedicines8050101
- Willenborg S, Eming SA. Macrophages – sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12 (3): 214–21. DOI: 10.1111/ddg.12290
- Charles CA, Romanelli P, Martinez ZB et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in nonhealing venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60 (6): 951–55. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.09.012
- Hajong R, Newme K, Nath CK et al. Role of serum C-reactive protein and interleukin-6 as a predictor of intra-abdominal and surgical site infections after elective abdominal surgery. *J Family Med Prim Care.* 2021; 10 (1): 403–6. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1191\_20
- Karakas A, Arslan E, Cakmak T et al. Predictive Value of Soluble CD14, Interleukin-6 and Procalcitonin For Lower Extremity Amputation in People with Diabetes with Foot Ulcers: A Pilot Study. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (3): 578–82. DOI: 10.12669/pjms.303.4575
- Pan S-C, Wu Y-F, Lin Y-C et al. Paper-Based Interleukin-6 Test Strip for Early Detection of Wound Infection. *Biomedicines.* 2022; 10 (7): 1585. DOI: 10.3390/biomedicines10071585
- Korkmaz P, Koçak H, Onbaşı K et al. The Role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6, and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection. *J Diabetes Res.* 2018; 2018: 7104352. DOI: 10.1155/2018/7104352
- Тополянская С.В. Роль интерлейкина-6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клиницист.* 2020; 14 (3–4): 10–7. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
- Тополянская С.В. The role of interleukin 6 in aging and age-associated diseases. *Clinician.* 2020; 14 (3–4): 10–7. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633 (in Russian).
- Burian EA, Sabah L, Karlsmark T et al. Cytokines and Venous Leg Ulcer Healing – A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 6526. DOI: 10.3390/ijms23126526
- Ambrosch A, Lobmann R, Pott A, Preissler J. Interleukin-6 concentrations in wound fluids rather than serological markers are useful in assessing bacterial triggers of ulcer inflammation. *Int Wound J.* 2008; 5 (1): 99–106. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00347.x
- Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2000; 8 (1): 13–25. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2000.00013.x.
- Wiegand C, Bittenger K, Galiano RD, Driver VR, Gibbons GW. Does noncontact low-frequency ultrasound therapy contribute to wound healing at the molecular level? *Wound Repair Regen.* 2017; 25 (5): 871–82. DOI: 10.1111/wrr.12595
- Escandon J, Vivas AC, Perez R et al. A prospective pilot study of ultrasound therapy effectiveness in refractory venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2012; 9 (5): 570–8. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00921.x
- Serra R, Grande R, Buffone G et al. Extracellular matrix assessment of infected chronic venous leg ulcers: role of metalloproteinases and inflammatory cytokines. *Int Wound J.* 2016; 13 (1): 53–8. DOI: 10.1111/iwj.12225
- McInnes RL, Cullen BM, Hill KE et al. Contrasting host immunoinflammatory responses to bacterial challenge within venous and diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014; 22: 58–69.
- Altay FA, Sencan İ, Şentürk GÇ et al. Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J Diabetes Complications.* 2012; 26 (3): 214–8. DOI: 10.1016/j.jdiacom.2012.03.018
- Cesari M, Penninx BW, Pahor M et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2004; 59 (3): 242–8. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m242
- Krzyszczczyk P, Schloss R, Palmer A, Berthiaume F. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes. *Front Physiol.* 2018; 9: 419. DOI: 10.3389/fphys.2018.00419
- Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Турна О.И. и др. Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей. *Клинический разбор в общей медицине.* 2022; 3 (6): 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169
- Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Турнина О.И. и др. Hematological indices are a possible marker of subclinical inflammation in senile and long-lived patients with coronary heart disease. *Clinical review for general practice.* 2022; 3 (6): 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169 (in Russian).
- MacCioè A, Madeddu C. Management of Anemia of inflammation in the elderly. *Anemia.* 2012; 2012: 563251. DOI: 10.1155/2012/563251

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тополянская Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-терапевт, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

**Бубман Леонид Игоревич** – зав. 7-м хирургическим отделением, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

**Карпов Виктор Викторович** – врач-хирург 7-го хирургического отделения, ГБУЗ ГВВ №3

**Нечаев Алексей Игоревич** – врач-хирург 7-го хирургического отделения, ГВВ №3

**Хан Станислав Олегович** – врач-хирург 7-го хирургического отделения, ГВВ №3

**Васильева Юлия Юрьевна** – врач клинико-диагностической лаборатории, ГВВ №3

**Льткина Каринэ Арнольдовна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Мелконян Георгий Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

**Рачина Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 16.10.2023

Поступила после рецензирования: 23.10.2023

Принята к публикации: 26.10.2023

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Svetlana V. Topolyanskaya** – Dr. Sci. (Med.), War Veterans Hospital No3; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

**Leonid I. Bubman** – Head of the Surgical Department No7, War Veterans Hospital No3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

**Viktor V. Karpov** – Surgeon, War Veterans Hospital No3

**Aleksei I. Nechaev** – Surgeon, War Veterans Hospital No3

**Stanislav O. Khan** – Surgeon, War Veterans Hospital No3

**Yulia Yu. Vasilyeva** – doctor of the clinical diagnostic laboratory, War Veterans Hospital No3

**Karine A. Lytkina** – Cand. Sci. (Med.), War Veterans Hospital No3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Georgii G. Melkonyan** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief doctor War Veterans Hospital No3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

**Svetlana A. Ratchina** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Leonid I. Dvoretzky** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Received: 16.10.2023

Revised: 23.10.2023

Accepted: 26.10.2023