

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 41-50.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 41-50.

Научная статья
УДК 615.841.19-06:612.017.11-055.2
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-41-50

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ АБЛЯЦИОННОГО ФРАКЦИОННОГО ЛАЗЕРНОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА, ПРОВЕДЕННОЙ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ЛИЦА

Е. К. Кузнецова¹, Е. А. Мезенцева², Ю. В. Кудревич³, И. И. Долгушин⁴, О. Р. Зиганшин⁵, К. В. Никушкина⁶

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

²⁻⁶ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹ estroukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8670-2828>

² alena_mez_75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>

³ cyton@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8867-0775>

⁴ dol-ii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0901-8042>

⁵ ziganshin_oleg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>

⁶ knikushkina81@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3900-9278>

Аннотация

Введение. В основе абляционного фракционного лазерного фототермолиза (А-ФЛФ), используемого для омоложения стареющей кожи, лежит ее контролируемое повреждение. В запускаемых процессах репаративной регенерации принимают участие факторы иммунной системы, которая, в свою очередь, также подвергается возрастному ремоделированию или иммуностарению. **Цель работы** – оценить в динамике реакцию иммунной системы на процедуру А-ФЛФ, проведенную для коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица. **Материалы и методы.** В исследование включены 25 женщин от 42 до 55 лет, которым был проведена процедура А-ФЛФ кожи лица с помощью эрбиевого лазера. До процедуры, на 8-е и 24-е сутки после нее в периферической крови подсчитывали количество лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, регуляторных Т-клеток, НКТ-лимфоцитов, НК-лимфоцитов; изучали фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов, НСТ-редуцирующую и лизосомальную активность нейтрофилов; определяли количество IgA, IgM, IgG, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, ЦИК. **Результаты.** На восьмые сутки после А-ФЛФ значимо повышалось число нейтрофилов, показатели фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов, количество лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, уровень IL-6 и IL-8; параллельно снижалось число CD11b+ НК-лимфоцитов, CD11b+ НКТ-лимфоцитов, концентрации IgA, IgG, IL-10. На 24-е сутки количественно-функциональные показатели нейтрофилов, общее число лимфоцитов, концентрации IgA и IgG не имели достоверных отличий от допроцедурных значений; фагоцитарные параметры моноцитов, количество регуляторных Т-клеток, уровень IL-6 и IL-8 оставались достоверно выше, а число CD11b+ НК-лимфоцитов, CD11b+ НКТ-лимфоцитов и IL-10, наоборот, значимо ниже исходного уровня. **Обсуждение.** Выявленные изменения показателей системного иммунитета после А-ФЛФ косвенно свидетельствуют как о прямом, так и о регуляторно-модулирующем влиянии иммунных факторов на восстановление и ремоделирование кожи после лазерного повреждения. **Заключение.** Процедура А-ФЛФ вызывает реакцию со стороны как клеточных, так и гуморальных факторов иммунной системы, преимущественно врожденного иммунитета. **Ключевые слова:** фракционный лазерный фототермолиз, иммунитет, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, цитокины

Для цитирования: Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В. с соавт. Оценка иммунного статуса женщин после процедуры абляционного фракционного лазерного фототермолиза, проведенной с целью коррекции инволюционных изменений кожи лица. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1):41-50. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-41-50>.

@ Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В., Долгушин И.И., Зиганшин О.Р., Никушкина К.В., 2023
@ Kuznetsova E.K., Mezentseva E.A., Kudrevich Y.V., Dolgushin I.I., Ziganshin O.R., Nikushkina K.V., 2023

ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF WOMEN AFTER ABLATIVE FRACTIONAL LASER PHOTOTHERMOLYSIS PROCEDURE FOR THE CORRECT OF INVOLUTIONAL FACIAL SKIN CHANGESE. K. Kuznetsova¹, E. A. Mezentseva², Y. V. Kudrevich³, I. I. Dolgushin⁴, O. R. Ziganshin⁵, K. V. Nikushkina⁶¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia²⁻⁶ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia¹ monak1993a@gmail.com¹ estroukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8670-2828>² alena_mez_75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>³ cyton@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8867-0775>⁴ dol-ii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0901-8042>⁵ ziganshin_oleg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>⁶ knikushkina81@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3900-9278>**Abstract**

Introduction. Ablative fractional laser photothermolysis (A-FLPh), used for rejuvenation of aging skin, is based on its controlled damage. Factors of the immune system are involved in the reparative regeneration processes triggered, which, in turn, is also subject to age-related remodeling or immunostaining. **The aim of the work** was to evaluate in dynamics the response of the immune system to the A-FLPh procedure performed for correction of age-associated facial skin changes. **Materials and methods.** The study included 25 women aged 42 to 55 years who underwent A-FLPh treatment of facial skin with an Erbium laser. The number of leukocytes, monocytes, neutrophils, lymphocytes, T-lymphocytes, T-helpers, cytotoxic T-cells, regulatory T-cells, NKT-lymphocytes, NK-lymphocytes were counted in the peripheral blood before, on the 8th and 24th after the procedure. We studied phagocytic function of neutrophils and monocytes, NBT-reducing and lysosomal activity of neutrophils; determined the amount of IgA, IgM, IgG, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, circulating immune complexes (CIC). **Results.** On the 8th day after A-FLPh, the number of neutrophils, neutrophils and monocytes phagocytosis, the number of lymphocytes, regulatory T-cells, IL-6 and IL-8 levels significantly increased; in parallel, the number of CD11b+ NK-lymphocytes, CD11b+ NKT-lymphocytes, IgA, IgG, IL-10 concentrations decreased. On the 24th day, quantitative functional indices of neutrophils, total number of lymphocytes, concentrations of IgA and IgG had no reliable difference from pre-procedure values, phagocytic parameters of monocytes, number of regulatory T-cells, IL-6 and IL-8 levels remained significantly higher, while the number of CD11b+ NK-lymphocytes, CD11b+ NKT-lymphocytes and IL-10, on the contrary, significantly lower than the initial level. **Discussion.** The revealed changes of systemic immunity indices after A-FLPh testify to both direct and regulatory-modulatory influence of immune factors on skin repair and remodeling after laser damage. **Conclusion.** The A-FLPh procedure induces a response from both cellular and humoral factors of the immune system, predominantly innate immunity.

Keywords: fractional laser photothermolysis, immunity, neutrophils, monocytes, lymphocytes, cytokines

For citation:

Kuznetsova EK, Mezentseva EA, Kudrevich YV et al. Assessment of the immune status of women after ablative fractional laser photothermolysis procedure for the correct of involutional facial skin changes. Ural medical journal 2023;22(1):41-50. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-41-50>

ВВЕДЕНИЕ

Старение кожи лица, особенно для женщин, является комплексной проблемой, включающей общемедицинский, эстетический, психологический и социальный аспекты [1, 2, 3]. Морщины и дряблость являются двумя основными клиническими признаками старения кожи [3] и становятся наиболее заметными в период с 35 до 50 лет [2]. На гистохимическом уровне одним из первых изменений в коже, возникающих с возрастом, является истончение эпидермиса с потерей/сглаживанием эпидермальных гребешков, сопровождающееся уменьшением сосочков дермы, уплощением дермально-эпидермального соединения и нарушением питания эпидермиса [4], наблюдается трансформация протеинового профиля кератиноцитов

[5]. Параллельно происходит дезорганизация внеклеточного матрикса дермы, нарушение структуры, метаболизма, пролиферативного потенциала дермальных фибробластов (ДФ) [1, 6], их синтетической и секреторной активности, функциональной специализации [7, 8, 9], а также значительное снижение паракринных и прямых взаимодействий ДФ с эпидермальными стволовыми клетками, клетками-предшественниками и недифференцированными кератиноцитами [8]. Наиболее выраженные нарушения при хроностарении кожи заключаются в уменьшении продукции фибриллярных коллагенов I и III типа фибробластами дермы с одновременной усиленной выработкой матриксных металлопротеиназ (ММП), вызывающих фрагментацию и дезорганизацию коллагеновых волокон [4].

Фракционный лазерный фототермолиз (ФЛФ) относится к методам коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи, в основе которого лежит контролируемое повреждение, запускающее репаративную регенерацию и обновление кожи [2]. При этом происходит дозированное воздействие «сеткой» лазерных микролучей на близко расположенные друг к другу области кожи с формированием точечных зон термopовреждения или микротермальных лечебных зон (МТЗ), окруженных неповрежденной тканью, что способствует сокращению времени заживления и периода реабилитации, минимизирует риски осложнений [2, 10–14]. Абляционный ФЛФ (А-ФЛФ) характеризуется разрушением рогового слоя эпидермиса и образованием полого (минус ткань) «колодца» абляции в центре МТЗ [13]. Как было отмечено М.А. Trelles et al., процедура А-ФЛФ, проводимая с помощью Er:YAG-лазера, приводит не только к повреждению эпидермиса, который является первой мишенью для лазерного луча, но также вызывает фототермические эффекты в дерме, запускающие процессы ранозаживления и, как следствие, ведущие к ремоделированию дермы и образованию нового коллагена [15]. На сегодняшний день А-ФЛФ считается «золотым стандартом» омоложения кожи, стимулирующим реструктуризацию и эпидермальных, и дермальных структур, включая ремоделирование коллагена и неоколлагеногенез, и дающим длительный эффект, включая уменьшение морщин, улучшение тонуса и текстуры кожи, увеличение ее плотности [14, 16].

Процесс заживления кожных ран включает стадии воспаления (1–3 сутки), пролиферации (4–21 сутки), ремоделирования (21–365 сутки) [17] и заканчивается восстановлением «оригинальной архитектуры» поврежденных тканей [18]. Клеточные и гуморальные факторы иммунной системы являются неотъемлемыми участниками всех этапов ранозаживления, тесно взаимодействуя с кожными структурами и неиммунными клетками и координируя восстановление компонентов эпидермального и дермального компартмента кожи [19].

Цель работы – оценить в динамике реакцию иммунной системы на однократную процедуру А-ФЛФ, проведенную для коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 25 женщин от 42 до 55 лет с признаками возрастных изменений кожи лица. Всем женщинам была проведена однократная процедура ФЛФ кожи лица с помощью аппарата MCL 31 Dermablade (Asclepion Laser Technologies GmbH, Германия), абляционного эрбиевого лазера (Er:YAG) с длиной волны 2940 нм, с использованием насадки MicroSPOT с флюенсом 96 Дж/см². При процедуре, которая проводилась под местной анестезией с использованием крема, содержащего 2,5 % лидокаина и 2,5 % прилокаина, осуществляли контролируемое повреждение эпидермиса до середины его толщины (размер зоны 10 × 10 мм, 8 импульсов/стеков в каждую зону) в течение 5–7 минут.

Для оценки показателей системного иммунитета использовали венозную кровь, забор кото-

рой осуществлялся до лечения, а затем на 8-е и 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ. В периферической крови производили подсчет количества лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. Изучали фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов, определяя активность фагоцитоза (в %), интенсивность фагоцитоза (в условных единицах, у.е.) и фагоцитарное число (в у.е.) [20]. Исследовали лизосомальную активность (в у.е.) и внутриклеточный кислородзависимый метаболизм нейтрофилов с помощью НСТ-теста, определяя активность (в %) и интенсивность (в у.е.) спонтанного и индуцированного НСТ-теста [20]. Подсчет лимфоцитов разных субпопуляций осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе фирмы Beckman Coulter (США) с использованием моноклональных антител к CD-маркерам: CD3 Monoclonal Antibody (Clone OKT3), Functional Grade, eBioscience™ (США); APC Mouse Anti-Human CD4 (Clone RPA-T4), BD Pharmingen™ (США); PE-Cy™5 Mouse Anti-Human CD8 (Clone HIT8α), BD Pharmingen™ (США); CD25 PE (Clone 2A3), BD Pharmingen™ (США); FITC Mouse Anti-Human CD127 (Clone HIL-7R-M21), BD Pharmingen™ (США); CD56 (NCAM) Monoclonal Antibody (Clone CMSSB), PE, eBioscience™ (США); CD11b-FITC, Beckman Coulter (США), подсчитывая количество следующих разновидностей клеток: Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), регуляторные Т-клетки (CD4+CD25+CD127–), NKT-лимфоциты (CD3+CD56+), CD11b+ NKT-лимфоциты (CD3+CD56+CD11b+), NK-лимфоциты (CD3–CD56+), CD11b+ NK-лимфоциты (CD3–CD56+CD11b+). Количество иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем компании «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «Personal Lab» (Adaltis, Италия). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определялось методом иммунного турбидиметрического анализа с использованием набора реагентов «ЦИК-ХЕМА» ООО «ХЕМА» (Россия) на анализаторе «Personal Lab» (Adaltis, Италия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного статистического пакета «IBM SPSS Statistics 19». При статистической обработке данных был рассчитан критерий Колмогорова – Смирнова. Большинство выборок имело распределение, отличное от нормального, поэтому для описания полученных данных использовали медианы (Me) и квартили (Q1; Q3), а для сравнения применяли непараметрические методы, рассчитывая критерии Фридмана и Уилкоксона. Критерий Фридмана использовался для проверки гипотезы о различии трех зависимых выборок (повторных измерений в динамике) по уровню выраженности изучаемого признака, а критерий Уилкоксона применяли для выявления попарных (т. е. в двух зависимых выборках) значимых изменений изучаемого признака. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке лейкоцитарной формулы крови у пациентов после процедуры А-ФЛФ наиболее

Показатели лейкоцитарной формулы до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
Лейкоциты, общее количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	6,15	5,45	5,9	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	5,2; 7,75	4,87; 6,97	5,1; 7,3	
Нейтрофилы, абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	3,5	3,3	3,9	$P_{1-2} = 0,002$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	2,72; 4,31	2,6; 3,8	3,2; 5,0	
Нейтрофилы, относительное количество, %	Медиана	58,9	54,5	65,5	$P_{1-2} = 0,049$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	46,9; 67,7	48,0; 61,7	57,3; 71,8	
Лимфоциты, абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	1,9	2,4	1,8	$P_{1-2} = 0,037$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	1,4; 2,3	1,9; 2,6	1,2; 2,2	
Лимфоциты, относительное количество, %	Медиана	29,0	36,0	28,0	$P_{1-2} = 0,040$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	25,0; 37,0	30,0; 40,0	25,0; 31,0	
Моноциты, абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	0,31	0,3	0,4	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	0,19; 0,48	0,17; 0,52	0,2; 0,5	
Моноциты, относительное количество, %	Медиана	5,9	5,0	6,0	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	3,96; 6,47	3,7; 7,0	3,0; 8,0	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P1–2 – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P1–3 – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P2–3 – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

выраженные изменения выявлялись в количестве лимфоцитов и нейтрофилов. Так, на восьмые сутки после лазерного воздействия наблюдался значимый рост относительного и абсолютного числа лимфоцитов, а на 24-е сутки эти показатели возвращались практически к допроцедурному уровню. Нейтрофилы же демонстрировали противоположную динамику: на 8-е сутки достоверно снижалось их процентное и абсолютное количество, практически возвращаясь к первоначальным значениям на 24-е сутки после А-ФЛФ (табл. 1).

При анализе фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов периферической крови было установлено, что на восьмые сутки после процедуры А-ФЛФ все три фагоцитарных показателя нейтрофилов (активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число) статистически значимо возрастали, так же как и активность и интенсивность фагоцитоза моноцитов (табл. 2). При этом у нейтрофилов достоверно снижались активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, активность индуцированного НСТ-теста с тенденцией к снижению его интенсивности, а лизосомальная активность статистически значимо увеличивалась (табл. 2). На 24-е сутки после лазерного воздействия ни один из перечисленных показателей нейтрофилов не имел статистически значимых отличий от допроцедурных значений, в то время как параметры активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов на 24-й день оставались, как и на восьмые сутки, достоверно более высокими относительно исходного уровня (табл. 2).

При исследовании субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови наиболее выраженные изменения наблюдались в количестве CD4+CD25+CD127– регуляторных Т-лимфоцитов, абсолютное число которых статистически значимо увеличивалось к 8-м суткам и продолжало расти к 24-му дню после А-ФЛФ (таблица 3). Абсолютное число Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) демонстрировали лишь тенденцию к росту на 8-е сутки с одновременным некоторым уменьшением количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и, как следствие, повышением иммунорегуляторного индекса (без статистической достоверности). К 24-м суткам наблюдалась явная тенденция к снижению числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов в отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов (табл. 3).

Явная тенденция к понижению также выявлялась в абсолютном количестве NKT-лимфоцитов (CD3+CD56+) на восьмые и особенно на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ. Также на восьмой день статистически значимо уменьшалось относительное и абсолютное число CD11b+ NKT-лимфоцитов (CD3+CD56+CD11b+), несколько возрастая на 24-е сутки, однако сохраняясь на достоверно более низком уровне по сравнению с допроцедурными значениями (табл. 3).

Относительное и абсолютное число NK-клеток (CD3–CD56+) практически не менялось ни на восьмые, ни на 24-е сутки после лазерного воздействия, в то время как процентное и абсолютное количество CD11b+ NK-лимфоцитов (CD3–

Показатели фагоцитарной функции, лизосомальной активности и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и фагоцитарной функции моноцитов периферической крови до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	Медиана	41,0	61,0	46,0	$P_{1-2} = 0,037$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	32,0; 48,0	45,0; 64,0	43,0; 52,0	
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е.	Медиана	2,03	3,98	1,5	$P_{1-2} = 0,010$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} = 0,005$
	Q1; Q3 квартили	0,86; 2,35	2,03; 4,68	0,86; 1,97	
Фагоцитарное число нейтрофилов, у.е.	Медиана	4,55	6,4	4,8	$P_{1-2} = 0,043$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} = 0,028$
	Q1; Q3 квартили	2,85; 7,9	3,12; 8,5	2,4; 8,6	
Активность фагоцитоза моноцитов, %	Медиана	12,2	19,0	20,0	$P_{1-2} = 0,008$ $P_{1-3} = 0,008$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	8,1; 18,9	13,5; 24,0	14,0; 24,0	
Интенсивность фагоцитоза моноцитов, у.е.	Медиана	0,22	0,36	0,38	$P_{1-2} = 0,005$ $P_{1-3} = 0,008$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	0,11; 0,31	0,22; 0,41	0,25; 0,48	
Фагоцитарное число моноцитов, у.е.	Медиана	2,1	1,95	1,7	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	1,7; 2,3	1,57; 2,0	1,4; 2,0	
Активность спонтанного НСТ-теста нейтрофилов, %	Медиана	28,0	20,0	26,0	$P_{1-2} = 0,001$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	18,6; 35,5	12,0; 29,7	13,0; 33,0	
Интенсивность спонтанного НСТ-теста нейтрофилов, у.е.	Медиана	0,43	0,32	0,39	$P_{1-2} = 0,001$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	0,21; 0,52	0,16; 0,58	0,20; 0,56	
Активность индуцированного НСТ-теста нейтрофилов, %	Медиана	32,7	27,0	28,1	$P_{1-2} = 0,043$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	20,3; 50,4	23,5; 37,0	14,0; 48,0	
Интенсивность индуцированного НСТ-теста нейтрофилов, у.е.	Медиана	0,43	0,37	0,42	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	0,29; 0,89	0,29; 0,68	0,2; 0,7	
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	Медиана	276,3	306,0	242,2	$P_{1-2} = 0,045$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	259,0; 323,0	241,7; 331,0	214,0; 312,0	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P1-2 – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P1-3 – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P2-3 – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

CD56+CD11b+) демонстрировало выраженное статистически значимое снижение к восьмым и далее к 24-м суткам после А-ФЛФ (табл. 3).

При анализе гуморальных иммунных факторов периферической крови после лазерной терапии были получены следующие результаты (табл. 4). Количество IL-6 и IL-8 статистически значимо увеличивалось с параллельным снижением концентрации IL-10 к восьмым и далее к 24-м суткам. Уровень же IL-4 достоверно не менялся, демонстрируя лишь некоторую тенденцию к повышению после А-ФЛФ (табл. 4).

Количество IgM несколько повышалось на восьмые сутки и особенно значимо на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ. А вот концентрации IgA и IgG, наоборот, статистически достоверно снижались к восьмому дню с последующим подъемом на 24-е сутки практически до исходных значений, а в случае IgG – даже несколько выше. Уровень ЦИК достоверно не менялся (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из средней временной продолжительности стадий заживления кожных ран, восьмые сутки, когда нами было проведено первое после процедуры А-ФЛФ исследование иммунного статуса женщин, примерно соответствуют окончанию стадии воспаления, началу стадии пролиферации. Снижение нейтрофилов в крови в этот период может быть связано с «повышенным спросом» и их интенсивной миграцией в первые часы/дни в зону повреждения, где они осуществляют не только противомикробную защиту, но и совместно с моноцитами и M1 макрофагами фагоцитируют клеточный дебрис, выделяют металлопротеиназы, активные формы кислорода (АФК) [21], а также регулируют воспаление, продуцируют сами и усиливают в других клетках экспрессию генов ряда факторов роста, цитокинов и хемокинов, в том числе IL-6 и IL-8 [17], повышение уровня которых также наблюдается у обследованных нами женщин на восьмой день после лазерного воз-

Лимфоцитарные показатели периферической крови до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
Относительное количество Т-лимфоцитов (CD3 ⁺), %	Медиана	76,2	75,3	73,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	77,7; 90,3	72,2; 80,8	70,1; 74,1	
Абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3 ⁺), кл/мкл	Медиана	1285,5	1656	1363	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	1198,5; 1903,5	1256; 1898	1178; 1707	
Относительное количество Т-хелперов (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	Медиана	42,6	49,6	44,2	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	38,4; 46,6	38,3; 56,1	36,0; 56,4	
Абсолютное количество Т-хелперов (CD3 ⁺ CD4 ⁺), кл/мкл	Медиана	823,5	973	898	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	7486; 1979	728; 1269	616; 1263	
Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	Медиана	30,3	19,9	21,3	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	26,9; 42,2	17,9; 40,4	18,5; 33,9	
Абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD8 ⁺), кл/мкл	Медиана	572	434	448	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	396; 823	329; 674	304; 604	
Иммунорегуляторный индекс (CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺), у.е.	Медиана	1,5	2,6	2,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	1,09; 2,27	0,94; 3,25	1,0; 2,9	
Относительно количество регуляторных Т-клеток (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), %	Медиана	8,1	9,1	14,5	P ₁₋₂ > 0,050 P ₁₋₃ = 0,015 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	6,56; 9,5	7,9; 12,0	7,9; 17,1	
Абсолютное количество регуляторных Т-клеток (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), кл/мкл	Медиана	112	178	262	P ₁₋₂ = 0,013 P ₁₋₃ = 0,025 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	88,5; 190,3	103; 220	178; 328	
Относительное количество NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), %	Медиана	7,3	7,4	7,7	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	4,24; 12,8	2,8; 10,01	3,4; 8,6	
Абсолютное количество NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), кл/мкл	Медиана	160,0	146,0	118,0	P ₁₋₂ > 0,050 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ = 0,012
	Q1; Q3 квантили	73,4; 229,5	58,0; 190,0	62,0; 180,0	
Относительное количество CD11b ⁺ NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), %	Медиана	6,1	1,9	4,1	P ₁₋₂ = 0,004 P ₁₋₃ = 0,034 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	3,9; 9,9	0,6; 4,8	1,2; 8,9	
Абсолютное количество CD11b ⁺ NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), кл/мкл	Медиана	112,2	28,5	52,5	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,013
	Q1; Q3 квантили	36,6; 578,3	11,0; 48,8	25,3; 145,5	
Относительное количество NK-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), %	Медиана	11,0	11,4	12,7	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	6,89; 17,2	7,5; 15,4	8,1; 16,5	
Абсолютное количество NK-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), кл/мкл	Медиана	219,7	218,0	227,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	118,5; 334,3	174,0; 335,0	167,0; 251,0	
Относительное количество CD11b ⁺ NK-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), %	Медиана	18,6	12,0	6,0	P ₁₋₂ = 0,017 P ₁₋₃ = 0,028 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	6,54; 26,26	1,95; 25,6	0,2; 4,7	
Абсолютное количество CD11b ⁺ NK-лимфоцитов, (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), кл/мкл	Медиана	419,0	200,0	10,0	P ₁₋₂ = 0,005 P ₁₋₃ = 0,028 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	107,3; 562,4	47,0; 402,0	5,0; 115,0	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P₁₋₂ – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P₁₋₃ – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P₂₋₃ – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

действия. В дополнение к своей противовоспалительной роли нейтрофилы секретируют факторы, способствующие заживлению, такие как ламинин 5 β3 (LAMB3), который стимулирует адгезию кератиноцитов к дермальному слою раневого ложа [18]. Усиление поглотительной способности и лизосомальной активности с одновременным сни-

жением показателей респираторного взрыва, выявленное нами у нейтрофилов in vitro на восьмые сутки, с одной стороны, может являться косвенным свидетельством их активированного статуса in vivo; с другой стороны, свидетельствует об активации преимущественно кислороднезависимых механизмов и о недостаточности продукции АФК,

Гуморальные иммунные факторы периферической крови до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
IL-4, пг/мл	Медиана	1,16	1,3	1,5	P > 0,050
	Q1; Q3 квартили	0,79; 2,63	0,66; 2,22	1,07; 2,8	
IL-6, пг/мл	Медиана	2,64	3,84	4,72	P ₁₋₂ = 0,012 P ₁₋₃ = 0,001 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	2,08; 3,73	3,07; 4,70	2,96; 7,0	
IL-8, пг/мл	Медиана	32,0	67,5	136,3	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ = 0,000 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	19,6; 32,8	29,2; 134,9	37,5; 213,1	
IL-10, пг/мл	Медиана	3,95	2,35	2,2	P ₁₋₂ = 0,009 P ₁₋₃ = 0,036 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	2,1; 8,3	2,06; 3,63	1,7; 2,8	
IgA, г/л	Медиана	1,97	1,71	1,8	P ₁₋₂ = 0,019 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	1,96; 4,13	1,2; 2,7	1,1; 2,0	
IgM, г/л	Медиана	2,25	3,5	4,68	P ₁₋₂ > 0,050 P ₁₋₃ = 0,030 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	1,36; 4,59	1,59; 4,1	2,58; 11,63	
IgG, г/л	Медиана	13,9	9,83	15,0	P ₁₋₂ = 0,041 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	6,98; 14,8	6,6; 15,4	9,4; 23,7	
ЦИК, у.е.	Медиана	44,0	42,0	40,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квартили	29,0; 59,0	25,0; 63,0	31,5; 51,5	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P₁₋₂ – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P₁₋₃ – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P₂₋₃ – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

что, вероятно, может быть связано с определенным транзитным истощением ресурса ферментов окислительного метаболизма вследствие высокой продукции АФК раньше, т. е. в первые часы/дни после лазерного повреждения. Повышение активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов на восьмые и на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ также отражает их активированное состояние. Моноциты рекрутируются в место повреждения вслед за нейтрофилами и, обладая высокой пластичностью, дифференцируются в различные типы макрофагов, сначала классические провоспалительные M1, затем противовоспалительные M2 в зависимости от сигналов раневого микроокружения [18, 19, 21].

Продолжающееся явное повышение концентрации IL-6 и IL-8 в периферической крови на 24-е сутки после А-ФЛФ при стабильно низком уровне противовоспалительного и иммуносупрессорного цитокина IL-10, с одной стороны, вероятно, можно рассматривать как косвенное свидетельство пролонгации фазы воспаления и удлинения (нарушения) сроков репарации кожного повреждения. С другой стороны, IL-6 способен опосредованно индуцировать продукцию дермальными фибробластами кератиноцитарного фактора роста (KGF) – мощного активатора кератиноцитов, усиливающего их

пролиферацию и миграцию [22], что в условиях разрушения преимущественно клеток эпидермиса при А-ФЛФ, вероятно, может способствовать восстановлению целостности и обновлению эпителиального барьера.

НК-лимфоциты и NKT-лимфоциты являются клетками врожденного иммунитета, обладающими как прямой цитотоксической активностью, так и регуляторными свойствами [23]. Принимая во внимание, что CD11b является молекулой адгезии семейства β2-интегринов и способствует экстравазации клеток [24], снижение в периферической крови числа CD11b+ НК-лимфоцитов и CD11b+ NKT-лимфоцитов может быть связано с их выходом в место травматизации кожи, где они, вероятно, участвуют как в уничтожении поврежденных клеток, так и в продукции цитокинов, регулирующих деятельность иммунных клеток, клеток дермы и эпидермиса. Так, в экспериментах на мышах было показано, что iNKT-клетки способствуют заживлению кожных ран за счет продукции IFNγ в начальной (первые 24 часа) посттравматической фазе, стимулируя секрецию TGFβ и VEGF макрофагами и фибробластами и индуцируя образование коллагена I, дифференцировку миофибробластов и ангиогенез [25, 26]. С другой стороны, учитывая способность NKT-лимфоцитов оказывать иммуносупрессорное

действие в коже [27], можно предположить, что их миграция в место повреждения после А-ФЛФ является в определенной степени компенсаторно-регуляторным противовоспалительным механизмом, в том числе за счет подавления чрезмерной нейтрофильной инфильтрации [26, 28].

Регуляторные Т-лимфоциты, повышение количества которых наблюдалось на восьмые сутки и продолжало расти на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ, обладают иммуносупрессорным действием, в частности, способствуют поляризации макрофагов в направлении противовоспалительных М2 клеток [29, 30] и контролируют, в том числе и с помощью М2 макрофагов, переход стадии воспаления к фазе пролиферации, а затем и ремоделирования в месте кожного повреждения [21, 31]. Так, в исследованиях на животных было установлено, что при ранении кожи активированные регуляторные Т-клетки, мигрируя из лимфоузлов с пиком накопления в зоне повреждения примерно на седьмой день, играют ключевую роль в ограничении продукции ИФН γ и аккумуляции провоспалительных макрофагов, а деплеция регуляторных Т-клеток в начальной, воспалительной, посттравматической фазе, т. е. в первые пять дней, приводит к замедлению кинетики закрытия раны и реэпителизации [32]. В других экспериментальных работах было показано, что регуляторные Т-лимфоциты кожи необходимы как для физиологической регенерации волосных фолликулов, так и для репарации клеток эпителия в условиях повреждения, способствуя миграции, пролиферации и дифференцировке эпидермальных стволовых клеток в кератиноциты [31, 33, 34]. Кроме того, установлено, что значительная часть циркулирующих регуляторных Т-клеток человека способна к хоумингу в кожу за счет экспрессии кожного лимфоцитарного антигена (CLA) и рецептора CCR6 [26, 35]. Принимая во внимание агрессивность А-ФЛФ прежде всего по отношению к эпидермоцитам, можно предположить, что по крайней мере часть регуляторных Т-лимфоцитов из пери-

ферической крови может транслоцироваться в кожу и реализовывать в ней важные механизмы по реконструкции и обновлению травмированного эпителия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На восьмые сутки после процедуры А-ФЛФ наиболее значимые изменения в миелоидно-клеточных показателях системного иммунитета заключаются в уменьшении количества нейтрофилов, усилении их фагоцитарной функции и лизосомальной активности при снижении параметров кислородзависимого метаболизма с параллельным увеличением активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов; в лимфоцитарном компартменте наблюдается рост общего количества лимфоцитов и числа регуляторных Т-клеток с одновременным снижением количества CD11b+ НК-лимфоцитов и CD11b+ NKT-лимфоцитов; в гуморальном звене уменьшается концентрация IgA и IgG с одновременным повышением уровня IL-6 и IL-8 при снижении IL-10.

На 24-е сутки после абляционного лазерного воздействия нормализуются все нейтрофильные показатели и общее количество лимфоцитов; при этом сохраняется повышение фагоцитарной активности моноцитов и числа регуляторных Т-клеток, а количество CD11b+ НК-лимфоцитов и CD11b+ NKT-лимфоцитов остается низким; продолжается рост количества IL-6 и IL-8 на фоне сниженного уровня IL-10; концентрации IgA и IgG возвращаются практически к исходным значениям.

Таким образом, динамика изменений иммунологических параметров периферической крови, вероятно, отражает вовлеченность определенных клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, преимущественно врожденного иммунитета, на разных этапах процесса заживления кожного повреждения после процедуры А-ФЛФ, использованной для коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A et al. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *BioMed Res Int* 2015;2015:318586. <https://doi.org/10.1155/2015/318586>.
2. Эрнандес Е.И., Марголина А.А. Новая косметология. Основы современной косметологии. М.: ООО «ИД «Косметика и медицина»; 2017. 592 с. Jernandes EI, Margolina AA. New Cosmetology. Fundamentals of modern cosmetology. Moscow: LLC Publishing house "Cosmetics and medicine"; 2017. 592 p.
3. Haydonta V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev* 2019;177:150–156. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.006>.
4. Russell-Goldman E, Murphy GF. The pathobiology of skin aging. new insights into an old dilemma. *Am J Pathol* 2020;190(7):1356–1369. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.03.007>.
5. Gromov P, Skovgaard GL, Palsdottir H et al. Protein profiling of the human epidermis from the elderly reveals up-regulation of a signature of interferon- γ -induced polypeptides that includes manganese-superoxide dismutase and the p85 β subunit of phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Proteomics* 2003;2(2):70–84. <https://doi.org/10.1074/mcp.M200051-MCP200>.
6. Мантурова Н.Е., Гордильов Р.В., Кононов А.В. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2010;1:88–92. Manturova NE, Gorodilov RV, Kononov AV. Skin ageing: mechanism of development and structural changes. *Annals of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery = Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i jesteticheskoy hirurgii* 2010;1:88–92. (In Russ.).
7. Lupa DMW, Kalfalah F, Safferling K et al. Characterization of Skin Aging-Associated Secreted Proteins (SAASP) produced by dermal fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin. *J Invest Dermatol*. 2015;135(8):1954–1968. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.120>.
8. Solé-Boldo L, Raddatz G, Schütz S et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming. *Commun Biol* 2020;3(1):188. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0922-4>.

9. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12489. <https://doi.org/10.3390/ijms222212489>.
10. Manstein D, Herron GS, Sink RK et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004. Vol. 34, issue 5. P. 426–438. <https://doi.org/10.1002/lsm.20048>.
11. Jih MH, Kimyai-Asadi A. Fractional photothermolysis: a review and update. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27(1):63–71. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.01.002>.
12. Михайлова Н.П. Сочетание лазерных технологий и инъекционных методов в коррекции возрастных изменений кожи. *Мезотерапия* 2014;1(25):16–26.
- Mihajlova NP. Combination of laser technologies and injection methods in correction of age-related skin changes. *Mesotherapy = Mezoterapija* 2014;1(25):16–26. (In Russ.).
13. Краюшкин П.В. Фракционный фототермоллиз: современный взгляд на метод. *Аппаратная косметология* 2016;1:56–70. Krajushkin PV. Fractional photothermolysis: a modern view of the method. *Apparatus cosmetology = Apparalnaja kosmetologija* 2016;1:56–70. (In Russ.).
14. Sherrill JD, Finlay D, Binder RL et al. Transcriptomic analysis of human skin wound healing and rejuvenation following ablative fractional laser treatment. *PLoS One* 2021;16(11):e0260095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260095>.
15. Trelles MA, Velez M, Mordon S. Correlation of histological findings of single session Er:YAG skin fractional resurfacing with various passes and energies and the possible clinical implications. *Lasers Surg Med* 2008;40(3):171–177. <https://doi.org/10.1002/lsm.20607>.
16. Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. Фракционный лазерный фототермоллиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016;8(2):98–108. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.2.14>.
- Karabut MM, Gladkova ND, Feldchtein FI. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016;8(2):98–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.2.14>.
17. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Cur Dermatol Rep* 2018;7:350–358. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>.
18. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1811. <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>.
19. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care* 2018;7(7):209–231. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0761>.
20. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М. : Издательство РАМН; 2009. 208 с.
- Dolgushin II, Andreeva JuS, Savochkina AJu. Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. Moscow : Russian Academy of Medical Sciences Publisher; 2009. 208 p.
21. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev* 2019;99(1):665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>.
22. 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. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101>.
23. Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Борунова А.А. с соавт. Гетерогенность популяций NK- и NKT-лимфоцитов у здоровых доноров. *Российский биотерапевтический журнал* 2016;15(1):105–106. Tabakov DV, Zabolina TN, Borunova AA et al. Heterogeneity of NK- and NKT-lymphocyte populations in healthy donors. *Russian Biotherapeutic Journal = Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal* 2016;15(1):105–106. (In Russ.).
24. Christensen JE, Andreasen SØ, Christensen JP, Thomsen AR. CD11b expression as a marker to distinguish between recently activated effector CD8+ T cells and memory cells. *Int Immunol* 2001;13(4):593–600. <https://doi.org/10.1093/intimm/13.4.593>.
25. Tanno H, Kawakami K, Ritsu M et al. Contribution of invariant natural killer T cells to skin wound healing. *Am J Pathol* 2015;185(12):3248–3257. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.08.012>.
26. Cañedo-Dorantes L, Mara Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. *Int J Inflamm* 2019;2019:3706315. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>.
27. McKee SJ, Mattarollo SR, Leggatt GR. Immunosuppressive roles of natural killer T (NKT) cells in the skin. *J Leukoc Biol* 2014;96(1):49–54. <https://doi.org/10.1189/jlb.4RU0114-001R>.
28. Tanno H, Kawakami K, Kanno E et al. Invariant NKT cells promote skin wound healing by preventing a prolonged neutrophilic inflammatory response. *Wound Repair Regen* 2017;25(5):805–815. <https://doi.org/10.1111/wrr.12588>.
29. Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19446–19451. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706832104>.
30. Romano M, Fanelli G, Tan N et al. Expanded regulatory T cells induce alternatively activated monocytes with a reduced capacity to expand T Helper-17 cells. *Front Immunol* 2018;9:1625. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01625>.
31. Morgun EI, Vorotelyak EA. Epidermal stem cells in hair follicle cycling and skin regeneration: a view from the perspective of inflammation. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:581697. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581697>.
32. Nosbaum A, Prevel N, Truong H et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *J Immunol* 2016;196(5):2010–2014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502139>.
33. Ali N, Zirak B, Rodriguez RS et al. Regulatory t cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation. *Cell* 2017;169(6):1119–1129. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.002>.
34. Mathur AN, Zirak B, Boothby IC et al. Treg-cell control of a CXCL5-IL-17 inflammatory axis promotes hair-follicle-stem-cell differentiation during skin-barrier repair. *Immunity* 2019;50(3):655–667.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.013>.

35. Ali N, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin. Immunology 2017;152(3):372–381. <https://doi.org/10.1111/imm.12791>.

Сведения об авторе

Евгения Константиновна Кузнецова – кандидат медицинских наук;
Елена Анатольевна Мезенцева – кандидат медицинских наук;
Юлия Валерьевна Кудревич – кандидат медицинских наук;
Илья Ильич Долгушин – доктор медицинских наук, профессор;
Олег Раисович Зиганшин – доктор медицинских наук, профессор;
Карина Викторовна Никушкина – кандидат медицинских наук

Information about the author

Evgenia K. Kuznetsova – Ph.D. in medicine;
Elena A. Mezentseva – Ph.D. in medicine;
Yulia V. Kudrevich – Ph.D. in medicine;
Ilya I. Dolgushin – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Oleg R. Ziganshin – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Karina V. Nikushkina – Ph.D. in medicine

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на проведение процедуры и обследования подписывали все женщины, участвующие в исследовании.

Informed consent for the procedure and examination was signed by all women participating in the study.

Статья поступила в редакцию 02.09.2022; одобрена после рецензирования 10.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 02.09.2022; approved after reviewing 10.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.