

**08/77**

**выпуск**

**том №10**

**2022**

ЕВРАЗИЙСКИЙ  
СОЮЗ  
УЧЕНЫХ



EURASIAN  
UNION  
OF SCIENTISTS

**Международный  
научно-исследовательский  
журнал**

**ВЛИЯНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНО-КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА НА ЦИТОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ РАНЫ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Научная статья

**Охунов А.О.<sup>1,\*</sup>, Пулатов У.И.<sup>2</sup>, Атаков С.С.<sup>3</sup>, Касимов У.К.<sup>4</sup>, Бобобеков А.Р.<sup>5</sup>, Абдурахманов Ф.М.<sup>6</sup>, Бобоев К.Х.<sup>7</sup>, Бобокулова Ш.А.<sup>8</sup>, Хамдамов Ш.А.<sup>9</sup>, Ёркулов О.Ш.<sup>10</sup>, Якубов И.Й.<sup>11</sup>, Корихонов Д.Н.<sup>12</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-3622-6805;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12</sup> Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан

\* Корреспондирующий автор (general-surgery[at]mail.ru)

**Аннотация**

Актуальность. Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей у больных сахарным диабетом протекает достаточно агрессивно и соответственно стандарты свойственные острым инфекциям мягких тканей без сахарного диабета, могут противоречиво влиять на судьбу больных с наличием сопутствующего сахарного диабета.

Цель исследования. Изучить особенности цитологической картины ран у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета после применения гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора.

Полученные результаты свидетельствуют, что наравне с клеточными элементами в морфологии раны у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета значительную роль играют и другие представители цитологической картины. Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков гнойно-воспалительной раны мягких тканей у больных сахарным диабетом показали, что микроскопическая картина мазка характеризовалась, прежде всего, наличием микробного фактора в сочетании с фоновыми элементами.

Заключение. Под воздействием препарата гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора у больных с гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета увеличивает количество нейтрофилов и лимфоцитов, а также повышает их фагоцитарную активность в ране.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительный раневой процесс, сахарный диабет, цитология ран, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор.

**Введение**

Хирургические инфекции мягких тканей – наиболее частая причина обращения пациентов за хирургической помощью. Это указывает на то, что диагностика и лечение хирургических инфекций остается одной из актуальных проблем современной хирургии [1-9]. Доказательством этому суждению является высокий уровень летальности при тяжелых формах гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, которое колеблется в пределах 28–56%, а при развитии сепсиса - свыше 90%.

Основным патогенетическим механизмом развития гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета является недостаточности клеточного и гуморального иммунитета, внутриклеточный метаболический ацидоз, нарушение метаболизма, дисбаланс макро – и микроэлементов, белкового состава крови и другие [23]. При выраженной гипергликемии хемотаксис и фагоцитарная функция лейкоцитов угнетаются. Особенности изменения процессов кроветворения, в частности клеток лейкоцитарного ряда, у больных с сахарным диабетом являются их не созревание в кроветворных органах, с поступлением в кровоток в виде незрелых форменных элементов. Все это обуславливает патологическую сущность особенности течения сахарного диабета. В то же время, известно, что повышение сверх нормальных значений юных форм нейтрофилов может свидетельствовать о генерализации гнойно-воспалительного процесса.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости поиска новых средств в лечении больных с гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета, которые могли бы непосредственно воздействовать на патогенетические факторы стимуляции выработки гранулоцитов, взамен юных форм нейтрофилов, с целью профилактики развития септических осложнений [6,10].

В последние годы, в литературе все чаще появляются сведения относительно эффективности применения препаратов, обладающих колоне-стимулирующим фактором на гранулоциты крови [7,17,18,24]. Известно, что человеческий гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор – это гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Филграстим, содержащий рекомбинантный гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, заметно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в пределах первых 24 ч после его введения, с небольшим увеличением числа моноцитов. Филграстим – высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот. Он вырабатывается лабораторным штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методом геной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека. Доказана эффективность этого препарата при лечении ряда заболеваний. Однако большинство представленных сведений относительно эффективности Филграстима посвящены заболеваниям крови, в частности онкологической этиологии [5,14-16,20-22].

В связи с этим, **целью нашего исследования** явилось изучить особенности и провести сравнительную оценку изменения цитологической картины раневой поверхности на фоне применения гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора.

**Методы и принципы исследования**

В основу работы положен анализ результатов лечения 132 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета, находившихся на стационарном лечении в центре хирургической инфекции Республики Узбекистан, за период с 2011 по 2021 годы. В зависимости от характера проводимых лечебных мероприятий все пациенты были разделены на 2 группы:

1 - (контрольная) группа, представлена 73 (55,3%) пациентами с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета. Находясь на стационарном лечении, данная группа больных получала традиционный комплекс лечебно-диагностических мероприятий.

2 (основная) группа, представлена 59 (44,7%) больными с гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета. Особенностью данной группы больных является то, что в комплекс лечебных мероприятий был добавлен гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (Филграстим) подкожно в дозе 5 мкг/кг массы тела больного.

Распределение больных в зависимости от возраста и пола показало, что в целом доминирующими были больные пожилого возраста. Средний возраст в контрольной группе больных составил  $68,1 \pm 3,8$  лет, а в основной группе -  $67,2 \pm 5,9$  лет. В контрольной группе больных в возрасте от 41 и старше составило 93,1%, а в основной - 86,5%. Среди обследованных было 65 мужчин (49,2%) и 67 женщин (50,8%). При этом в контрольной группе больных преобладали больные женского пола, а в основной - мужского.

Анализ распространенности гнойно-воспалительного процесса у больных с гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета позволил выявить (таблица), что в большей степени его локализация отмечена в области туловища (59%), почти в одинаковом количестве были расположения в области нижней конечности (17,5%) и промежности (15,1%).

У большинства больных был диагностирован сахарный диабет II типа (94,7%). Сахарный диабет I типа был диагностирован только у 7 из 132 больных, что составляло 5,3 %.

Анализ сроков поступления больных с момента возникновения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей показал, что 5 (6,8%) больных контрольной и 4 (6,8%) основной групп поступили в срок до 3 суток от начала воспалительного процесса. До 5 суток с момента возникновения гнойно-некротического поражения были госпитализированы соответственно 15 (20,5%) и 11 (18,6%) пациентов. Поздняя госпитализация (более 7 дней с момента появления гнойно-воспалительного процесса) была связана с безуспешным лечением больных в других хирургических стационарах и развития септических осложнений.

Основной принцип лечения заключался в кратковременной предоперационной подготовке, включающей взятие клинико-биохимических анализов крови и с началом эмпирической антибактериальной терапии. Больные подвергались обязательному осмотру эндокринолога, с коррекцией уровня гликемии, при этом высокие показатели сахара крови не являлись противопоказанием к проведению оперативного вмешательства. Больным назначали инсулин с поддержанием уровня сахара не выше 9,0 ммоль/л. Дозы инсулина варьировали в зависимости от типа сахарного диабета, тяжести состояния.

Сущностью оперативного вмешательства основывалась на адекватном широком вскрытии гнойного очага с санацией всех имеющихся затеков и карманов. Вскрытие флегмон и некрэктомии выполнялись по общепринятым стандартам. В зависимости от протяженности и глубины патологического процесса раны либо оставались открытыми, чему мы отдавали предпочтение, либо зашивались наглухо с оставлением 2-х просветных дренажей, с последующим проведением ВАК-терапии.

Комплекс консервативной терапии включал:

1) Антибактериальную терапию (метронидазол, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны III–IV поколения, аминогликозиды) в зависимости от результатов посева из раны в аэробных и анаэробных условиях. Системная противогрибковая терапия.

2) Дезинтоксикационную терапию (инфезол, нативная плазма, белковые препараты, при необходимости препараты крови).

3) Мероприятия по нормализации всех видов обмена, нарушенных при диабете, включая перевод на инсулинотерапию и контроль гликемии. Антикоагулянты и дезагрегационные препараты (гепарин, клексан) под контролем времени свертывания и коагулограммы. Препараты, улучшающие микроциркуляцию тканей пораженной области (вазапростан, реополиглюкин, реосорбилакт, рефортан, но-шпа, трентал).

4) Лечение сопутствующих заболеваний;

Как было отмечено выше, особенностью основной группы явилось добавление в комплекс лечебных мероприятий гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (Филграстим), который вводился подкожно в дозе 300 мкг для пациентов массой менее 80 кг и 480 мкг для пациентов массой более 80.

Морфологические исследования включали оценку цитологической картины отпечатки раневой поверхности в динамике проводимого лечения. При микроскопическом исследовании препаратов учитывали морфологические признаки клеточных и тканевых элементов. Кроме этого, обращали внимание на функциональные признаки, имеющиеся место в цитологическом материале (наличие слизи, белковой массы, эритроцитов, воспалительных лейкоцитарных клеток, микроорганизмов, признаков лечебного эффекта в виде патоморфоза структурных элементов мазков). Фоновыми материалами цитологического препарата были детрит, мелкие белковые зерна, жировые капли, кристаллы, гематойдин, холестерин и др. Окраску цитологического материала проводили азур-эозиновыми смесями.

### **Основные результаты**

Проведенные цитологические исследования раневой поверхности в динамике проводимого традиционного лечения у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета показали картину с фоновым жирно-белковым детритом, которые протекали с дистрофическими и некробиотическими изменениями тканевых элементов (рисунок 1). Часто отмечались сочетания данной вида изменения с наличием воспалительных клеток.

Со стороны гистиоцитарных клеток была выявлена активация клеток в виде расширения объема цитоплазмы и гиперхромазии ядер (рисунок 2). В ранние сроки течения гнойно-воспалительного процесса в цитологическом материале преобладали полинуклеарные лейкоциты (рисунок 3), а в более поздние сроки - лейкоцитарная инфильтрация гистиоцитарных и лимфоидных клеток (рисунок 4).

Характер детрита и белковой массы в составе цитологического препарата определял вид бактерий. При наличии бесструктурных масс жиролипидной природы, инфекция была вызвана грамположительными кокками, которые были покрыты снаружи липосахаридной оболочкой.

В ранние сроки заболевания на цитологических препаратах были обнаружены полинуклеарные гранулярные лейкоциты. Причем, они имели разные формы и величины, ядерные структуры их часто были окрашены гиперхромный цвет, набухшие с утолщением ядерных мостиков между хроматинными сегментами. Были гранулоциты с кариолитическими и кариоректическими изменениями ядерных структур. Иногда хроматиновое вещество ядер находилось в состоянии распыления и распада (рисунок 5). Цитоплазма полинуклеарных лейкоцитов также была набухшая, расширена в объеме, гранулярный материал часто находился в состоянии активации в виде разрыва и растворения или излития в окружающее пространство. В цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов было обнаружено фагоцитированные тельца (рисунок 6).

В отдельных случаях, когда в цитологических препаратах было обнаружено наличие смешанной флоры, а среди гранулярных лейкоцитов наличие единичных эозинофильных лейкоцитов, то в данном случае констатировали присоединение к воспалительным заболеваниям аутоиммунных процессов.

На 1-сутки лечения в цитологическом материале отмечалось уменьшение количества полинуклеарных лейкоцитов (рисунок 7).

В составе лейкоцитарной инфильтрации появились моноцитарно-макрофагальные клетки, в некоторых из них отмечена фагоцитарная активность в виде наличия в цитоплазме макрофагов относительно мелких фагоцитированных темных частиц (рисунок 8).

На 3-сутки было отмечено снижение активности процессов альтерации и экссудации воспаления (рисунок 9). Морфологически это проявлялось уменьшением количества воспалительной слизистой и некротически-фибринозной массы, имеющиеся лейкоциты в состоянии деструкции и распада, которые морфологически выглядели деструктивной массой неправильной формы, окрашенной эозином.

К 3-дню лечения в цитологических препаратах было отмечено исчезновение явлений, характерных для альтеративной и экссудативной фазы воспаления. Определялось значительное увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов, находящихся в активной форме, в виде гиперхромазии и полисегментации ядерных структур (рисунок 10). Среди них отмечалось появление лимфоидных и моноцитарных клеток (рисунок 11). Полинуклеарные гранулярные лейкоциты имели разные формы и величины, ядерные структуры их часто окрашены гиперхромно, набухшие, с утолщением ядерных мостиков между хроматинными сегментами. Гранулоциты с кариолитическими и кариоректическими изменениями ядерных структур почти не обнаруживались.

Вышеуказанные цитологические изменения сопровождалось также увеличением количества в составе клеточной инфильтрации макрофагов с повышенными признаками фагоцитоза (рисунок 12).

На 7-е сутки лечения в мазках преобладало количество полинуклеарных лейкоцитов, в частности нейтрофильных лейкоцитов, которые, находясь в активном состоянии, плотно окружали пласты тканевого детрита с микроорганизмами. Эозинофильное окрашивание цитоплазмы большинства из нейтрофильных лейкоцитов свидетельствовало о ферментативной и фагоцитарной их активности (рисунок 13).

В данный срок исследования среди лейкоцитов также имели место единичные эозинофилы и базофилы. Гистиоцитарные клетки еще больше были увеличены в размерах за счет нарастания дистрофических изменений в цитоплазме. Большинство из них имели крупные распластанные размеры с повышением эозинофильной окрашиваемости, как ядра, так и цитоплазмы.

### **Обсуждение**

В исследованных микропрепаратах раневой поверхности больных, получавших традиционные методы лечения, тканевые элементы были подвергнуты под действием микроорганизмов и воспалительного процесса деструктивным и некробиотическим изменениям. Эти изменения известны в литературе как вакуолизация, разрыхление и гомогенизация ядерно-цитоплазматических структур [26].

В случае, когда среди клеточных элементов обнаруживали слабоокрашенные белковые суспензиальные вещества, то этот факт свидетельствовал о наличии некроза [19].

Также, когда в препаратах были видны внеклеточные гранулы и глыбки бесструктурных масс детрита различной величины, и когда детрит имел сероватый оттенок при его белковом происхождении, то желтоватый оттенок свидетельствовал о наличие некротического вещества жиролипоидной природы [18].

Результаты микроскопического исследования показали, что характер гнойно-воспалительной раны мягких тканей определил клеточный состав воспалительной инфильтрации [10]. В ряде случаев в цитологическом отпечатке в составе детрита преобладала белковая масса. Данный вариант поражения был вызван граммотрицательными микроорганизмами. Они имели гликопротеидную наружную оболочку

Результаты микроскопических исследований цитологических препаратов мазков-отпечатков с гнойно-воспалительных ран мягких тканей в динамике лечения больных основной группы показали, что по сравнению с контрольной группой больных в составе мазка заметно уменьшается степень дистрофически-деструктивных и некробиотических изменений гистиоцитарных и воспалительных клеток. Со стороны гистиоцитарных клеток отмечается некоторая активация в виде расширения объема цитоплазмы и гиперхромазии ядер. В таких случаях морфологическое состояние воспалительных клеток меняется в зависимости от проводимого лечения [25].

Среди клеточных элементов иногда обнаруживалось слабоокрашенных белковых суспензиальных веществ, что свидетельствует об уменьшении дистрофических и деструктивных изменений со стороны тканево-клеточных структур и воспалительных клеток [6,11]. В составе детрита часто преобладало наличие сероватого оттенка, что доказывало об

усилении выделения веществ белковой природы, если детрит имеет желтоватый оттенок, то некротическое вещество является жирополипоидной природы [10,12].

Цитоплазма полинуклеарных лейкоцитов была набухшая, расширена в объеме, часто содержала большое количество фагоцитированных микроорганизмов. Нередко в составе воспалительной инфильтрации обнаруживаются лимфоидные и гистиоцитарные клетки [8,11]. В таких случаях можно говорить о том, что течение раневого процесса имеет благоприятную картину. Это было связано с завершающейся пролиферативной стадией. В таких случаях в цитологических препаратах количество микроорганизмов было резко уменьшено, и они располагались в основном в близости макрофагов и лимфо-гистиоцитарных клеток.

### **Заключение**

Таким образом, результаты цитологического исследования мазков-отпечатков гнойно-воспалительной раны мягких тканей на фоне сахарного диабета показали, что микроскопическая картина мазка характеризовалась, прежде всего, наличием микробного фактора в сочетании с фоновыми элементами. Основными признаками инфекционного гнойного воспалительного процесса явилось наличие в мазке микроорганизмов разной формы. В ранние сроки заболевания преобладали кокковая инфекция и полинуклеарная лейкоцитарная инфильтрация, а в более поздние сроки в составе лейкоцитарной инфильтрации обнаруживается небольшое количество лимфо-гистиоцитарных клеток. Все это свидетельствовало о наличии тесной взаимосвязи между течением раневого процесса и ролью специфических клеток лейкоцитарного ряда.

Уже в ранние сроки течения раневого процесса характер как клеточного, так и микробиологического состава цитологических препаратов был связан с эффективностью применения гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (Филграстима), который способствовал преобладанию количества воспалительных клеток над микроорганизмами.

Применение препарата гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (Филграстима) в комплексе лечебных мероприятий у больных с гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета способствует изменению течения раневого процесса с увеличением количества нейтрофилов и лимфоцитов с их фагоцитарной активностью в ране с уменьшением микробной обсемененности, которая доказана нами цитологическими исследованиями.

### **Дополнительные материалы**

Дополнительные материалы доступны на онлайн-странице статьи.

### **Благодарности**

Авторский коллектив приносит искреннюю благодарность всем сотрудникам Центра Хирургической Инфекции Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в лице его директора, д.м.н., профессора Б.Д. Бабаджанова и сотрудникам Республиканского центра патологоанатомических исследований в лице его директора, д.м.н., профессора Исраилова Р.И.

### **Конфликт интересов**

Не указан.

### **Supplementary materials**

Supplementary materials are available online on the article's webpage.

### **Acknowledgement**

null

### **Conflict of Interest**

None declared.

### **Список литературы / References**

1. Охунов А.О. Инновационный взгляд на патогенез хирургического сепсиса. Результаты фундаментальных исследований / А.О. Охунов, У.И. Пулатов, Д.А. Охунова – Германия: LAP LAMBERT, 2018. – 145 с.
2. Охунов А.О. Причины генерализации инфекции у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета. / А.О. Охунов, Б.Д. Бабаджанов, У.И. Пулатов // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – 2016. – 4. – с. 89-93.
3. Охунов А.О. Случай особенности клинического течения гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей на фоне сахарного диабета. / А.О. Охунов, У.И. Пулатов, Д.А. Охунова // Европейские исследования: инновации в науке, образовании и технологиях Сборник научных статей XLI Международная научно-практическая конференция; – Лондон: ПРОБЛЕМЫ НАУКИ, 2018. – с. 88-92.
4. Охунов А.О. Современные принципы антибактериальной терапии гнойно-септических заболеваний. / А.О. Охунов, Б.Д. Бабаджанов, У.К. Касимов и др. // Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. – 2003. – 7. – с. 70-73.
5. Smith G.M. A phase I trial to assess the value of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (R-MeTHuG-CSF, filgrastim) in accelerating the dose rate of chemotherapy for intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL).. / G.M. Smith, J.A. Child, M.H. Cullen et al. // Hematol Oncol.. – 1996. – 14/4. – p. 193-201. – DOI: 10.1002/(SICI)1099-1069(199612)14:4<193
6. Dale D.C. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. / D.C. Dale, M.A. Bonilla, M.W. Davis // Blood. – 1993. – 81. – p. 2496-2502.
7. Dale D.C. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. / D.C. Dale, J. Crawford, Z. Klippel // Support Care Cancer. – 2018. – 26. – p. 7-20.

8. Anderlini P. Clinical toxicity and laboratory effects of granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) mobilization and blood stem cell apheresis from normal donors, and analysis of charges for the procedures. / P. Anderlini, D. Przepiora, D. Seong // *Transfusion*. – 1996. – 36. – p. 590-595. (accessed: 01.11.22).
9. Okhunov A.O. Endovascular methods for correcting angiopathy of the diabetic foot syndrome in patients after COVID-19. / A.O. Okhunov, F.M. Abduraxmanov // 16th EUROPEAN DIABETES AND ENDOCRINOLOGY CONGRESS; – Rome: Conference, 2022. – p. 82.
10. Fitzhugh CD Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration in individuals with sickle cell disease: time for a moratorium?. / CD Fitzhugh, M.M. Hsieh, C.D. Bolan et al. // *Cytotherapy*. – 2009. – 11. – p. 464-471.
11. Hartmann L.C. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. / L.C. Hartmann, L.K. Tschetter, T.M. Habermann // *N Engl J Med*. . – 1997. – 336. – p. 1776-1780.
12. Tkaczuk K.H. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and “emergency” hematopoiesis. / K.H. Tkaczuk, I.A. Jacobs // *Biosimilars in oncology: from development to clinical practice. Semin Oncol*. . – 2014. – 41. – p. 3-12.
13. Okhunov A.O. Modern principals of antibacterial therapy of suppurative-septic diseases. / A.O. Okhunov // *Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukraïny*. – 2003. – 7. – p. 70-73.
14. Kuderer N.M. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. / N.M. Kuderer, D.C. Dale, J. Crawford // *Cancer*. – 2006. – 106. – p. 2258-2266.
15. Tokumo K. Nivolumab-induced severe pancytopenia in a patient with lung adenocarcinoma. / K. Tokumo, T. Masuda, T. Miyama // *Lung Cancer*. – 2018. – 119. – p. 21-24.
16. Remick S.C. Oral combination chemotherapy in conjunction with filgrastim (G-CSF) in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: evaluation of the role of G-CSF; quality-of-life analysis and long-term follow-up. / S.C. Remick, N. Sedransk, R.F. Haase et al. // *Am J Hematol*. . – 2001. – 66/3. – p. 178-188. – DOI: 10.1002/1096-8652(200103)66:3<178: aid-ajh1042>3.0.co;2-h.
17. Sörgel F. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor with its reference product. / F. Sörgel, H. Lerch, T. Lauber // *Bio Drugs*. . – 2010. – 24. – p. 347.
18. Van Agthoven M. Quality of life and costs of filgrastim (g-csf) treatment in patients with persistent chronic rhinosinusitis. / M. Van Agthoven, J. Busschbach, W.J. Fokkens // *Institute for Medical Technology Assessment*. – 2018. – 53.
19. Altwaïrgi A.K. Real-world impact of granulocyte-colony stimulating factor on febrile neutropenia. / A.K. Altwaïrgi, W.M. Hopman, M. Mates // *Curr Oncol*. . – 2013. – 20. – p. 171-179.
20. Trillet-Lenoir V. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. / V. Trillet-Lenoir, J. Green, C. Manegold // *Eur J Cancer*. . – 1999. – 29. – p. 319-324.
21. Smith T.J. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. / T.J. Smith, K. Bohlke, G.H. Lyman // *J Clin Oncol*. – 2015. – 33. – p. 3199-3212.
22. Crawford J. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. / J. Crawford, D.C. Dale, N.M. Kuderer // *J Natl Compr Canc Netw*. . – 2008. – 6. – p. 109-118.
23. Okhunov A.O. The choice of method of surgical correction of complicated forms of diabetes type 2. / A.O. Okhunov // *International journal of diabetes and metabolic disorders*. – 2019. – 4/4. – p. 1-3.
24. Blackstone E.A. The economics of biosimilars. / E.A. Blackstone, P.F. Joseph // *Am Health Drug Benefits*. . – 2013. – 6. – p. 469-478.
25. Wang L. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. / L. Wang, O. Baser, L. Kutikova // *Support Care Cancer*. . – 2015. – 23. – p. 3131-3140.
26. Publicover A. Use of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: an analysis of mobilization and engraftment. / A. Publicover, D.S. Richardson, A. Davies // *Br J Haematol*. . – 2013. – 162. – p. 107-111.

### **Список литературы на английском языке / References in English**

1. Oxunov A.O. Innovacionny'j vzglyad na patogenez xirurgicheskogo sepsisa. Rezul'taty' fundamental'ny'x issledovanij [An innovative look at the pathogenesis of surgical sepsis. Results of fundamental research] / A.O. Oxunov, U.I. Pulatov, D.A. Oxunova – Germaniya: LAP LAMBERT, 2018. – 145 p. [in Russian]
2. Oxunov A.O. Prichiny' generalizacii infekcii u bol'ny'x s gnojno-vospalitel'ny'mi zabolevaniyami myagkix tkanej na fone saxarnogo diabeta [Causes of generalization of infection in patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of diabetes mellitus]. / A.O. Oxunov, B.D. Babadzhanov, U.I. Pulatov // *Vestnik Tashkentskoj Medicinskoj Akademii [Bulletin of the Tashkent Medical Academy]*. – 2016. – 4. – p. 89-93. [in Russian]
3. Oxunov A.O. Sluchaj osobennosti klinicheskogo techeniya gnojno-vospalitel'nogo zabolevaniya myagkix tkanej na fone saxarnogo diabeta [A case of the clinical course of purulent-inflammatory disease of soft tissues against the background of diabetes mellitus]. / A.O. Oxunov, U.I. Pulatov, D.A. Oxunova // *European research: innovation in science, education and technology Collection of scientific articles XLI International scientific and practical conference; – London: PROBLEMY' NAUKI*, 2018. – p. 88-92. [in Russian]
4. Oxunov A.O. Sovremenny'e principy' antibakterial'noj terapii gnojno-septicheskix zabolevanij [Modern antibacterial therapy of purulent-septic diseases]. / A.O. Oxunov, B.D. Babadzhanov, U.K. Kasimov et al. // *Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukraïny [Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukraïny]*. – 2003. – 7. – p. 70-73. [in Russian]
5. Smith G.M. A phase I trial to assess the value of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (R-MeTHuG-CSF, filgrastim) in accelerating the dose rate of chemotherapy for intermediate and high-grade non-Hodgkin's

lymphoma (NHL).. / G.M. Smith, J.A. Child, M.H. Cullen et al. // *Hematol Oncol.* – 1996. – 14/4. – p. 193-201. – DOI: 10.1002/(SICI)1099-1069(199612)14:4<193

6. Dale D.C. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. / D.C. Dale, M.A. Bonilla, M.W. Davis // *Blood.* – 1993. – 81. – p. 2496-2502.

7. Dale D.C. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. / D.C. Dale, J. Crawford, Z. Klippel // *Support Care Cancer.* – 2018. – 26. – p. 7-20.

8. Anderlini P. Clinical toxicity and laboratory effects of granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) mobilization and blood stem cell apheresis from normal donors, and analysis of charges for the procedures. / P. Anderlini, D. Przepiorka, D. Seong // *Transfusion.* – 1996. – 36. – p. 590-595. (accessed: 01.11.22).

9. Okhunov A.O. Endovascular methods for correcting angiopathy of the diabetic foot syndrome in patients after COVID-19. / A.O. Okhunov, F.M. Abduraxmanov // 16th EUROPEAN DIABETES AND ENDOCRINOLOGY CONGRESS; – Rome: Conference, 2022. – p. 82.

10. Fitzhugh CD Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration in individuals with sickle cell disease: time for a moratorium?. / CD Fitzhugh, M.M. Hsieh, C.D. Bolan et al. // *Cytotherapy.* – 2009. – 11. – p. 464-471.

11. Hartmann L.C. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. / L.C. Hartmann, L.K. Tschetter, T.M. Habermann // *N Engl J Med.* . – 1997. – 336. – p. 1776-1780.

12. Tkaczuk K.H. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and “emergency” hematopoiesis. / K.H. Tkaczuk, I.A. Jacobs // *Biosimilars in oncology: from development to clinical practice.* *Semin Oncol.* . – 2014. – 41. – p. 3-12.

13. Okhunov A.O. Modern principals of antibacterial therapy of suppurative-septic diseases. / A.O. Okhunov // *Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy.* – 2003. – 7. – p. 70-73.

14. Kuderer N.M. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. / N.M. Kuderer, D.C. Dale, J. Crawford // *Cancer.* – 2006. – 106. – p. 2258-2266.

15. Tokumo K. Nivolumab-induced severe pancytopenia in a patient with lung adenocarcinoma. / K. Tokumo, T. Masuda, T. Miyama // *Lung Cancer.* – 2018. – 119. – p. 21-24.

16. Remick S.C. Oral combination chemotherapy in conjunction with filgrastim (G-CSF) in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: evaluation of the role of G-CSF; quality-of-life analysis and long-term follow-up. / S.C. Remick, N. Sedransk, R.F. Haase et al. // *Am J Hematol.* . – 2001. – 66/3. – p. 178-188. – DOI: 10.1002/1096-8652(200103)66:3<178: aid-ajh1042>3.0.co;2-h.

17. Sörgel F. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor with its reference product. / F. Sörgel, H. Lerch, T. Lauber // *Bio Drugs.* . – 2010. – 24. – p. 347.

18. Van Agthoven M. Quality of life and costs of filgrastim (g-csf) treatment in patients with persistent chronic rhinosinusitis. / M. Van Agthoven, J. Busschbach, W.J. Fokkens // *Institute for Medical Technology Assessment.* – 2018. – 53.

19. Altwairgi A.K. Real-world impact of granulocyte-colony stimulating factor on febrile neutropenia. / A.K. Altwairgi, W.M. Hopman, M. Mates // *Curr Oncol.* . – 2013. – 20. – p. 171-179.

20. Trillet-Lenoir V. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. / V. Trillet-Lenoir, J. Green, C. Manegold // *Eur J Cancer.* . – 1999. – 29. – p. 319-324.

21. Smith T.J. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. / T.J. Smith, K. Bohlke, G.H. Lyman // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33. – p. 3199-3212.

22. Crawford J. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. / J. Crawford, D.C. Dale, N.M. Kuderer // *J Natl Compr Canc Netw.* . – 2008. – 6. – p. 109-118.

23. Okhunov A.O. The choice of method of surgical correction of complicated forms of diabetes type 2. / A.O. Okhunov // *International journal of diabetes and metabolic disorders.* – 2019. – 4/4. – p. 1-3.

24. Blackstone E.A. The economics of biosimilars. / E.A. Blackstone, P.F. Joseph // *Am Health Drug Benefits.* . – 2013. – 6. – p. 469-478.

25. Wang L. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. / L. Wang, O. Baser, L. Kutikova // *Support Care Cancer.* . – 2015. – 23. – p. 3131-3140.

26. Publicover A. Use of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: an analysis of mobilization and engraftment. / A. Publicover, D.S. Richardson, A. Davies // *Br J Haematol.* . – 2013. – 162. – p. 107-111.