

Doi: 10.52341/20738080\_2025\_134\_1\_13

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМНОГО ИНДЕКСА ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА ПРИ РАЗВИТИИ У НИХ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ



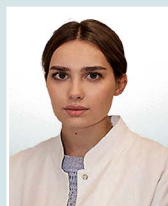
**ЗУБРИЦКИЙ В. Ф.**, академик РАМТН, д.м.н., профессор, главный хирург МВД России, заведующий кафедрой хирургии поврежденных с курсом военно-полевой хирургии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», заслуженный

врач Российской Федерации, заслуженный врач Чеченской Республики, полковник вн. службы, [zubovlad2009@yandex.ru](mailto:zubovlad2009@yandex.ru)



**МИХАЙЛИЧЕНКО В. Ю.**, академик РАЕ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, заведующий отделением хирургии

многопрофильной клинической больницы Свяителя Луки ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, [pancreas1978@mail.ru](mailto:pancreas1978@mail.ru)



**КОРОЛЕВА Е. С.**, врач-эндокринолог, клинический ординатор ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, [lizakostyuchenko00@mail.ru](mailto:lizakostyuchenko00@mail.ru)



**КАИБОВ И. А.**, врач-хирург, аспирант кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ

ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», [kaibov87@mail.ru](mailto:kaibov87@mail.ru)



**ЧЕРНАВСКИЙ С. В.**, д.м.н., доцент, заведующий отделением эндокринологии ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, заведующий кафедрой эндокринологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Рос-

сийский биотехнологический университет (Росбиотех)», доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФБГОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, [chernavskijsv@mail.ru](mailto:chernavskijsv@mail.ru)

**Статья посвящена установлению диагностического значения системного индекса иммунного воспаления у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы, осложненной трофической язвой у больных сахарным диабетом 2-го типа.**

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, лейкоциты, тромбоциты, системный индекс иммунного воспаления.

### DIAGNOSTIC VALUE OF THE SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND DEVELOPING DIABETIC FOOT SYNDROME

Zubritskiy V., Mikhaylichenko V., Koroleva E., Kaibov I., Chernavsky S.

The paper determines diagnostic value of the systemic immune inflammation index in patients with type 2 diabetes and neuropathic and neuroischemic types of diabetic foot syndrome complicated with trophic ulcer.

**Key words:** diabetic foot syndrome, leukocytes, platelets, systemic immune inflammation index.

#### Введение

В настоящее время синдром диабетической стопы (СДС) является распространенным осложнением сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД-2) [1–3], серьезной медицинской и социальной проблемой, к которой к настоящему времени нет общепринятого лечебного подхода [4]. Хронические длительно незаживающие язвенные дефекты у больных СД имеют осложненное клиническое течение, во многом зависящее от индивидуальных характеристик каждого конкретного пациента, а также часто становятся причиной его инвалидизации [5]. Персистирующая гипергликемия у страдающих от СД-2 служит основным фактором риска (ФР) формирования патогенетической триады: воспаление, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция, а лечебные мероприятия по коррекции уровня глюкозы в крови, включающие в себя назначение инсулино-

терапии и/или рациональных комбинаций из пероральных сахароснижающих препаратов, не всегда позволяют добиться целевых значений гликемии из-за несоблюдения больными диетических рекомендаций, а также общей тенденции их низкой приверженности к лечению. Выявленные у 80% больных с СД-2 хронические язвенные дефекты, обусловленные капиллярной дисфункцией и гипоперфузией тканей нижних конечностей [6], указывают на то, что нарушение периферического кровоснабжения является ведущим звеном патогенеза СДС у пациентов с СД [7].

Диагностический интерес в отношении поиска актуальных и объективных методов оценки риска прогрессирования осложнений СД-2, в том числе обусловленных нарушением микроциркуляции, представляет системный индекс иммунного воспаления (СИИВ). Первоначально СИИВ использовался для оценки прогноза у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [8], затем его стали использовать для прогнозирования мелкоклеточного рака легких [9], эпителиального рака яичников [10], рака пищевода [11], колоректального рака [12] и рака шейки матки [13]. В настоящее время считается, что СИИВ позволяет обеспечить точную оценку статуса воспалительного процесса. Помимо диагностики осложнений, у больных СД-2 высокий уровень СИИВ может быть использован для диагностики депрессивного расстройства [14]. Проведенные ранее исследования продемонстрировали наличие изменений гуморального звена адаптивной иммунной системы при СД-2 у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями и с осложненным течением СДС с развитием язвенного дефекта. Полученные данные свидетельствуют о напряжении иммунной системы у больных с осложненным течением СД [15–17].

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с СДС значение СИИВ может отражать степень воспалительной реакции организма, а значит, может быть использовано в качестве показателя прогноза заболевания. Кроме того, в исследованиях показано, что нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и тромбоциты являются простыми индикаторами воспаления и их количественные изменения в гемограмме связаны с развитием СДС у больных СД-2 [18]. Тем не менее в литературе отсутствуют сведения об особенностях системной воспалительной реакции у пациентов с СД-2 и СДС в анамнезе.

## **Цель исследования**

Установить диагностический потенциал системного индекса иммунного воспаления у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с нейропатической или нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.

## **Материалы и методы**

Выполнено проспективное, когортное, одноцентровое, контролируемое клиническое исследование результатов лечения 79 пациентов с СД-2 и СДС, средний возраст которых –  $52,3 \pm 15,7$  лет, находившихся на стационарном лечении в клинике Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского в период с сентября 2020 г. по август 2024 г.

*Критерии включения* были следующими:

- диагноз «сахарный диабет 2-го типа» на основании стандарта диагностики диабета ВОЗ (1999);
- пациенты с легкой и умеренной формой ишемии нижних конечностей (ЛПИ  $>0,5$ );
- пациенты, у которых более одного язвенного дефекта стопы.

*Критерии исключения:*

- диабетический кетоацидоз или гиперосмолярное гипергликемическое состояние;
- неконтролируемая системная или местная инфекция;
- сухая или влажная гангрена;
- тяжелые коронарные, церебральные и/или почечные сосудистые заболевания;
- злокачественные опухоли;
- беременные или кормящие женщины и заболевания гематологической системы;
- критическая ишемия конечностей (лодыжно-плечевой доплеровский индекс  $<0,6$  или выраженный артериальный стеноз или окклюзия, требующие эндоваскулярной/хирургической реваскуляризации), признаки острой инфекции, лечение кортикостероидами или другими иммунодепрессивными препаратами, системная иммунная дисфункция или недостаточность питания.

Это исследование соответствовало рекомендациям Хельсинкской декларации. Имеется положительное решение локального этического комитета. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Их распределили по трем группам:

*- 1-я группа* включала 31 чел. с нейропатической формой СДС;

*- 2-я группа* – 48 чел. с нейроишемической формой СДС;

- группу сравнения составили 44 чел., сопоставимые по возрасту, полу и типу диабета, но без СДС и язвенных дефектов стопы в анамнезе.

Больные 1-й и 2-й групп имели сходную по глубине и распространенности площадь поражения стопы согласно модифицированной классификации PEDIS (International Working group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot with supplements. Edition on CD. – Amsterdam. – 2003) E1-2, P1-2, I2-3, S1-2. Нейропатическую форму СДС диагностировали на основании верификации периферической сенсомоторной нейропатии при сохранном или незначительно нарушенном магистральном кровотоке (лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) на обеих ногах 0,9). К нейроишемической форме СДС относили пациентов с язвенными дефектами на стопах, сопровождающимися нарушениями магистрального кровотока (ЛПИ < 0,5) и признаками периферической сенсомоторной нейропатии.

Больным из всех трех групп в момент госпитализации определяли уровни гликемии (спектрофотометрически; Abbott Architect, США), гликированного гемоглобина (HbA1c: методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; Tosoh G8, Япония), а также оценивали содержание в крови С-реактивного белка (СРБ) (турбидиметрическим методом;

Abbott Architect, США). Для расчета СИИБ исследуемым определяли гемограмму (методом спектрофотометрии; SYSMEX, Япония). Расчеты производились по формуле, равной отношению произведения количества тромбоцитов и нейтрофилов на количество лимфоцитов.

Анализ данных проводился с использованием стандартного пакета статистических методов программы Statistica 10.0.

Описательные данные были представлены как средние значения  $\pm$  стандартное отклонение; различия между всеми исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия, критерия Манна–Уитни и множественных сравнений с помощью критерия Крускала–Уоллиса.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовался для определения значимой корреляции между оцененными данными.

### Результаты и обсуждение

У пациентов с СДС медиана продолжительности присутствия язвенного дефекта составляла 8,5 мес. (диапазон 2–60 мес.), а медиана площади язвы – 1,4 см<sup>2</sup> (диапазон 0,08–25,2 см<sup>2</sup>).

Сравнительная клиническая характеристика исследуемых пациентов всех групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатели	Пациенты с СДС и язвенными дефектами		Пациенты без СДС и язвенных дефектов (n=44)
	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=48)	
Возраст (лет): - min-max (Me), - M $\pm$ m	37–77 (48,7) 45,62 $\pm$ 8,05	39–81 (55,5) 54,97 $\pm$ 9,69	32–71 (47,5) 46,11 $\pm$ 10,24
Пол, n (%) - мужской, - женский	21 (67,7) 10 (32,3)	29 (60,4) 17 (39,6)	33 (75,0) 11 (25,0)
Длительность диабета (лет): - min-max (Me), - M $\pm$ m	11–45 28,05 $\pm$ 14,99	19–37 29,03 $\pm$ 10,10	7–26 15,83 $\pm$ 10,42
Инсулинотерапия, n (%): - нет, - да	11 (35,5) 20 (64,5)	15 (31,2) 33 (68,8)	28 (63,6) 16 (36,4)
Использование пероральных противодиабетических препаратов, n (%): - нет, - да	20 (64,5) 11 (35,5)	33 (68,8) 15 (31,2)	16 (36,4) 28 (63,6)
Локализация язвенного дефекта, n (%): - пальцы ступней ног, - плюсневые кости стопы, - средняя часть стопы, - пяточная кость	4 (12,9) 19 (61,3) 8 (25,8)	8 (16,7) 27 (56,3) 13 (27,0)	0 0 0

Таблица 2

**Сравнительная характеристика лабораторных показателей  
в исследуемых группах**

Показатель	Группы пациентов с осложненным язвенным дефектом, СДС (n=79)		Группа сравнения
	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=48)	
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	9,46±4,11 p=0,03	12,25±5,08 p=0,01 p <sub>1-2</sub> =0,05	7,91±3,22
HbA1c, %	6,38±1,77 p=0,02	8,65±3,04 p=0,04 p <sub>1-2</sub> =0,01	6,73±1,35
С-реактивный белок, мг/л	12,51±4,33 p=0,001	19,19±7,82 p=0,03 p <sub>1-2</sub> =0,0001	5,74±1,93
Абсолютное количество нейтрофилов, 10 <sup>9</sup> /л	13,91±3,68 p=0,03	14,58±2,40 p=0,005 p <sub>1-2</sub> =0,02	15,02±2,53
Абсолютное количество моноцитов, 10 <sup>9</sup> /л	1,45±0,37 p=0,01	1,30±0,29 p=0,01 p <sub>1-2</sub> =0,06	2,16±0,12
Абсолютное количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	391±20,50 p=0,012	380±17,94 p=0,01 p <sub>1-2</sub> =0,05	288±10,69
СИИВ	410,62±21,06 p=0,005	470,55±23,81 p=0,008 p <sub>1-2</sub> =0,02	213,99±12,86

Примечания: данные представлены как средние ± SD; p – уровень значимости между пациентами с осложненным течением СДС и пациентами группы сравнения без СДС и трофических язв в анамнезе, p<sub>1-2</sub> – уровень значимости между 1-й и 2-й группами пациентов с СДС.

Средний возраст пациентов обеих групп, подлежащих обследованию, не отличался. В ходе исследования было установлено преобладание лиц мужского пола. Наиболее разнородной по половому признаку оказалась группа сравнения, где наблюдались больные без СДС и язвенных дефектов в анамнезе.

По длительности заболевания исследуемые расположились в следующей последовательности: самый долгий анамнез заболевания имели пациенты 2-й группы с нейроишемической формой СДС, 2-е место «заняли» участники группы 1 с нейропатической формой СДС. Наименьшую длительность заболевания имела группа сравнения.

Данные исследования показали, что удельный вес пациентов, получающих инсулинотерапию в 1-й и 2-й группах, примерно в 2 раза выше, по сравнению с больными без инсулинотерапии, тогда как в группе сравнения пациенты на инсулинотерапии превышали пациентов без таковой всего на 27,2%. Преимущественной локализацией язвенного дефекта у пациентов 1-й и 2-й групп исследуемых была одна из плюсневых костей стопы.

Представленные авторами данные сравнительного анализа лабораторных показателей пациентов определили, что у больных из 1-й и 2-й групп были более высокие уровни

глюкозы крови. Исследуемые этих групп отличались от группы сравнения уровнем гликемии (на 19,6%, p=0,03 и 54,86%, p=0,01 соответственно) и значением СРБ на 35,65% (p=0,01). HbA1 только во 2-й группе превысил таковой в группе сравнения на 28,52% (p=0,04), см. табл. 2.

Наибольшие различия в исследуемых группах отмечались по уровню СРБ: в 1-й группе показатель превысил таковой в группе сравнения в 2,17 раза (p=0,001), а во 2-й группе – в 3,34 раза (p=0,001) соответственно. Интересно, что абсолютное количество нейтрофилов и моноцитов у пациентов с СДС обеих групп было ниже такового в группе сравнения: в 1-й группе – на 7,40% (p=0,03) и 32,87% (p=0,01) соответственно, во 2-й группе – на 3,0% (p=0,07) и 39,81% (p=0,01) соответственно. Количество тромбоцитов, напротив, имело тенденцию к увеличению у больных с СДС и язвенным дефектом стопы: в 1-й группе, по сравнению с группой сравнения, показатель превысил на 35,76% (p=0,012), во 2-й группе – на 31,94% (p=0,001).

У пациентов 1-й и 2-й групп с осложненным течением СДС значения СИИВ достоверно превышали таковые в группе сравнения, причем наибольшие значения СИИВ наблюдались у пациентов с нейроишеми-

ческой формой СДС (в 2,19 раз,  $p=0,008$ ), в сравнении с пациентами с нейропатической формой СДС, где показатель СИИВ отличался от такового в группе сравнения всего в 1,9 раза ( $p=0,005$ ) соответственно.

Воспаление, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция – важные аспекты в развитии сосудистых осложнений у больных СД. По результатам исследования, выявленные изменения абсолютного количества всех видов лейкоцитов и тромбоцитов составляют патогенетическую основу каскада нарушенной воспалительной реакции [19]. Известно, что повышение количества нейтрофилов в периферической крови является основным патогенетическим звеном в защитной реакции организма, реализуемой путем достаточной секреции паракринных молекулярных регуляторов раневого процесса: цитокинов и факторов роста. Однако клиническая ситуация, отраженная в исследовании, свидетельствует о снижении защитных функций организма больных СД-2 с осложненным течением

СДС, что приводит к развитию вялотекущего, склонного к хроническому течению воспалительного процесса [20].

Авторами данного исследования установлено, что при условии сниженного пула моноцитов периферической крови у пациентов с осложненным течением нейропатической и нейроишемической формы СД-2 не происходит ожидаемого в дальнейшем воспалительно-репаративного процесса, а напротив, создаются условия для формирования плохо поддающегося лечению язвенного дефекта.

Важным в диагностическом плане изменением периферической крови является тромбоцитоз. У пациентов с СДС, осложненным язвенным дефектом, тромбоцитоз может быть нетипичным воспалительным биомаркером первой линии. При избыточном количестве тромбоцитов повышается их агрегационная функция по отношению к другим форменным элементам крови и клеткам эндотелия, что приводит к изменению

#### Литература

1. Guo W., Song Y., Sun Y., Du H., Cai Y., You Q., Fu H., Shao L. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018 // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1071465. Doi: 10.3389/fendo.2022.1071465
2. Rodrigues B.T., Vangaveti V.N., Malabu U.H. Prevalence and risk factors for diabetic lower limb amputation: a clinic-based case control study. *J Diabetes Res*. 2016. Vol.2016. 5941957. doi: 10.1155/2016/5941957.
3. Bolton L. Diabetic foot ulcer: treatment challenges // *Wounds*. – 2022. – Vol. 34. – P. 175–7. Doi: 10.25270/wounds/2022.175177
4. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic foot ulcers and their recurrence // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376. – P. 2367–2375. Doi: 10.1056/NEJMra1615439
5. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management // *Nurs Stand*. – 2022. – Vol. 37. – P. 61–66. Doi: 10.7748/ns.2021.e11709
6. Game F.L., Apelqvist J., Attinger C., Hartemann A., Hinchliffe R.J., Löndahl M., Price P.E., Jeffcoate W.J. International working group on the diabetic foot. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2016. – Vol. 32. – P. 154–68. Doi: 10.1002/dmrr.2707
7. Mikhaylichenko V., Bondarenko N., Ysupova E., Parshin D., Kerimov En., Kerimov Em., Trofimov P., Gavrilenko. Role of adaptation to chronic hypoxia in the development of dysimunic disorders in diabetic foot ulcer // *ArchivEuroMedica*. – 2024. – Vol. 14. – N 1. Doi: 10.35630/2024/14/1.102
8. Hu B., Yang X.R., Xu Y., Sun Y.F., Sun C., Guo W. et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma // *Clin Cancer Res*. – 2014. – Vol. 20. – P. 6212–22. Doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-14-0442
9. Hong X., Cui B., Wang M., Yang Z., Wang L., Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer // *Tohoku J Exp Med*. – 2015. – Vol. 236. – P. 297–304. Doi: 10.1620/tjem.236.297
10. Miao Y., Yan Q., Li S., Li B., Feng Y. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are predictive of chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy // *Cancer biomark*. – 2016. – Vol. 17. – P. 33–40. Doi: 10.3233/cbm-160614
11. Geng Y., Shao Y., Zhu D., Zheng X., Zhou Q., Zhou W. et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: A propensity score-matched analysis // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 39482. Doi: 10.1038/srep39482
12. Chen J.H., Zhai E.T., Yuan Y.J., Wu K.M., Xu J.B., Peng J.J. et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer // *World J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 23. – P. 6261–72. Doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6261

функциональной активности последних и нарушению воспалительного-репаративного процесса [21]. Многие цитокины происходят из активированных тромбоцитов и модулируют функцию тромбоцитов в патогенезе СД-2, например, IL-1 и IL-6 [22]. Кроме того, воспалительный процесс в стенке сосудов микроциркуляторного русла нижних конечностей является одной из причин микротромбозов и благоприятной средой для присоединения популяций патогенных микроорганизмов [23].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что изменения количественного состава эффекторных клеток воспаления и нарушенная активность адаптивной иммунной системы отражаются на значениях СИИВ, что делает данный показатель уникальным для диагностики осложненного течения СДС. Значения СИИВ в перспективе могут быть использованы в качестве прогностического маркера дисбаланса иммунно-воспалительной реакции организма и риска формирования язвенного дефекта у боль-

ных СД-2 [24]. Уровень СИИВ отражает выраженность воспалительной реакции и может быть полезным для своевременной диагностики осложненного течения СДС у больных СД [25].

### Заключение

Таким образом, у пациентов с СД-2, осложненным СДС, выявлены реверсивные изменения количественного состава различных видов лейкоцитов и тромбоцитов (нейтрофилез, моноцитопения, тромбоцитоз), что выражается в повышенных значениях СИИВ и свидетельствует о присутствии системной воспалительной реакции. При нейроишемической форме СДС значения СИИВ достигают максимальных значений, тогда как при нейропатической форме СДС и у пациентов без СДС в анамнезе СИИВ достигает наименьших значений.

Динамика данного показателя может быть использована в качестве современного прогностического маркера развития осложнений СД-2.

### Литература

13. Huang H., Liu Q., Zhu L., Zhang Y., Lu X., Wu Y. et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 3284. Doi: 10.1038/s41598-019-39150-0
14. Wang J., Zhou D., Dai Z., Li X. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression // *ClinInterv Aging.* – 2021. – Vol. 16. – P. 97-105. Doi: 10.2147/CIA.S285000
15. Lin Ch-W., Hung Ch-M., Chen W-J., Chen J-Ch. et al. New Horizons of Macrophage Immunomodulation in the Healing of Diabetic Foot Ulcers // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14. – P. 2065. Doi: 10.3390/pharmaceutics14102065
16. MacLeod A.S., Mansbridge J.N. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds // *Adv. Wound Care.* – 2016. – Vol. 5. – P. 65-78. Doi: 10.1089/wound.2014.0608
17. Peiseler M., Kubescorresponding P. More friend than foe: the emerging role of neutrophils in tissue repair // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129. – P. 2629-2639. Doi: 10.1172/JCI124616
18. Chung F.M., Tsai J.C., Chang D.M., Shin S.J., Lee Y.J. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy: the relationship of plasma leptin to leukocytosis // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1710-7. Doi: 10.2337/diacare.28.7.1710
19. Hojs R., Ekart R., Benc S., Hojs N. Markers of inflammation and oxidative stress in the development and progression of renal disease in diabetic patients // *Nephron.* – 2016. – Vol. 133. – P. 159-62. Doi: 10.1159/000447434
20. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair // *Cell Tissue Res.* – 2018. – Vol. 371. – P. 531-539. Doi: 10.1007/s00441-017-2785-7
21. Mikhaylichenko V., Bondarenko N., Ysypova E., Parshin D., Kaibov I., Voronkov D., Trofimov P., Gavrilenko., Pilipchuk A. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma for healing diabetic foot ulcers // *ArchivEuroMedica.* – 2024. – Vol. 14. – N 3. Doi: 10.35630/2024/14/3.331
22. Qin Z., Li H., Wang L., Geng J., Yang Q., Su B. et al. Systemic immune-inflammation index is associated with increased urinary albumin excretion: A population-based study // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 863640. Doi: 10.3389/fimmu.2022.863640
23. Baldassarro V., Lorenzini L., Giuliani A., Cescatti M., Alastra G., Pannella M., Imbimbo B.P., Villetti G., Calzà L., Giardino L. Molecular mechanisms of skin wound healing in non-diabetic and diabetic mice in excision and pressure experimental wounds // *Cell Tissue Res.* – 2022. – Vol. 388. – P. 595-613. Doi: 10.1007/s00441-022-03624-x
24. van Netten J.J., Price P.E., Lavery L.A. et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* – 2016. – Vol. 32. – P. 84-98. Doi: 10.1002/dmrr.2701. PMID: 26340966
25. Mykhaylichenko V., Kaibov I., Parshin D., Pritulo L., Bezrukov O. Interleukins and eicosanoids: pathogenetic patterns of diabetic foot ulcer // *ArchivEuroMedica.* – 2023. – Vol. 13. – N 1. Doi: 10.35630/2023/13/1.204. ■