М.Л. Максимов, В.В. Яснецов, Я.В. Кулинцова

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АДНЕКСИТА, ОСЛОЖНЕННОГО КОЛЬПИТОМ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ России, ОАО «ВНЦ БАВ» г. Москва, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко

Резюме. Приведены результаты лечения хронического аднексита с осложненным течением у 80 женщин в возрасте от 16 до 55 лет с учетом дополнительной иммунотерапии стимуляторами основных звеньев антиинфекционной защиты – имунофана (Т-зависимое), серамила (гуморальное), иммуномакс (неспецифическое).

Ключевые слова: хронический аднексит, кольпит, дифференцированная иммунотерапия, клинико-лабораторная эффективность.

Актуальность. В последние годы увеличивается частота, хронизация и рецидивирование гнойно-воспалительных поражений органов мочеполовой системы у женщин В.И. Покровкий и соавт., 2013). В основе этой закономерности лежат тенденции к снижению коллективного иммунитета населения в целом, накопление в популяции компромитированных лиц с иммунологической недостаточностью и аллергиями, агрессивные манипуляционные диагностические и лечебные технологии, произвольное назначение корригирующей терапии (Л.Б.Борисов, 2005, В.Л.Емцев, 2012). В определенном проценте случаев гнойные инфекции у женщин являются поражения женщин госпитальными штаммами с высокой поливалентной резистеностью к антибактериальным препаратам, дезинфицирующим средствам и др., что затрудняет лечение заболеваний. К этому следует добавить, неконтроли-руемую иммунотропную активность, так называемых традиционных лекарственных препаратов и воздействий (Е.И.Соколов, 2007). Известно, что действие медикаментов на иммуную систему является дозозависимым, малые концентрации препаратов ее стимулируют, высокие – подавляют. В свою очередь этот феномен обусловлен состоянием у больного гепатобилиарной, выделительной, детоксицирующих систем, обьемом периферического кровотока и множеством других причин. Совершенно точно установлено (А.А.Михайлов и соавт., 2006), что почти все антибиотики широкого спектра действия, сульфаниламиды, некоторые нитрофураны, кортикостероиды, противовоспалительные, обезболивающие, антигистаминные лекарственные препараты тормозят защитные реакции, классический плазмаферез, а – витамины, метаболики, антиоксиданты, плазмозамещающие растворы, макролиды - потенцируют их. Иммунотропный эффект операционных вмешательств и терапевтического их сопровождения являются еще более выраженными изменениями. Причем супрессия иммунитета развивается в две фазы – в первые несколько дней после операции и отсрочено – через несколько недель или месяцев. В принципе возможны ситуации вторичного инфицирования патогомоничных возбудителей – бактерий, хламидий вирусами (Р.М.Хаитов и соавт., 2010). В результате антибиотикотерапии и лизиса бактерий возможно высвобождение внутриклеточных паразитов и повторная контаминация больных другим этиологическим фактором, что затрудняет лечение

заболевания. В итоге у женщин в 6-10 раз увеличивается риск эктопической беременности, в 4 раза – формирование хронических болей, на 11-54% - непроходимость маточных труб и другие расстройства репродуктивной функции. В целом частота гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов (циститов, цервицитов, вульвовагинитов, аднекситов, сальпингоофоритов и др.) у пациенток репродуктивного возраста достигает 10%.

Целью и задачами исследования явилось повышение клинико-лабораторной эффективности традиционного лечения хронического аднексита с осложненным течением за счет дополнительной иммунотерапии стимуляторами основных звеньев антиинфекционной защиты – имунофана (Т-зависимое), серамила (гуморальное), иммуномакс (неспецифическое).

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 80 женшин в возрасте от 16 до 55 лет, страдающих обострением хронического аднексита с кольпитом с давностью заболевания не менее года, с частотой обострений 3-5 раз в год и 30 здоровых женщин аналогичного возраста, однократных доноров. Все обследованные пациентки были разделены на 4 группы по 20 человека в каждой, получающих: – традиционное лечение с антибиотиками широкого спектра действия, нестероидными противоспалительными, антигистаминными препаратами, пробиотиком – сорбированным бифидумбактерином форте, пребиотиком – хилак форте, виферoном, поливитаминными комплексами, противогрибковыми средствами и др.); – комбинацией традиционной терапии с имунофаном; – тоже с серамилом; – тоже с иммуномаксом.

Полученные результаты и их обсуждение. Все пациентки до и после лечения подвергались клиническому обследованию с учетом болей в тазу, фебрильной температуры, выделения из половых органов белей, гипертрофии и болезненности придатков матки при пальпации; бактериологическому – выделения из диагностического материала патогенных стафилококков, кишечных палочек, протея, невирулентной микрофлоры; гематологическому для выявления накопления в крови лабораторных маркеров воспаления; иммунологическому – с определением дифференцировочных маркеров основных клонов и субклонов лимфоцитов, поглотительной (фагоцитарный показатель и число), кислородпродуцирующей (спонтанный и активированный тесты с нитросиним тетразолием) активности фагоцитов, концентрации сывороточных иммунных глобулинов основных классов, циркулирующих иммунных комплексов, молекул средней массы, про- и противовоспали-тельных цитокинов.

Достоверность полученных результатов достигалась стандартизацией лечения, сроков, методов клинико-лабораторного мониторинга, регламента введения лекарственных препаратов, трактовки данных обследования пациенток, соблюдением правил планирования наблюдений (рандомизация, оптимальное количество больных в группах), применением адекватных методов статистической обработки информации.

До лечения у больных женщин в 100% случаев регистрировались – бели, болезненность и увеличение придатков матки, пенистые выделения из гениталий с запахом рыбы, в 52-91% – лимфоаденопатия и фебрильная реакция. Из гематологических

маркеров достоверно увеличенными оказались – содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, скорость осаждения эритроцитов. Кроме указанного у испытуемых лиц было увеличенное содержание бета-, гамма-глобулинов, практически у всех отмечалось повышение щелочной Рн выделений. Проведение бактериологического исследования диагностического материала установило высевание в 49% – кишечной палочки, в 26% – патогенного стафилококка, в 100% – наличие ключевых клеток, недостоверное выделение протея, клебсиелл и сапрофитов, полное отсутствие стерильных проб.

Иммунологическое обследование пациенток при поступлении в стационар выявило – снижение уровня Т цитотоксических супрессоров, аутогрессивных натуральных киллеров, ЦИК, МСМ, фагоцитарного числа, оперативного метаболизма нейтрофилов, провоспалительных цитокинов – ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО на фоне снижения содержания тактивных лимфоцитов, величины фагоцитарного показателя и резервной способности образования кислородных радикалов фагоцитами. Определение основных мишеней иммунопатологии в лимфоидной ссистеме показало – предельное избыточное накопление цитотоксических натуральных киллеров и индукторов аутоагрессивных реакций циркулирующих иммунных комплексов, на фоне выраженного снижения уровня активировованных Т лимфцитов высокой степени.

Таким образом в остром периоде хронического аднексита осложненного кольпитом определяется классическая триада симптомов: наличие ключевых клеток (гарднерелл), пенистых выделений с рыбным запахом с щелочной Рн, а так же – типовая клинико-лабораторная картина аднексита – выделение белей, болезненность и гипертрофия придатков, в ряде случаев – лихорадка, лимфоаденопатия; накопление в крови гематологических и биохимических маркеров воспаления – лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов, ускоренное СОЭ, острофазовых белков с преимущественным высеванием из диагностического материала – кишечной палочки и патогенных стафилококков. В тоже время у пациенток наблюдается общая тенденция супрессии Т-зависимых, активации гуморальных, разбалансированности поглотительной и метаболической способности фагоцитов, накопления провоспалительных интерлейкинов.

Итоги определения клинических, гематологических, бактериологических и иммунологических показателей в процессе традиционного лечения заболевания оказалась следующими.

Динамика биохимических параметров у больных оказалась мало информативной. При этом клинический эффект оказался достаточным. Так, при выписке из стационара у больных женщин частота тазовых болей, выделения белей, гипертрофия и болезненность при пальпации придатков матки, увеличение региональных лимфатических узлов выявлялись в 20 – 32 %, что свидетельствует их достоверную нормализацию относительно нормированных и исходных значений показателей. Лишь устранение лихорадки у пациенток было не столь значительным. Влияние традиционного лечения на гематологические параметры оказалось не столь значительным. Количество нейтрофилов у больных нормализовалось, а содержание эозинофилов, моноцитов, величина СОЭ

математически значимо уменьшились от исходных значений, но достигло уровня нормы. По бактериологическим показателям прогресс был достигнут по трем изученным параметрам из семи – по высеванию из влагалищных выделений кишечной палочки, увеличению количества стерильных проб и уменьшению определения ключевых клеток.

В тоже время у больных женщин установлено достоверное снижение от исходного уровня 5 показателей–НК–регуляторов, НК – с цитотоксической функцией, величины фагоцитарного числа, провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6 и фактора некроза опухолей альфа. В результате при сопоставлении данных обследования пациенток с нормативными значениями показано отличие 14 показателей из 24 изученных: с стимулирующим вектором – цитотоксических лимфоцитов, В-клеток, иммунных глобулинов класса А и М, циркулирующих иммунных комплексов, молекул средней массы, ИЛ 8, с супрессирующим – Т-клеток, Т-хелперов, Т-активных лимфоцитов, Т-регуляторов, НК – регуляторов, НК – тимусзависимых, активированного НСТ-теста. Иными словами у женщин при выписке из стационара установлено подавление клеточно-зависимых реакций, гипериммуноглобулинемия по А и М белкам, с накоплением ЦИК, МСМ, дисбаланс поглотительной и резервной метаболической способности фагоцитов на фоне гиперпродукции провоспалительного ИЛ 8.

В результате традиционное стандартное лечение обострения хронического аднексита с кольпитом обеспечило высокий клинический, низкий гематологический, удовлетворительный бактериологический и недостаточный иммунологический эффекты.

Для повышения, в общем недостаточно эффективного, традиционного лечения заболевания была сформирована отдельная группа больных, получающих дополнительную иммунотерапию имунофаном.

Установлено, что под влиянием базового лечения у пациенток снизилась болезненность придатков матки при пальпации, что сочеталось с достоверным снижением от фонового уровня частоты тазовых болей, выделения белей, гипертрофии придатков, лимфоаденопатии и лихорадки полностью. Влияние тимомиметика на гематологические маркеры воспаления оказалось недостаточным, поскольку у пациенток сохранился нейтро- и эозинофиллез, что сочеталось с уменьшением от исходного уровня значений. Действие комплексного лечения на бактериологические показатели оказалось позитивным.

Мобильный иммунотропный эффект комплексного воздействия на больных выразился в увеличении количества В-лимфоцитов, сывороточных иммунных глобулинов классов А и G, снижении уровня – молекул средней массы, фагоцитарного числа, спонтанного теста с нитросиним тетразолием, ИЛ 6. В принципе, в количественном плане, мобильное действие данного варианта лечения следует признать удовлетворительным, но в качественном – усугубление активации гуморального иммунитета, торможение поглотительной и метаболической способности фагоцитов к этом заключению следует отнестись более осторожно. В целом состояние иммунологической реактивности следует классифицировать как супрессию клеточного, киллерного, фагоцитарного, активацию

гуморального звеньев иммунитета, с сохранением определенного риска индукциии аутоагрессивных реакций и воспалительного процесса.

Таким образом включение в традиционную терапию больных женщин тимомиметика имунофана повысило его клиническую действенность, несущественно повлияло на измененные гематологические параметры, обусловило успешную коррекцию бактериологических показателей среднюю – иммунологических.

Клиническое действие композиции базового лечения с серамилом обусловило предельное положительное действие на слагаемые клинического статуса по всем шести изученным параметрам. Влияние на гематологические показатели также оказалось достаточно выраженным: – у пациенток достоверно снизилось от исходного уровня и таким образом нормализовалось – содержание лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, ускоренное СОЭ. При этом лечение данной патологии показало предельное действие на бактериологические показатели больных. Так, высевание из диагностического материала – кишечной палочки, золотистого стафилококка, определение диагностически значимых ключевых клеток в выделяемом из гениталий у женщин оказалось достоверно измененным от фонового уровня, а количество стерильных проб – максимально большим – 80%.

Иммунотропное действие данного варианта лечения выразилось в изменении от исходного содержания 9 параметров, увеличении – Т-клеток, Т-хелперов, иммунных глобулинов основного класса G, НСТак, ИЛ 4; снижении – ЦИК, МСМ, ИЛ 8 и ФНО. Динамика большинства тестов оказалась позитивной – устранение исходного дефицита Т-зависимых параметров, снижение риска индукции аутоиммунных и токсических состояний, активация резервной кислородпродуцирующий способности нейтрофилов, стимуляция образования противо- и снижение провоспалительных цитокинов – ИЛ 4, ИЛ 8, ФНО.

Нормализующий эффект комбинированной иммунотерапии тоже оказался предпочтительным. В числе стимулированных от нормативного уровня параметров значились – Т-цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры так же с цитотоксической потенцией, иммунные глобулины класса G, фагоцитарное число, спонтанный тест с нитросиним тетразолием, интерлейкины 4 и 6, лимфоциты носители маркера апоптоза. Налицо умеренное изменение Т-зависимых параметров, гипериммуноглобулинемия по основному защитному белку, потенцирование поглотительной и метаболической функции фагоцитов, активация образования различных видов цитокинов, рост числа клеток склонных к апоптозу. Все это в целом характеризует иммунный статус как активированный.

Общая оценка активности комплекса базового лечения гнойно-воспалительного заболевания женских половых органов с серамилом изопринозином реализовала предельный клинический, выраженный гематологический, максимальный бактериологический и преимущественно стимулирующий иммунотропный эффекты. Последнее обстоятельство, повидимому объясняется тем, что повторный срок обследования пациенток – 2-3 неделя от начала терапии выявил не

иммуномодулирующую, а начальную иммуностимулирующую фазу действия модулятора. Возможно, в более поздние сроки обследования результативность лечения была бы выше.

Как свидетельствуют полученные данные клинико-лабораторный эффект сочетания базового лечения с иммуномаксом оказался предельным, как и в случае дополнительного назначения больным женщинам серамила. У пациенток из данной группы при выписке из стационара до 4% снизились: тазовые боли, выделение белей, болезненность, увеличение придатков матки, до 0% – лимфоаденопатия, лихорадка; кроме указанного у пациенток лишь в 8 % определялся нейтрофиллез, в 12% – эозинофиллез, в 4% – лейкоцитоз, моноцитоз, ускоренное СОЭ, в 0% - лимфоцитоз; так же произошла существенная санация выделений из половых органов, поскольку из диагностического материала кишечная палочка высевалась в 8%, ключевые клетки определялись так же в 8%, патогенный стафилококк, клебсиеллы, вульгарный протей, сапрофиты – в 0 %; процент стерильных проб составил 92% случаев.

Кроме указанного у больных женщин стимулировалось Т-звено иммунитета (количество Т-клеток, Т-хелперов, Т-активных лимфоцитов, Т-регуляторов); натуральные киллеры в принципе остались интактными, лишь число Т-зависимых НК клеток значимо возросло, концентрация ЦИК и МСМ упала, поглотительная способность фагоцитов, оцененная ФП и ФЧ, разбалансировались, кислоропродуцируюшая функция нейтрофилов, продукция противовоспалительного ИЛ 4 – стимулировались, а провоспалительных ИЛ -8 и напротив – упала. Складывается впечатление, что вектор динамики иммунологических параметров под влиянием данной композици лекарственных препаратов оказался наиболее благополучным. В принципе это подтвердило определение нормализующего действия модуляторов. В результате из 24 изученных слагаемых иммунологического статуса отличными от нормы были лишь: Т-клетки, Т-хелперы, Т активные лимфоциты, фагоцитарный показатель, активированный НСТ-тест, интерлейкин 4, все с стимулирующим вектором, а МСМ, ЦИК, фагоцитарное число, интерлейкин 8, фактор некроза опухолей альфа – с супрессирующим.

Следует признать, что сочетание базового лечения женщин страдающих обострением хронического аднексита, осложненного кольпитом с дополнительным введением модулятора иммуномакса реализовало предпочтительно положительное действие на изученные клинические, гематологические, бактериологические показатели на фоне реализации выраженного модулирующего и нормализующего иммунотропного действия.

Из литературы известно, что при формировании различных патологических процессов у больных отмечается существенное уменьшение относительно здоровых лиц количества сильных, с коэффициентом корреляции более 0,6, связей между иммуно-лабораторными показателями. При достижении клинической ремиссии ассоциативные процессы активизируются, и таким образом, могут быть методом косвенной оценки эффективности проводимого лечения.

Как свидетельствуют полученные данные, у здоровых лиц ключевые параметры иммунного статуса образовали 10 коррелятивных связей. В остром периоде заболевания,

до лечения, таких связей стало 4, что свидетельствует о снижении напряжения в иммунной системе больных женщин. После реализации традиционной терапии число согласованно меняющихся параметров увеличилось до 6. Имунофан обусловил предельное позитивное действие на интегративные процессы в лабораторной сфере – 8 связей. Аналогичная эффективность модулятора серамила оказалась несущественной, поскольку у пациентов зарегистрировано образование всего 5 корреляций. В тоже время иммуномакс, судя по числу сильных связей (7), обеспечил напряжение в иммунной системе средней выраженности. Качественный анализ параметров иммунного статуса, вовлеченных в кооперацию показал наличие следующего набора сильных корреляционных связей: 17 клеточных, 12 – гуморальных, 7 – фагоцитарных, 4 – цитокиновых показателей, 10 из них были отрицательными, 29 – положительными.

В качестве оценочных критериев гнойно-воспалительного заболевания женских половых органов были избраны: 7 клинических симптомов, 5 гематологических, 6 биохимических маркеров воспаления, так же идентифицировали в выделениях из половых органов 5 патогномоничных возбудителей и наличие стерильных проб. Алгоритм анализа клинико-лабораторной действенности разновариантного лечения патологии включал характеристику мобильного – по динамике величин показателей от исходного уровня и нормализующего – по достижению ими нормативных значений. Получено, что количественный мобильный клинический эффект всех четырех вариантов лечения патологии оказался одинаковым. Нормализующее действие было предпочтительным при назначении базового лечения + серамил или +иммуномак, относительного одной базовой и традиционной терапии. Мобильное и нормализующее действие на гематологически бактериологические параметры было предельным при сочетании базового лечения с серамилом или иммуномаксом, средним – при использовании традиционного лечения и его комбинации с имунофаном. По динамике величин иммунологических показателей от исходного уровня все варианты лечения расположились в следующем порядке: базовое лечение с серамилом, далее – с иммумаксом, затем одинаково – одна традиционная терапия и ее композиция с имунофаном. По достижению нормативных значений максимальная выраженность была достигнута при дополнительном использовании иммуномакса, минимальная – при комплексном лечении гнойно-воспалительного заболевания антибактериальными, противовоспалительными средствами, про- и пребиотиками, нистатином.

Выводы. Определены лабораторные маркеры уточняющие диагностику обострения хронического аднексита с кольпитом, высокая клиническая, удовлетворительная бактериологическая, недостаточная лабораторная эффективность базового лечения заболевания.

Документировано повышение действия базового лечения на иммунологические, бактериологические, лабораторные показатели за счет дополнительного проведения дифференцированной иммуномодулирующей терапии больных женщин.

Изучены механизмы действия на иммунную систему комбинации базового лечения гнойно-воспалительной патологии с имунофаном, серамилом, иммуномаксом.

Определен рейтинг сравнительной клинико-лабораторной эффективности отдельных вариантов дифференцированной иммунотерапии женщин с комплексной гнойно-воспалительной патологией репродуктивных органов.

Литература:

1. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология : учебник / Л.Б. Борисов. – Москва : МИА, 2005. - 736 с.
2. Емцев В.Т. Микробиология : учебник / В.Т. Емцев, Е.Н. Мишустин. – Москва : Юрайт, 2012. – 446 с.
3. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, 3-е изд., испр. и доп. – Москва, 2013. – 1008 с.
4. Клиническая имммунология / под ред. Е.И. Соколова. – Москва, 2007. - 211 с.
5. Михайленко А.А. Профилактическая иммунология / А.А. Михайленко, Г.А. Базанов, В.И. Покровский. – Москва ; Тверь : Триада-Х, 2004. – 448 с.
6. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – Москва : Медицина, 2010. - 762 с.
7. Интеллектуализация управления процессами диагностики и лечения хронического аднексита на основе сетей Петри / Е.Н. Коровин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 25, № 4 (175). – С. 120.
8. Разработка методов диагностики и лечения хронического сальпингоофорита на основе нейросетевой модели адаптивного алгоритма / Е.Н. Коровин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 25, № 4 (175). – С. 124.
9. Принципы дифференциальной иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза / А.М. Земсков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 84.
10. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность / В.Н. Прилепская [и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 4. - С. 4.

Abstract.

M.L. Maximov, V.V. Yasnetsov, Ya.V. Kulintsova

CLINICAL LABORATORY JUSTIFICATION OF THE PHARMACOLOGICAL IMMUNOTHERAPY OF THE CHRONIC ADNEXITIS COMPLICATED BY THE COLPITIS

FSBI "Scientific center of expertise of medical application products" Ministry of health of Russia, OAO «Vserossiyskiy nauchnyy tsentr po bezopasnosti biologicheski aktivnykh veschestv» Moscow, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Results of treatment of a chronic adnexitis with the complicated current at 80 women aged from 16 up to 55 years taking into account an additional immunotherapy stimulators of the main links of anti-infectious protection – an imunofan are given in article (T-dependent), seramil (humoral), immunomax (nonspecific).

Key words: chronic adnexitis, colpitis, differentiated immunotherapy, clinical and laboratory efficiency.

References:

1. Borisov L.B. Medicinscaia microbiologia, virusologia, immunologia / L.B. Borisov [Medical Microbiology, Virology, Immunology.]. – Moscow, 2005. – 736 p. (In Russ.)
2. Emtsev V.T. Microbiologia [Microbiology] : textbook / V.T. Emtsev, E.N. Mishustin. – Moscow : Yurayt, 2012. – 446 p. (In Russ.)
3. Pokrovsky V.I. Inphekcionnie bolezhni i epidemiologia [Infectious diseases and epidemiology] : a textbook / V.I. Pokrovsky, G.S. Park, N.I. Briko. – 3-rd ed., rev. and additional. – Moscow, 2013. – 1008 p. (In Russ.)
4. Klinichescaia immunologia [Clinical immunology] / ed. by E.I. Sokolov. – Moscow, 2007. – 211 p. (In Russ.)

5. Mikhaylenko A.A. Prophilactichescaia immunologia [Preventive immunology] / A.A. Mikhaylenko, G.A. Bazanov, V.I. Pokrovsky. – Moscow : Triada-X, 2004. – 448 p. (In Russ.)

6. Khaitov R.M. Immunologia. Norma i pathologia [Immunology. The norm and pathology] / R.M. Khaitov, G.A. Ignatyeva, I.G. Sidorovich. – Moscow : Medicine, 2010. – 762 p. (In Russ.)

7. Intellektualizhatsia upravlenia processami diagnostiki i lechenia chronicheskogo adnexita na osnove setei Petri [Intelligent process control diagnosis and treatment of chronic adnexitis on the basis of Petri nets] / E.N. Korovin [et al.] // Bulletin of Belgorod state University. Series : Medicine. Pharmacy. – 2014. – Vol. 25, № 4 (175). – P. 120. (In Russ.)

8. Rasrabotka metodov diagnostiki i lechenia chronicheskogo salpingoopharita na osnove neirosetevoi modeli adaptivnogo algoritma [Development of methods of diagnostics and treatment of chronic salpingoophoritis is based on neural network models of adaptive algorithm] / E.N. Korovin [et al.] // Scientific statements of Belgorod state University. Series : Medicine. Pharmacy. – 2014. – Vol. 25, № 4 (175). – P. 124. (In Russ.)

9. Principi differencialnoi immunoterapii gnoino-vospalitelnih zabolewanii razlichnogo genezha [Principles of differential immunotherapy of pyo-inflammatory diseases of various Genesis] / A.M. Zemskov [et al.] // Bulletin of new medical technologies. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 84. (In Russ.)

10. Treatment of vaginitis and vaginosis: clinical and laboratory effectivnosti / V.N. Prilepskaya [et al.] // Gynecology. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 4. (In Russ.)

Сведения об авторах: Максимов Максим Леонидович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ России, maksim_maksimov@mail.ru; Яснецов Виктор Владимирович – профессор, доктор медицинских наук, ОАО «Всероссийский центр по безопасности биологически активных веществ», электронный адрес: vnc@pc-club.ru; Кулинцова Яна Викторовна – ассистент кафедры фармакологии Воронежский государсвенный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко; kulintsova@mail.ru;

Yasnetsov Victor Vladimirovich, OAO «Vserossiyskiy nauchnyy tsentr po bezopasnosti biologicheski aktivnykh veschestv» Moscow, Prof., Dr. Med. Sci., (Russia, 142450, Moscow, Kirova Str., 23); e-mail: vnc@pc-club.ru

Maximov Maxim Leonidovich, FSBI "Scientific center of expertise of medical application products" Ministry of health of Russia, Prof., Leading researcher, Moscow, (Russia, 127051, Moscow, Petrovsky Boulevard, 8, building 2); e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Kulintsova Yana Viktorovna – assistant of the Department of Pharmacology, Voronezh State Medical University (Russia, 394036, Voronezh, Studencheskaya Str., 10); e-mail: kulintsova@mail.ru