

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНГООФОРИТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

© *Демиденко В.А., Лазарев А.И., Конопля А.И.

Кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета;
*Городская клиническая больница № 2, Белгород

На момент поступления в клинику у больных хроническим сальпингоофоритом, осложненным пиосальпинксом, выявлены выраженные нарушения иммунного статуса, которые не корригируются в послеоперационном периоде традиционной фармакотерапией. Применение полиоксидония с цыгананом в большей степени, чем использование имунофана с цыгананом, нормализует у данной категории пациентов большинство нарушенных показателей клеточного, гуморального и цитокинового звеньев иммунитета и функцию фагоцитов как на системном, так и на местном уровнях.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, пиосальпинкс, иммунокоррекция, полиоксидоний, имунофан, цыганан.

IMMUNO REHABILITATION OF PATIENTS WITH THE COMPLICATED CHRONIC SALPINGO-OPHORITIS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Demidenko V.A., Lazarev A.I., Konoplya A.I.

Bochemistry Department of the Kursk State Medical University;
Belgorod City Hospital № 2

On being admitted to the hospital, patients with chronic salpingo-ophoritis complicated with pyosalpinx were revealed the expressed disturbances of the immune status, which could not be corrected by the traditional pharmacotherapy in the postoperative period. The administration of Polyoxidonium with Cigapan rather than the use of Imunofan and Cigapan normalize in such patients the majority of the disturbed parameters of cellular, humoral and cytokine links of immunity and the function of phagocytes at systemic and local levels.

Key words: chronic salpingo-ophoritis, pyosalpinx, immunocorrection, Polyoxidonium, Imunofan, Cigapan.

Несмотря на большое количество различных противовоспалительных и иммуностропных препаратов, проблема высокой частоты рецидивов воспалительных заболеваний гениталий остается нерешенной [6]. Это в первую очередь связано с наличием в структуре возбудителей воспалительных процессов гениталий условно-патогенной микрофлоры, вирусов, хламидий, микоплазм и их ассоциаций, а также с дестабилизацией многих звеньев гомеостаза, в первую очередь — иммунного. В свою очередь, широко распространенное бесконтрольное и нерациональное использование антибиотиков при лечении воспалительных процессов гениталий приводит к формированию резистентных штаммов патогенов, способствует развитию латентного и хронического рецидивирующего течения заболевания, неблагоприятно влияет на состояние иммунного гомеостаза с развитием в последующем осложнений, требующих уже оперативного лечения [5].

Воспалительная реакция, инфекционный агент, операционная травма — все это приводит к выраженным нарушениям иммунного статуса, что требует необходимости назначения и поиска эффективных способов иммунокоррекции в послеоперационном периоде больным с осложненными формами хронического сальпингоофорита (ХСО) [2].

Исходя из этого, целью исследования стало изучение иммунологической эффективности использования сочетания полиоксидония или имунофана с цыгананом в комплексном лечении больных хроническим сальпингоофоритом в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением находились 58 пациенток с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения, осложненным пиосальпинксом, пельвиоперитонитом, про-

ходивших лечение на базе МУЗ «Городская клиническая больница № 2» г. Белгорода и подвергнувшихся оперативному лечению и традиционной фармакотерапии (антибиотикотерапия, эубиотики, анальгетики, трихопол). При этом 19 пациенток дополнительно получали имунофан (0,005% по 1,0 внутримышечно через 48 часов № 5) и цыгапан (по 0,4 внутрь 3 раза в день в течение 14 дней), а 18 пациенток – полиоксидоний (0,006 внутримышечно через 24 часа, № 10) и цыгапан. Объем оперативного вмешательства включал лапаротомию по Пфанненштилю, тубэктомию, санацию и дренирование брюшной полости. Группа контроля состояла из 18 здоровых доноров-добровольцев в том же возрасте.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении не более чем за сутки до операции и через 14 дней после операции. При оценке гемограмм брались за основу физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в экспериментально-клинических исследованиях [11].

В работе исследован иммунный статус больных и здоровых лиц с помощью наборов тестов I и II уровней по Р.В. Петрову. Фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО "Сорбент", г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD95 (индукторный фактор апоптоза) [9].

Содержание C_3 , C_4 компонентов комплемента определяли в плазме крови и в вагинально-цервикальном секрете женщин методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ "Медицинская иммунология" (г. Москва). Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4 и ИЛ-10 проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО "Протеиновый контур", г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Фагоцитарную активность нейтрофилов крови и осадка в вагинально-цервикальном секрете женщин оценивали по фагоцитарно-

му индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [9]. Кислородзависимую активность нейтрофилов определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), кроме этого, вычисляли функциональный резерв нейтрофилов (ФРН) [1, 15].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХСО при поступлении выявлено было снижение относительного и абсолютного содержания Т-хелперов, NK-клеток, клеток-маркеров ранней активации и повышение представительности клеток-индукторов апоптоза, снижалось абсолютное содержание В-лимфоцитов. В плазме крови у таких больных наблюдалось резкое повышение концентрации практически всех изучаемых цитокинов, обладающих провоспалительной активностью: ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8; неизменной остается лишь концентрация Г-КСФ. Более чем в 2 раза уменьшается концентрация ИЛ-4 – противовоспалительного цитокина. У данной категории пациентов резко повышается активность системы комплемента, что проявляется повышением в плазме крови концентрации C_3 и C_4 компонентов системы комплемента (табл. 1).

Традиционная фармакотерапия, проводимая в послеоперационном периоде, позволила нормализовать в крови концентрацию C_3 компонента системы комплемента, уменьшить, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию ФНО α и C_4 компонента, при этом повысить концентрацию ИЛ-10, также обладающего противовоспалительной активностью (табл. 1).

В вагинально-цервикальном секрете до лечения наблюдалось повышение концентрации как про- (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и Г-КСФ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и C_4 компонента системы комплемента (рис.). Проводимая традиционная фармакотерапия позволила снизить в вагинально-

Таблица 1

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в крови у больных ХСО до и после традиционного лечения ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	Больные ХСО	
			До лечения	После традиционного лечения
ФНО α	пкг/мл	161,5 $\pm$ 14,7	407,7 $\pm$ 38,1 ^{*1}	321,7 $\pm$ 27,9 ^{*1,2}
ИЛ-1 β	пкг/мл	34,2 $\pm$ 4,4	73,1 $\pm$ 5,5 ^{*1}	70,2 $\pm$ 9,3 ^{*1}
ИЛ-6	пкг/мл	68,9 $\pm$ 9,2	162,4 $\pm$ 21,5 ^{*1}	140,3 $\pm$ 16,2 ^{*1}
ИЛ-8	пкг/мл	74,9 $\pm$ 8,2	841,5 $\pm$ 165,4 ^{*1}	955,9 $\pm$ 222,2 ^{*1}
Г-КСФ	пкг/мл	262,3 $\pm$ 45,1	239,8 $\pm$ 30,2	205,4 $\pm$ 56,1
ИЛ-4	пкг/мл	52,1 $\pm$ 7,4	22,5 $\pm$ 3,2 ^{*1}	26,9 $\pm$ 3,7 ^{*1}
ИЛ-10	пкг/мл	26,1 $\pm$ 5,4	24,4 $\pm$ 3,9	42,8 $\pm$ 3,1 ^{*1,2}
С ₃	мг/л	145,7 $\pm$ 26,2	249,4 $\pm$ 37,6 ^{*1}	197,1 $\pm$ 36,2 ^{*2}
С ₄	мг/л	336,8 $\pm$ 42,4	845,3 $\pm$ 71,4 ^{*1}	620,4 $\pm$ 51,4 ^{*1,2}

Примечание: здесь и на последующих таблицах звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

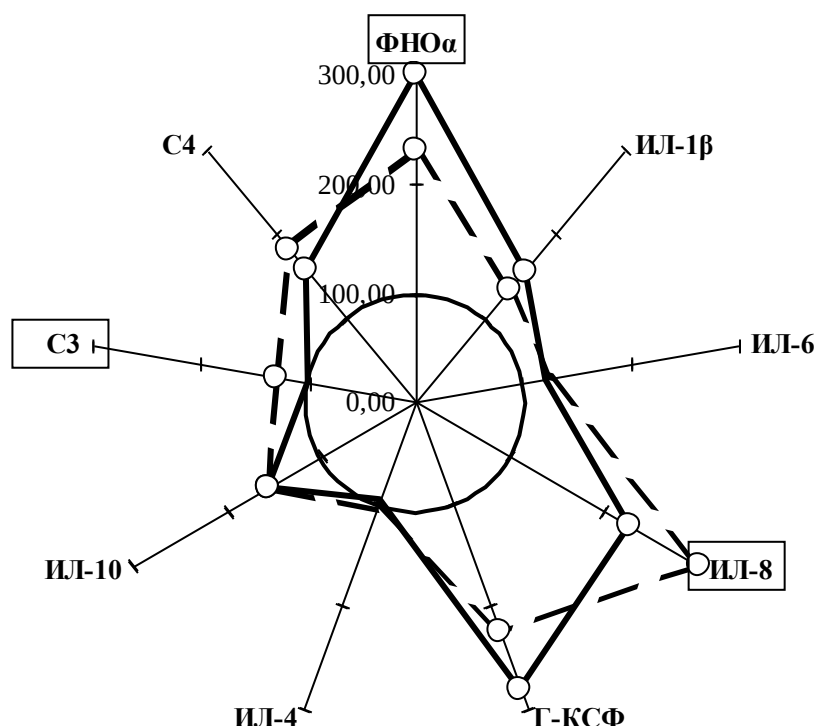


Рис. Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в вагинально-цервикальном секрете женщин больных ХСО до и после традиционного лечения.

Условные обозначения: 1 – радиусом окружности отмечены показатели у здоровых доноров (1 группа); 2 – — — — показатели у больных ХСО до лечения (2 группа); 3 – - - - - показатели у больных ХСО после традиционного лечения (3 группа); 4 – ○ – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп по отношению к 1 группе; 5 – □ – $p < 0,05$ между показателями 3 группы по отношению к 2 группе.

цервикальном секрете концентрацию лишь ФНО α и ИЛ-8, не влияя на концентрацию противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 и С₄ компонента системы комплемента (рис.).

Разнонаправленные изменения функционально-метаболической активности (ФМА) нейтрофилов были выявлены у больных ХСО при поступлении, как на местном, так и на системном уровнях. В периферической крови у больных ХСО было выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявлялось снижением ФИ и ФЧ, и повышение их кислородзависимой активности. При этом в вагинально-цервикальном секрете у тех же пациенток имело место повышение ФИ и ИАФ и повышение показателя НСТ-сп., что привело к снижению ФРН (табл. 2). Традиционная терапия несколько корригировала ФИ и показатель НСТ-стим. в периферической крови и практически не влияла на фагоцитарную и кислородзависимую активность нейтрофилов в вагинально-цервикальном секрете (табл. 2).

Таким образом, полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о выраженных изменениях иммунного статуса у больных в условиях хрониче-

ского сальпингоофорита. Комплексное изучение про- и противовоспалительного звена цитокинового статуса выявило выраженный дисбаланс данных составляющих, что, по-видимому, свидетельствует о дисбалансе регулирующих систем поддержания иммунного гомеостаза. Проводимая в послеоперационном периоде традиционная фармакотерапия у данной категории пациенток не позволяет нивелировать те иммунологические сдвиги, которые наблюдаются при данной нозологии, особенно это касается показателей, характеризующих состояния иммунного гомеостаза на местном (локальном) уровне. Все это диктует поиск дополнительных эффективных способов фармакологической коррекции иммунных нарушений, что может быть достигнуто использованием уже известных иммуотропных препаратов.

В настоящее время среди фармакологических средств, используемых с целью коррекции нарушений иммунного статуса у больных с вторичными иммунодефицитами, наиболее часто в литературных источниках упоминаются препараты полипептидной природы, из которых наиболее применяемый полиоксидоний [13].

Таблица 2

Фагоцитарная и кислородзависимая активность нейтрофилов в крови и вагинально-цервикальном секрете больных ХСО до и после традиционного лечения ($M \pm m$)

Показатели		Единицы измерения	1	2	3
			Здоровые	Больные	
				До лечения	После традиционного лечения
В крови					
Фагоцитарная активность нейтрофилов	ФИ	%	69,5±4,2	40,2±2,0 ^{*1}	55,6±3,7 ^{*1,2}
	ФЧ	абс.	6,3±0,3	4,7±0,3 ^{*1}	4,8±0,2 ^{*1}
	ИАФ	-	4,4±0,5	1,9±0,09	4,7±0,2 ^{*1,2}
Кислородзависимая активность нейтрофилов	НСТ-сп.	%	8,5±1,2	13,9±2,2 ^{*1}	12,5±1,8 ^{*1}
	НСТ-стим.	%	22,4±2,2	47,2±5,2 ^{*1}	35,2±4,3 ^{*1,2}
	ФРН	%	13,9±1,8	33,3±4,2 ^{*1}	22,7±3,1 ^{*1,2}
В вагинально-цервикальном секрете					
Фагоцитарная активность нейтрофилов	ФИ	%	25,3±3,3	36,2±1,8 ^{*1}	40,7±2,9 ^{*1}
	ФЧ	абс.	3,7±0,2	3,6±0,2	3,8±0,1
	ИАФ	-	0,9±0,02	1,3±0,03 ^{*1}	1,5±0,04 ^{*1,2}
Кислородзависимая активность нейтрофилов	НСТ-сп.	%	11,8±1,2	20,5±2,7 ^{*1}	23,9±2,1 ^{*1}
	НСТ-стим.	%	27,6±3,3	30,2±2,2	33,8±2,9 ^{*1}
	ФРН	%	15,8±1,5	9,7±1,3 ^{*1}	9,9±1,0 ^{*1}

В связи с тем, что имунофан является препаратом полипептидной природы и успешно применяется в урологической и гинекологической практике [8], в том числе у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, было принято решение также использовать и его в комплексной фармакотерапии осложненного хронического сальпингоофрита.

Учитывая данные, полученные ранее другими авторами, о недостаточности назначения только иммуномодуляторов у больных с хроническим воспалительными заболеваниями органов малого таза [2], нами иммуномодуляторы пептидной природы назначались в комплексе с биологически активной добавкой – цыгапаном, обладающим иммуномодулирующим, антиоксидантным, адаптогенным и репаративным свойствами [14].

Сочетанное использование имунофана и цыгапана по сравнению с традиционной фармакотерапией снижает и нормализует содержание в крови CD25-лимфоцитов, не влияя на остальные измененные показатели клеточного звена иммунитета, еще больше повышает концентрацию в плазме крови ИЛ-10 и C₃ компонента системы комплемента (табл. 3).

В вагинально-цервикальном секрете имунофан и цыгапан нормализуют лишь концентрацию C₃ компонента системы комплемента и ИЛ-10. Имунофан и цыгапан при совместном дополнительном применении не влияют

на ФМА нейтрофилов периферической крови, тогда как в вагинально-цервикальном секрете повышают ФЧ и ИАФ, не влияя на кислородзависимую их активность.

При сравнении иммунотропной активности совместного применения имунофана и цыгапана в условиях обострения ХСО с традиционной фармакотерапией выявлено достоверное изменение лишь 5 показателей из нарушенных при поступлении показателей. Это свидетельствует о недостаточной иммунотропной активности данного сочетания в условиях ХСО, что, по-видимому, обусловлено взаимовлиянием двух иммунотропных препаратов: имунофана и цыгапана, при этом влияние это имеет преимущественно супрессивный характер.

Полиоксидоний и цыгапан нормализуют представительство CD25 и CD95-лимфоцитов, повышают, но не до уровня здоровых доноров, количество НК-клеток, не влияя на количество цитотоксических Т-клеток. Использование цыгапана с полиоксидонием в отличие от традиционной фармакотерапии нормализовало концентрацию в плазме крови ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и C₄ компонента системы комплемента (табл. 3).

В вагинально-цервикальном секрете данное сочетание дополнительно к традиционному лечению снижает до нормальных значений концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10 и C₄ компонента системы комплемента.

Таблица 3

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в крови у больных ХСО до и после различных схем лечения (M±m)

Показатели	1	2	3	4	
	Здоровые	Больные			
		До лечения	Традиционное лечение	Традиционное лечение + имунофан + цыгапан	Традиционное лечение + полиоксидоний + цыгапан
ФНОα	161,5±14,7	407,7±38,1 ^{*1}	321,7±27,9 ^{*1,2}	346,4±30,4 ^{*1,2}	231,6±21,4 ^{*1-4}
ИЛ-1β	34,2±4,4	73,1±5,5 ^{*1}	70,2±9,3 ^{*1}	78,4±14,5 ^{*1}	31,2±7,3 ^{*2-4}
ИЛ-6	68,9±9,2	162,4±21,5 ^{*1}	140,3±16,2 ^{*1}	128,5±20,4 ^{*1}	90,2±8,8 ^{*2-4}
ИЛ-8	74,9±8,2	841,5±165,4 ^{*1}	955,9±222,2 ^{*1}	1051,6±76,1 ^{*1}	89,0±17,7 ^{*2-4}
Г-КСФ	262,3±45,1	239,8±30,2	205,4±56,1	267,8±75,0	287,0±45,5
ИЛ-4	52,1±7,4	22,5±3,2 ^{*1}	26,9±3,7 ^{*1}	29,1±4,1 ^{*1}	40,5±3,1 ^{*2-4}
ИЛ-10	26,1±5,4	24,4±3,9	42,8±3,1 ^{*1,2}	60,7±9,1 ^{*1-3}	39,7±4,5 ^{*1,2,4}
C ₃	145,7±26,2	249,4±37,6 ^{*1}	197,1±36,2 ^{*2}	300,1±42,1 ^{*1,3}	228,5±38,8 ^{*1,2}
C ₄	336,8±42,4	845,3±71,4 ^{*1}	620,4±51,4 ^{*1,2}	581,4±59,6 ^{*1,2}	405,9±41,6 ^{*2-4}

Таблица 4

Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей больных ХСО
до и после различных схем лечения

Группы больных ХСО	ФРИС			II	III	Σ
	ИЛ-8 ₃ ⁺	*ФНО α_3 ⁺	*Г-КСФ ₃ ⁺	СИР	СИР	
До лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	*ФНО α_3 ⁺	*Г-КСФ ₃ ⁺	10	11	21
Традиционное лечение	ИЛ-8 ₃ ⁺	*ФНО α_3 ⁺	*ИЛ-8 ₃ ⁺	9	9	18
Традиционное лечение + имунофан + цыгапан	ИЛ-8 ₃ ⁺	*ФНО α_3 ⁺	*ИЛ-8 ₃ ⁺	7	10	17
Традиционное лечение + полиоксидоний + цыгапан	*Г-КСФ ₃ ⁺	*ФНО α_3 ⁺	СЗ ₂ ⁺	4	2	6

Примечание: * – показатели в вагинально-цервикальном секрете.

Полиоксидоний и цыгапан при совместном применении нормализуют большинство показателей ФМА нейтрофилов периферической крови: ФИ и показатели НСТ-теста, корригируя лишь ФЧ. В вагинально-цервикальном секрете данная схема снижает, но не до уровня нормы, ФИ, НСТ-сп. и НСТ-стим.

При помощи формулы А.М. Земскова [3] для каждого из лабораторных показателей в обеих группах больных были вычислены степени иммунных расстройств (СИР), затем выстроен рейтинговый алгоритм и установлена формула иммунных расстройств (ФРИС) (табл. 4).

Если после традиционной фармакотерапии пациенток с ХСО показателей со 2-3 СИР 18, при этом 9 имеют 2 СИР, и 9 – 3 СИР, то использование цыгапана и имунофана уменьшает их количество лишь до 17 (7 показателей со 2 СИР, а 10 – с 3 СИР). ФРИС в данном случае не изменилась и состоит из ИЛ-8₃⁺ на системном уровне и ФНО α_3 ⁺ и ИЛ-8₃⁺ на локальном уровне (табл. 4).

Использование полиоксидония с цыгапаном максимально уменьшило количество показателей, требующих иммунокоррекции, до 6, из которых 4 имеют 2 СИР, а 2 – 3 СИР. ФРИС включает Г-КСФ₃⁺ и ФНО α_3 ⁺ на локальном уровне и СЗ₂⁺ на системном уровне (табл. 4).

Таким образом, использование полиоксидония совместно с цыгапаном, по сравнению с имунофаном и цыгапаном, оказывает более выраженное, преимущественно нормализующее, влияние на нарушенные показатели иммунно-лабораторного статуса у больных

ХСО, осложненных сакто- или пиосальпинксом, в послеоперационном периоде.

Современные схемы лечения воспалительных заболеваний органов малого таза включают препараты, направленные на элиминацию широкого спектра микроорганизмов [4]. Основной упор делается на антибактериальную терапию, однако к ней быстро развивается устойчивость инфекта, вследствие чего значительно повышается частота латентных и стертых форм воспалительных заболеваний органов малого таза, которые потом приводят к развитию гнойных осложнений ХСО, таких как пиосальпинкс, пельвиоперитонит и другие. Кроме того, сами антибиотики при многократном их использовании со временем дают целый ряд побочных и нежелательных эффектов, одним из которых и самым существенным является иммуносупрессирующий [12]. Проводимые оперативные вмешательства у таких пациентов еще больше угнетают иммунную систему, коррекция которых проводимой традиционной фармакотерапией, как было установлено, недостаточно.

Поэтому очевидна необходимость коррекции в послеоперационном периоде у больных ХСО нарушений иммунного статуса, которые могут быть достигнуты сочетанным использованием препаратов, обладающих иммунокорригирующей и антиоксидантной активностью. Но известно, что при совместном применении различных препаратов порой эффект от их сочетанного использования не всегда бывает суммационный. Иногда те или иные фармакологические эффекты усиливаются при назначении препаратов сов-

местно, иногда появляются новые и достаточно выраженные эффекты, а порой наблюдается, наоборот, супрессия фармакологической активности.

Препараты полипептидной природы, такие как полиоксидоний и имунофан, по данным литературы, обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами [8, 13]. Тогда как в наших исследованиях в условиях их сочетанного применения с цытапаном доказана достаточно выраженная иммунокорригирующая эффективность у полиоксидония по сравнению с имунофаном, что проявлялось коррекцией большего количества нарушенных показателей иммунного статуса. Это позволяет рекомендовать использование в послеоперационной иммунореабилитации пациентов с осложненными формами ХСО сочетания полиоксидония с цытапаном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. – Казань, 1979. – 15 с.
2. Газазян М.Г., Петров С.В., Конопля А.А. и др. Нарушения иммунного и цитокинового статусов и их фармакологическая коррекция у больных хроническим сальпингоофоритом // Курский науч.-практ. вестник "Человек и его здоровье". – Курск, 2005. – № 4. – С. 18–24.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Полякова С.Д. Методы оценки эффективности иммунокоррекции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – № 1. – С. 52.
4. Кисина В.И. Урогенитальные инфекционные заболевания: современное состояние проблемы // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3. – № 7.
5. Корнацкая А.Г., Вовк И.Б., Борисюк А.Ю. и др. Применение инфламафертина в комплексном лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий // Провизор. – 2003. – № 3. – С. 13–19.
6. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – М., 2005. – С. 724–727.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
8. Лебедев В.В. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические основы клинического применения // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 25–30.
9. Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженков В.Г. Клиническая иммунология для врачей. – М., 1997. – 120 с.
10. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
11. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
12. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 1. – С. 941–946.
13. Удодова А.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Сараф А.С. Применение полиоксидония в комплексном лечении инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний // Иммунология. – 2000. – № 7. – С. 341.
14. Федотова Е.А. Новые аспекты применения цытапана в комплексной терапии сахарного диабета // Медицинская кафедра. – 2003. – № 2. – С. 72–75.
15. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.