

УДК 616-001:355-051]-097.1/3

**Э.А. Майлян, Ю.С. Вакуленко, Э.А. Гайдай, Я.П. Кириченко,
Д.А. Обштырь, Д.А. Матросов, В.В. Ткаченко**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Среди боевых травм в современных вооруженных конфликтах наиболее частыми видами боевых повреждений являются ранения конечностей. Исследования структуры таких ранений указывают на то, что доля поражения конечностей составляет от 54% до 70% от общего числа боевых травм с возможным достижением показателя до 80% в некоторых военных операциях [1-3]. Внедрение новых видов вооружения с высоким разрушительным потенциалом привело к усилению тяжести боевых ранений, сопровождающихся увеличением зоны и глубины повреждений конечностей, а также частыми и массивными костными переломами [2, 4]. Отмечается, что огнестрельные переломы составляют до 35-40% от общего числа повреждений конечностей [3]. Оценка степени повреждений и состояния пострадавших военнослужащих свидетельствует о преобладании тяжелых (85,4%) и крайне тяжелых (5,5%) огнестрельных и минно-взрывных ранений [5, 6].

В результате увеличения тяжести и распространенности боевых повреждений конечностей наблюдается увеличение частоты осложнений и неблагоприятных исходов лечения [7-10]. Состояние пациента и результаты лечения после тяжелых травм зависят от взаимодействия большого количества факторов. Эффективность лечебных и профилактических мер определяется травматическим шоком, стрессом, нарушениями свертываемости крови и обменных процессов, а также скоростью развития полиорганной недостаточности.

К факторам, оказывающим значительное влияние как на результаты лечения военнослужащих с травмами, так и на риск развития осложнений, относятся изменения в иммунной реактивности организма и возникновение системной воспалительной реакции [11]. Повреждение тканей, вызванное механическим воздействием, гипоксия и ишемия сопровождаются нарастанием продукции воспалительных медиаторов. Биологически активные молекулы воздействуют на различные клетки, такие как макрофаги, лейкоциты, эндотелиоциты, и вызыва-

ют каскадную реакцию воспаления. Это приводит к развитию системной воспалительной реакции, нарушению функции органов и полиорганной недостаточности [11-13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить продукцию интерлейкинов (IL-1 β , -6, -17A, фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-B (RANKL) и остеопротегерина (OPG) у военнослужащих, получивших боевые ранения нижних конечностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели были отобраны результаты обследования 93 раненых военнослужащих мужского пола в возрасте от 20 до 42 лет (средний возраст 27,1 \pm 1,3 лет), которые находились под наблюдением в стационарных условиях. Критериями включения в исследование были наличие огнестрельных ранений нижних конечностей и получение информированного добровольного согласия. Из исследования были исключены пациенты после первичной ампутации и те, кто получил медицинскую помощь более чем через 6 часов после ранения.

В качестве контрольных использовались результаты обследования 35 здоровых военнослужащих мужского пола, средний возраст которых составил 28,8 \pm 3,3 лет. Всем пострадавшим выполнялась первичная хирургическая обработка немедленно после поступления. При повреждении костной ткани оперативное вмешательство включало первичный остеосинтез переломов с помощью внешних фиксаторов типа спице-стержневого или стержневого.

Для лабораторных исследований применяли сыворотку периферической крови, которую отбирали с 8.00 до 10.00 часов утра натощак. При этом использовали одноразовые вакуумные си-

стемы. У пострадавших военнослужащих кровь забирали на 3 день после операции.

Для определения уровней цитокинов в сыворотке крови использовали иммуноферментные тест-системы производства «Вектор-Бест» (РФ), «eBiosciences» (США) и «BioMedica Medizinprodukte» (Австрия). Чувствительность использованных реагентов для определения концентраций IL-1 β , IL-6, IL-17A, TNF- α составила соответственно 1,0 пг/мл, 0,5 пг/мл, 0,5 пг/мл и 1,0 пг/мл. Чувствительность тест-систем для тестирования сыворотки крови на уровни RANKL и OPG составила 0,2 пг/мл и 1,4 пг/мл соответственно. Диапазон измерений был достаточным для исследования. Его значения для IL-1 β составили 0-250 пг/мл, для IL-6 – 0-300 пг/мл, для IL-17A – 1,6-100 пг/мл, для TNF- α – 0-250 пг/мл, для RANKL – 0-40 пг/мл, для OPG – 0-400 пг/мл. Согласно правилам выполнения лабораторной методики, в случае превышения максимально допустимых значений, сыворотка подвергалась предварительному разведению. Анализ результатов проводился с использованием иммуноферментного анализатора ELx 800 (США).

Полученные данные были проанализированы с помощью пакета статистических программ Statistica v6.0 (StatSoft). Распределение большинства изученных показателей отличалось от нормального. Поэтому использовали непараметрические методы, рассчитывали медиану (Me)

и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Для множественных сравнений трех независимых выборок применяли ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса. Уровень значимости (p) рассчитывали при критическом значении, равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов клинического осмотра, исходя из вовлечения костных структур, все обследованные были распределены в две группы (см. табл.). В первую группу вошли 30 военнослужащих с повреждениями только мягких тканей нижних конечностей (основная группа I). Вторую же группу составили 63 пациента, которые имели огнестрельные переломы (основная группа II). По возрасту и наличию сопутствующих повреждений существенных различий между двумя группами лиц установлено не было (p>0,05).

При этом представители двух основных групп имели достоверные изменения в цитокиновом статусе. Так, при огнестрельном ранении с повреждением только мягких тканей нижних конечностей уровни IL-1 β были увеличены в 2,3 раза (p<0,05). Вовлечение же в травматический процесс костных структур обусловило более выраженную гиперсекрецию вышеуказанного провоспалительного цитокина. В основной группе II концентрации IL-1 β превышали ана-

Таблица.

Сывороточные концентрации цитокинов у военнослужащих с огнестрельными ранениями нижних конечностей

Показатели	Контрольная группа (группа 1, n=35)	Основная группа I (группа 2, n=30)	Основная группа II (группа 3, n=63)	P между группами
IL-1 β , пг/мл	1,6 [0; 4,3]	3,7 [1,5; 7,1]	14,0 [7,6; 25,3]	1-2: <0,05 1-3: <0,001 2-3: <0,001
IL-6, пг/мл	2,0 [0; 3,9]	2,9 [0,4; 4,9]	10,3 [4,1; 18,7]	1-3: <0,001 2-3: <0,01
IL-17A, пг/мл	2,0 [0-5,5]	5,7 [3,0-11,8]	25,1 [4,1-56,7]	1-2: <0,05 1-3: <0,001 2-3: <0,001
TNF- α , пг/мл	1,0 [0; 3,9]	2,8 [0,7; 5,7]	3,6 [0,7; 6,8]	1-2: <0,05 1-3: <0,01
RANKL, пг/мл	2,8 [0,1; 8,9]	4,4 [0,4; 13,0]	19,6 [7,7; 40,3]	1-3: <0,001 2-3: <0,001
OPG, пг/мл	75,1 [30,1; 118,4]	78,2 [30,9; 115,4]	118,3 [58,1; 177,4]	1-3: <0,05 2-3: <0,05
Индекс OPG/ RANKL	25,4 [14,5; 73,2]	24,1 [14,5; 81,0]	13,7 [5,8; 19,4]	1-3: <0,01 2-3: <0,01

логичный показатель как контрольной группы – в 8,8 раза ($p < 0,001$), так и основной группы I – в 3,8 раза ($p < 0,001$).

При анализе показателей IL-6 было установлено повышение его сывороточных концентраций только в группе военнослужащих с огнестрельными переломами костей нижних конечностей (в 5,2 раза, $p < 0,001$). Уровень же IL-17A через 3 дня после ранения был существенно увеличен как в основной группе I (в 2,9 раза, $p < 0,05$), так и в основной группе II (в 12,6 раза, $p < 0,001$). Необходимо отметить, что у военнослужащих с костными переломами ранение сопровождалось более выраженным увеличением содержания IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов только с повреждением мягких тканей (в 4,4 раза, $p < 0,001$). В отличие от показателей IL-17A значения TNF- α в сыворотке крови существенно не различались в основных группах I и II ($p > 0,05$). При этом они превышали значения, установленные в контрольной группе: в основной группе I – в 2,8 раза ($p < 0,05$), в основной группе II – в 3,6 раза ($p < 0,01$).

Резкое увеличение продукции цитокина RANKL при ранениях было обнаружено только в основной группе II. Установленные значения провоспалительного остеокластогенного цитокина при переломах конечностей превышали показатели здоровых военнослужащих и пациентов основной группы I в 7,0 и 4,5 раз соответственно ($p < 0,001$). Важно отметить, что при поражении только мягких тканей конечностей изменения концентраций RANKL в сыворотке крови обнаружены не были (4,4 [0,4-13,0] пг/мл против 2,8 [0,1-8,9] пг/мл в контроле; $p > 0,05$).

Характер нарушения продукции антиостеокластогенного цитокина OPG в трех группах испытуемых был сходен с изменениями секреции молекул RANKL. Значения OPG у военнослужащих с повреждениями только мышечной ткани достоверно не отличались от показателя контрольной группы ($p > 0,05$). А поражение костных структур сопровождалось повышением уровня OPG в сыворотке крови в 1,6 раза ($p < 0,05$). Более выраженное увеличение концентраций RANKL, чем OPG при огнестрельных переломах обусловило у военнослужащих основной группы II снижение индекса OPG/RANKL в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) и в 1,8 раза по сравнению с основной группой II ($p < 0,01$).

Таким образом, для военнослужащих с ранениями нижних конечностей как с переломами, так и без поражения костных структур характерно увеличение продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A и TNF- α . Причем наличие костных повреждений сочетается с более выраженным нарастанием секреции пер-

вых двух цитокинов – IL-1 β и IL-17A. Необходимо отметить, что только при огнестрельных переломах нижних конечностей установлено увеличение концентраций в сыворотке крови IL-6, RANKL, OPG и снижение индекса OPG/RANKL.

Наиболее выраженная избыточная секреция провоспалительных цитокинов у травмированных лиц с разрушением костной ткани объясняется более обширным поражением и, следовательно, более тяжелым течением травматического заболевания. Кроме того, необходимо учитывать, что более интенсивное воспаление при переломах также обусловлено дополнительным повреждением тканей нижних конечностей, вызванным операцией, хирургической репозицией перелома, фиксацией кости и т.д. Такой феномен, обусловленный операцией, получил название «вторичный удар» [14].

Ассоциация между тяжестью травмы и интенсивностью воспалительной реакции, а также уровнем секреции воспалительных цитокинов является очевидной. В наиболее тяжелых случаях показатели цитокинов могут возрастать в сотни и тысячи, приводя к так называемому «цитокиновому шторму». В результате чрезмерно выраженная реакция иммунной системы обуславливает критическое состояние больного с травматической болезнью и часто приводит к неблагоприятным последствиям.

Одним из провоспалительных цитокинов, помимо IL-1, IL-6 и TNF, является IL-17A, который играет значительную роль в воспалительном процессе [15]. IL-17A самостоятельно способен вызывать воспалительные и защитные противоинфекционные реакции, например, активировать нейтрофилы, стимулировать выработку хемокинов, простагландина E₂, β -дефензинов, липокалина-2. Кроме того, IL-17A благодаря свойству повышения экспрессии других провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1, IL-6 и их рецепторов, может и опосредованно усиливать воспалительную реакцию [15, 16].

Медиаторная система RANKL/RANK/OPG играет важную роль во взаимодействии остеобластов и остеокластов и участвует в регуляции остеокластогенеза [16-20]. RANKL связывается с рецепторами RANK на предшественниках и зрелых остеокластах, активируя сигнальный путь NF- κ B. Молекулы OPG также могут связываться с RANKL. Блокирование RANKL с помощью остеопротегерина уменьшает силу взаимодействия между RANK и RANKL. В итоге OPG предотвращает активацию остеокластов. Таким образом, степень активации остеокластов определяется соотношением показателей цитокинов OPG и RANKL. Поэтому можно предположить, что увеличение экспрессии RANKL и уменьшение ин-

декса OPG/RANKL у военнослужащих с огнестрельными переломами может быть обусловлено физиологической необходимостью активации остеокластогенеза на ранних этапах повреждения кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании военнослужащих с огнестрельными травмами нижних конечностей установлено увеличение системной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A и TNF- α ($p < 0,05$) вне зависимости от характера повреждений. При этом наличие костных пере-

ломов сочетается с более выраженным нарастанием секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A ($p < 0,05$). Кроме того, только при огнестрельных ранениях нижних конечностей с переломами установлено увеличение концентраций в сыворотке крови IL-6, RANKL, OPG и снижение индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). Полученные результаты требуют учета при разработке персонализированного подхода при назначении лечебно-профилактических мероприятий и оказании специализированной медицинской помощи военнослужащим с боевой травмой нижних конечностей.

Э.А. Майлян, Ю.С. Вакуленко, Э.А. Гайдай, Я.П. Кириченко, Д.А. Обштырь, Д.А. Матросов, В.В. Ткаченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Цель работы. Изучить продукцию интерлейкинов (IL) -1 β , -6, -17A, фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина (OPG) у военнослужащих, получивших боевые ранения нижних конечностей. Материалы и методы. Обследовано 93 военнослужащих на третий день после боевой травмы нижних конечностей. Из них 30 лиц имели повреждения только мягких тканей, а 63 пациента – поражение мягких тканей в сочетании с переломами. Контрольную группу составили 35 здоровых военнослужащих. Результаты. Оценка цитокинового профиля у военнослужащих с боевыми травмами нижних конечностей показала увеличение системной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A и TNF- α вне зависимости от характера повреж-

дений ($p < 0,05$). Причем наличие костных переломов сочеталось с более выраженным нарастанием секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A ($p < 0,05$). Кроме того, только при огнестрельных ранениях нижних конечностей с переломами было установлено увеличение концентраций в сыворотке крови IL-6, RANKL, OPG и снижение индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о существенном нарастании иммунной/воспалительной реакции при боевых травмах нижних конечностей, что необходимо учитывать при оказании специализированной медицинской помощи военнослужащим с боевыми травмами.

Ключевые слова: военнослужащие, огнестрельные ранения, нижние конечности, цитокины.

E.A. Maylyan, Yu.S. Vakulenko, E.A. Gaidai, Ya.P. Kirichenko, D.A. Obshtyr, D.A. Matrosov, V.V. Tkachenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

CYTOKINE STATUS IN COMBAT TRAUMA OF THE LOWER LIMB

Aim. To study the production of interleukins (IL) -1 β , -6, -17A, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in military personnel with combat wounds of the lower extremities. Materials and methods. 93 military personnel were examined on the third day after a combat injury of the lower extremities. Of these, 30 patients had injuries only to soft tissues, and 63 patients had injuries to soft tissues in combination with fractures. The control group consisted of 35 healthy military personnel. Results. Evaluation of the cytokine profile in military personnel with combat injuries of the lower extremities showed an increase in the systemic production of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-17A and TNF- α , regardless of the nature of the injuries ($p < 0.05$). Moreover,

the presence of bone fractures was combined with a more pronounced increase in the secretion of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-17A ($p < 0.05$). In addition, only in case of gunshot wounds of the lower extremities with fractures, an increase in serum concentrations of IL-6, RANKL, OPG and a decrease in the OPG/RANKL index were found ($p < 0.05$). Conclusion. The results obtained indicate a significant increase in the immune/inflammatory response in combat injuries of the lower extremities, which must be taken into account when providing specialized medical care to military personnel with combat injuries.

Key words: military personnel, gunshot wounds, lower extremities, cytokines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А. Тенденции развития военно-полевой хирургии в вооруженных конфликтах второй половины XX века. Военно-медицинский журнал. 2001; 10: 15-22.
2. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. М.: GEOTAR-Media; 2011. 672.
3. Козлов В.К., Чилилов А.М., Ахмедов Б.А. Современные представления об огнестрельных переломах конечностей: патогенетическое обоснование поиска новых направлений и технологий лечения раненых. Украинский журнал экстремальной медицины. 2012; 4: 19-31.
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. J. Am Acad Orthop Surg. 2000; 8 (1): 21-36.
5. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. СПб.: ВМедА; 1999. 111.
6. Суворов В.В. Клинико-патогенетическое обоснование методики оценки тяжести состояния у пострадавших с тяжелой травмой в динамике травматической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005. 25.
7. Гринева М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб.; 2001. 315.
8. Громов М.И., Перегудов С.И. Сепсис как осложнение позднего периода травматической болезни. В кн.: Травматическая болезнь и ее осложнения. Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. СПб.: Политехника; 2004: 330-345.
9. Овденко А.Г. Огнестрельные ранения и огнестрельный остеомиелит конечностей. СПб.; 2010. 240.
10. Рудь А.А. Прогнозирование, диагностика и профилактика развития инфекционных осложнений при политравмах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008. 26.
11. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. Под ред. Е.К. Гуманенко, В.К. Козлова. М.: GEOTAR-Media; 2008. 608.
12. Fabiano G., Pezzolla A., Filograna M.A. et al. Traumatic shock - physiopathologic aspects. G. Chir. 2008; 1-2: 51-57.
13. Lenz A., Franklin G.A., Cheadle W.G. Systemic inflammation after trauma. Injury. 2007; 38: 1336-1345.
14. Лернер А.А., Фоменко М.В., Ротем Д. и др. Orthopaedic damage control при лечении тяжелых боевых повреждений конечностей. Политравма. 2015; 1: 42-47.
15. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat. Rev. Immunol. 2014; 14 (9): 585-600.
16. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. Таврический медико-биологический вестник. 2020; 1: 133-139. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87.
17. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. Медицинский вестник Юга России. 2020; 11 (2): 6-18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2.
18. Ginaldi L., Martinis M.De. Osteoimmunology and Beyond. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (33): 3754-3774.
19. Liu H. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. Curr. Pharm. Des. 2017; 23 (41): 6272-6278.
20. Park-Min K.H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. Cell. Mol. Life Sci. 2018; 75 (14): 2519-2528.

REFERENCES

1. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M., Trusov A.A. Tendencies of development of military field surgery in armed conflicts of the second half of the XX century. Voenno-meditsinskii zhurnal. 2001; 10: 15-22 (in Russian).
2. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M. Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672 (in Russian).
3. Kozlov V.K., Chililov A.M., Akhmedov B.A. Sovremennye predstavleniya ob ognestrel'nykh perelomakh konechnostei: patogeneticheskoe obosnovanie poiska novykh napravlenii i tekhnologii lecheniya ranenykh. Ukrainskii zhurnal ekstremal'noi meditsiny. 2012; 4: 19-31 (in Russian).
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. J. Am Acad Orthop Surg. 2000; 8 (1): 21-36.
5. Gumanenko E.K., Boyarintsev V.V., Suprun T.Yu., Lyashed'ko P.P. Ob'ektivnaya otsenka tyazhesti travm. SPb.: VMedA; 1999. 111 (in Russian).
6. Suvorov V.V. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie metodiki otsenki tyazhesti sostoyaniya u postradavshikh s tyazheloi travmoy v dinamike travmaticheskoi bolezni: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. SPB; 2005. 25 (in Russian).
7. Grinev M.V., Gromov M.I., Komrakov V.E. Khirurgicheskii sepsis. SPb; 2001. 315 (in Russian).
8. Gromov M.I., Peregudov S.I. Sepsis kak oslozhnenie pozdnego perioda travmaticheskoi bolezni. V kn.: Travmaticheskaya bolezni' i ee oslozhneniya. Pod red. S.A. Selezneva, S.F. Bagnenko, Yu.B. Shapota, A.A. Kurygina. SPb.: Politekhnik; 2004: 330-345 (in Russian).
9. Ovdenko A.G. Ognestrel'nye raneniya i ognestrel'nyi osteomielit konechnostei. SPb; 2010. 240 (in Russian).
10. Rud' A.A. Prognozirovaniye, diagnostika i profilaktika razvitiya infektsionnykh oslozhnenii pri politrav-makh: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb; 2008. 26 (in Russian).
11. Politravma: travmaticheskaya bolezni', disfunktsiya immunnou sistemy. Sovremennaya strategiya lecheniya. Pod red. E.K. Gumanenko, V.K. Kozlova. M.: GEOTAR-Media; 2008. 608 (in Russian).
12. Fabiano G., Pezzolla A., Filograna M.A. et al. Traumatic shock - physiopathologic aspects. G. Chir. 2008; 1-2: 51-57.
13. Lenz A., Franklin G.A., Cheadle W.G. Systemic inflammation after trauma. Injury. 2007; 38: 1336-1345.
14. Lerner A.A., Fomenko M.V., Rotem D. i dr. Orthopaedic damage control pri lechenii tyazhelykh boevykh povrezhdenii konechnostei. Politravma. 2015; 1: 42-47 (in Russian).
15. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat. Rev. Immunol. 2014; 14 (9): 585-600.
16. Ignatenko G.A., Mailyan E.A., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S. Rol' tsitokinov v remodelirovaniy kostnoi tkani v norme i patologii. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2020; 1: 133-139 (in Russian). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87
17. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A. Rol' tsitokinov v remodelirovaniy kostnoi tkani i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoz. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2020; 11 (2): 6-18 (in Russian). doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2
18. Ginaldi L., Martinis M.De. Osteoimmunology and Beyond. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (33): 3754-3774.
19. Liu H. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. Curr. Pharm. Des. 2017; 23 (41): 6272-6278.
20. Park-Min K.H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. Cell. Mol. Life Sci. 2018; 75 (14): 2519-2528.