



## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.А. ЗЕМСКОВА\*, Н.И. БАКУЛЕВА<sup>\*,\*\*</sup>, Ю.А. ТРУБЧАНИНА\*, А.Б. ГЛАГОЛЕВА<sup>\*,\*\*</sup>, А.М. ЗЕМСКОВ\*,  
О.Ю. ШИРЯЕВ\*, Т.А. БЕРЕЖНОВА\*, З.А. ВОРОНЦОВА\*, Н.О. ШИРЯЕВ\*

\*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

\*\*Казенное учреждение здравоохранения Воронежской области "Воронежский областной клинический  
психоневрологический диспансер", ул. 20-летия октября, д. 73, г. Воронеж, 394006, Россия

**Аннотация. Актуальность.** В последние годы тема иммунных нарушений заняла прочную нишу в области научных исследований по всему миру. Множество авторов свидетельствуют о связи заболеваний различных систем с расстройством функции иммунитета. В статье подробно рассматриваются особенности изменения клинико-лабораторного статуса пациентов с осложненными гнойно-воспалительными заболеваниями. Своей *целью* авторы избрали повышение эффективности базового лечения гнойно-воспалительных заболеваний. При этом были сопоставлены изменения клинико-лабораторного статуса пациентов при обострении указанных заболеваний, было изучено влияние патогенеза гнойно-воспалительных заболеваний на механизм их возникновения, и их коррекции. **Материалы и метод исследования.** В исследование было включено 234 пациента с различными гнойно-воспалительными заболеваниями, которые были распределены в соответствии с преобладающими синдромами. В исследовании к базовому лечению гнойно-воспалительных заболеваний была добавлена иммунокорректирующая терапия в виде *Гипоксена* и *Имунофана*. **Выводы.** По завершении исследования было установлено, что итоговая эффективность дифференцированного лечения зависела от множества факторов. Кроме того, была выявлена закономерность, демонстрирующая, что наибольшей эффективностью в лечении гнойно-воспалительных заболеваний обладает отдельная комбинация базового лечения с метаболитом *Гипоксеном* и модулятором *Имунофаном*. Помимо указанных выводов, были определены сигнальные иммуно-метаболические тесты, формализованные в формулы, и уточняющие диагностику вышеуказанных заболеваний и механизмы их дифференцированного лечения.

**Ключевые слова:** иммунитет, лабораторные показатели, иммунодиагностика, гнойно-воспалительные заболевания, иммунокоррекция.

## METABOLIC AND IMMUNOMODULATORIC THERAPY OF COMPLICATED PYOINFLAMMATORY DISEASES

V.A. ZEMSKOVA\*, N.I. BAKULEVA<sup>\*,\*\*</sup>, Y.A. TRUBCHANINA\*, A.B. GLAGOLEVA<sup>\*,\*\*</sup>,  
A.M. ZEMSKOV\*, O.Y. SHIRYAEV\*, T.A. BEREZHNOVA\*, Z.A. VORONTSOVA\*, N.O. SHIRYAEV\*

\*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University  
named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Studentskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

\*\*Kazennoe healthcare institution of the Voronezh region "Voronezh Regional Clinical Neuropsychiatric Dis-  
pensary", 20th Anniversary of October str., 73, Voronezh, 394006? Russia

**Abstract. Relevance.** Over the last few years, a topic of immune diseases has carved out a niche in medical research all over the world. Many authors represent a correlation between somatic disorders and an immunity's status. The present article is dedicated to changes in clinic-laboratorial status among patients with pyoinflammatory diseases. The aim of the study is to increase a basic treatment efficacy of pyoinflammatory diseases. Changes in clinic-laboratorial status among patients exacerbated pyoinflammatory diseases were measured, a pathogenesis and its influence on a pathogenetic mechanism were studied. We included 234 patients with different pyoinflammatory disorders in a study, all patients were categorized across immune-clinical syndroms. Such immunocorrectors as Hypoxen and Imunofan were added to a basic therapy. Upon completion of the study, we estimated that a combination of both immunocorrectors with basic treatment was the most effective in comparison with other strategies. We also evaluated specific immunometabolic tests and formulas, that enable to confirm a diagnosis and to specify a treatment strategy.

**Keywords:** immunity, laboratory measures, immunoassay, pyoinflammatory diseases, immunocorrection.

**Актуальность.** В последние годы ряд авторов свидетельствует о формировании патогенетических иммуно-метаболических расстройств, сопровождающих множество соматических заболеваний, которые, как правило, не корректируются *базовым лечением* (Бл) и ухудшают течение и прогноз основного заболевания [3, 6].

**Цель исследования** – повышение эффективности Бл сочетания *глубокой пиодермии с истинной экземой* (ГП+ИЭ), *хронического аднексита с неспецифическим цервицитом* (ХА+НЦ), *хронического пиелонефрита, гнойных ран мягких тканей с аллергическим дерматитом* (ХП+АД, ГРМТ+АД) за счет дополнительного назначения больным метаболита, антиоксиданта *Гипоксена* (Гп) (*Полидигидроксифенилентиосульфат натрия*) или иммуномодулятора *Имунофана* (Иф) (*Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин*). Кроме того, авторами было выполнено сопоставление выраженности и характера изменений клинико-лабораторного статусов при обострении ГВЗ различного генеза, детализация действия Бл, Бл+Гп, Бл+Иф на клинико-гемато-иммуно-метаболические показатели и изучение влияния патогенеза заболеваний на механизмы патологии и ее коррекции.

**Материалы и методы исследования.** Исследование было продольным проспективным рандомизированным расслепленным с контрольной группой из 30 здоровых однократных доноров. Исследование соответствовало стандартам Локального Этического комитета и стандартам GCP. Критерии включения в исследование: возраст от 19 до 65 лет, любой пол, наличие подтвержденного клинически и объективно одного из сочетаний диагнозов (ХП+АД/ГП+ИЭ/ХА+НЦ/ГИМТ+АД). Критерии исключения: возраст вне указанных рамок, наличие отягощенного онкологического, психического анамнеза, ВИЧ в анамнезе. Под наблюдением находилось 234 пациента с указанными *гнойно-воспалительными заболеваниями* (ГВЗ), 19-63 лет. Из них 57 чел. страдали ГП+ИЭ, 60 чел. страдали ХП+АД, 59 чел. – ХА+НЦ, 59 чел. – ГИМТ+АД. Все испытуемые лица были разделены на рандомизированные по полу, возрасту, тяжести болезни группы, по 28-30 чел в каждой, и получали традиционное для каждой нозоформы Бл, а также его комбинации – Бл+Гп, Бл+Иф. Базовое лечение гнойно-воспалительных заболеваний включало: профильные антибактериальные (*Цефтриаксон, Доксциклина гидрохлорид, Азитромицин, Гентамицин, Цифотетан, Нолицин*); нитрофурановые (*Фурагин, Незорал*); противовоспалительные (*Трихопол, салицилаты, пирасолидины*); гипосенсибилизирующие (*Тиосульфат натрия, Цетрин, Эриус, Лоратинден, энтеральные сорбенты, спазмолитики, гепатопротекторы*) средства; противогрибковые (*Микофлюкан, Незарал*) препараты; мультивитаминные комплексы (*В, С, Е*); пре-, про-, синбиотики в стандартных дозировках согласно клиническим рекомендациям. Для коррекции нарушенного гомеостаза, водно-электролитного дисбаланса использовались кристаллоидные и коллоидные растворы, обогащенное белками питание, физиолечение в стандартных дозировках согласно клиническим рекомендациям. Метаболит *Гипоксен* был избран с учетом способности восстанавливать баланс свободнорадикального окисления высокомолекулярных субстратов и антиоксидантной системы, реализовать мембранопротекторный эффект. Препарат вводился внутрь, по 0,25 г 3 раза в день, 10 суток. Иммуномодулятор *Имунофан* использовался для стимуляции моноцитов, макрофагов, натуральных киллеров, нейтрофильных гранулоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов, в инъекциях по 100-200 ЕД в/м в 1,2,3,8,9,10 дни лечения. У всех субъектов исследования до лечения и через 2-3 недели после оценивали показатели клинического, гематологического, иммунологического и метаболического лабораторных синдромов. Клинический синдром складывался из 6 стандартных для всех 4 нозоформ (наличие болезненных, воспалительных очагов, суб/фебрилитета, интоксикации, региональной лимфоаденопатии, бактериальной обсемененности выделений и мочи) и 16 специальных симптомов (почечная колика, лейко-, эритроцитурия, бели, гипертрофия придатков, гнойные с мокнутием и аллергические везикулы, корочки, расчесы, флегмоны, абсцессы, лимфоадениты) при конкретных заболеваниях. Гематологический синдром включал 7 показателей (*лейкоциты* (Л), *лимфоциты* (Лф), *нейтрофилы* (Н), *эозинофилы* (Э), *базофилы* (Б), *моноциты* (М), СОЭ). Иммунологический синдром состоял из 16 параметров: *T-лимфоциты* (Т), *T-хелперы* (Тх), *T-цитотоксические клетки* (Тц), *натуральные киллеры* (НК); *В-клетки* (В), *иммунные глобулины классов* (IgA, IgM, IgG), *циркулирующие иммунные комплексы* (ЦИК), *молекулы средней массы* (МСМ); *фагоцитарный показатель и число* (ФП, ФЧ), *спонтанный и активированный НСТ-тесты* (НСТсп, НСТак). Метаболический синдром характеризовался 8 тестами: *свободнорадикальное окисление липидов и белков* (СРО) – *малоновый диальдегид* (МДА), *диеновые конъюгаты* (ДК), *кетодиены* (КД), *основания Шиффа* (ОШ); *антиоксидантная система* (АОС) – *антиокислительная активность крови* (ОАА), *витамин Е* (ВЕ), *супероксиддисмутаза* (СОД), *церулоплазмин* (ЦП). Для оценки лабораторных параметров использовали проточную цитофлюориметрию *NAVIOS Beckman Coulter* и моноклональные антитела *CYTOSTAT tetra CHROM*, биохимический анализатор *Chospitec*, спектрофотометрические, турбодиметрические, иммуноферментные методы, реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой и др. [2]. Для выявления основных клинических иммунопатологических синдромов (инфекционного, иммунодефицитного, аллергического, аутоиммунного, иммунопролиферативного) долабораторным методом использовали специальные опросные анкеты [1, 4]. Статистический анализ клинико-лабораторных данных включал определе-

ние достоверности отличий показателей от нормативного уровня здоровых лиц параметрическими и непараметрическими критериями. Для трактовки выраженности изменений лабораторных показателей рассчитывали минимальный, средний, максимальный ранги вариаций по следующей формуле: где 1 ранг – изменение величины параметра >66%, 2,3 – 34-66 и <33%.

$$\left( \frac{\text{показатель} \cdot \text{больного}}{\text{показатель} \cdot \text{здорового}} - 1 \right) \times 100\%$$

Коэффициент диагностической ценности ( $K_j$ ), рассчитывали согласно формулы: где  $\delta_1^2$  и  $\delta_2^2$  – средние квадратичные отклонения,  $M_1$ ,  $M_2$  – средние величины показателей сравниваемых групп, для определения сигнальных тестов типовых формул расстройств лабораторных тестов (ФРЛТ) [5, 7].

$$K_j = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2}$$

Алгоритм обсуждения клинико-лабораторных данных имел 4 уровня: 1 – описательный анализ вариаций показателей; 2 – определение среднего % и числа достоверно отличных от заданного уровня синдромно сгруппированных параметров; 3 – выявление распределения патологии по сигнальным слагаемым ФРЛТ в зависимости от вида патологии и лечения; 4 – расчет отличий сгруппированных параметров от заданного уровня в рангах (см. выше).

**Результаты и их обсуждение.** В остром периоде ГВЗ с помощью описательного анализа выявлены следующие изменения параметров клинико-лабораторных синдромов. Клинический синдром. У страдающих ГВЗ установлен типовой характер изменений стандартных клинических показателей при всех нозоформах: гнойное воспаление в 79-100%, их болезненность – в 78-100%, температурная реакция – в 21-89%, интоксикация – в 21-90%, региональные лимфоадениты – в 21-56%, бактериальная обсемененность выделений и мочи – в 100%. Изменения показателей гематологического синдрома при ГП+ИЭ характеризовались – умеренным нейтро-, лейкоцитозом. При ХА+НЦ – выраженным накоплением лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. При ХП+АД – высокой эозино-, базофилией, лимфоцитозом на фоне средне-выраженного лейко-, нейтрофиллеза. При ГРМТ+АД – предельным накоплением лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, средним – моноцитов, базофилов, лимфоцитов. Реакция параметров иммунологического синдрома оказалась дифференцированной при различных ГВЗ. Так, у пациентов с ГП+ИЭ установлена средняя активация образования В-клеток, IgG, НК, супрессия уровня Т-клеток с интактной реакцией фагоцитоза. При ХА+НЦ отмечался существенный дисбаланс – снижение содержания Т-клеток, Тх, НК в сочетании с умеренной стимуляцией В-клеток, IgG, провоспалительного ИЛ6. У страдающих ХП+АД показана тотальная недостаточность Т-звена иммунитета по Т-клеткам, Тх, а также – по фагоцитарному показателю, на фоне селективного накопления В-лимфоцитов, IgG и IgM с умеренной реакцией интерлейкинов и ФНО. У больных с ГРМТ+АД отмечалось максимальное снижение уровня Т-клеток, их регуляторных субпопуляций, поглотительной и метаболической способности фагоцитов, противовоспалительного ИЛ4, в сочетании с увеличением НК, IgG. Изменения параметров метаболического синдрома оказались универсально независимыми от вида ГВЗ, поскольку у больных выявлена активация процессов свободно-радикального окисления липидов и белков с образованием иммуносупрессивных продуктов в сочетании с торможением нейтрализующих ферментативных и неферментативных механизмов антиоксидантной системы. Сопоставление выраженности клинико-лабораторных расстройств в остром периоде осложненных ГВЗ различного генеза. Для оценки использовали анализ средней частоты встречаемости у больных 5 иммунопатологических синдромов и среднего процента достоверно измененных сгруппированных стандартных (единых) для всех нозоформ - 6 клинических, 7 гематологических, 16 иммунологических и 8 метаболических показателей. Из полученных данных следует, что у пациентов с ГП+ИЭ в 71-100% определяются инфекционный, иммунодефицитный, в 50% – клинический синдромы. При ХА+НЦ – в 75-81-100% – инфекционный, иммунодефицитный, клинический, в 37-50% – аллергический, гематологический, иммунологический, метаболический синдромы. У больных с ХП+АД в 69-100% – инфекционный, аллергический, клинический, гематологический, в 41-48% - иммунодефицитный, иммунологический, метаболический синдромы. При ГРМТ+АД в 88-95-100% – инфекционный, аллергический, клинический, в 50-63% – иммунодефицитный, гематологический, иммунологический, метаболический синдромы. Документирование частоты встречаемости отдельных клинико-лабораторных синдромов у пациентов в зависимости от генеза ГВЗ уточнялось определением сигнальных маркеров *гемато-иммуно-метаболической патологии* (ФРЛТ). У пациентов с осложненной пиодермией согласно формуле ( $H^+_1$  ФНО $^+$  $_2$ МДА $^+$  $_2$ ) ведущим был нейтрофиллез, избыток провоспалительного цитокина ФНО и маркера СРО – МДА. При аднексите с цервицитом – ( $L^+_1$ T $^-_2$ ОШ $^+$  $_2$ )- лейкоцитоз, дефицит Т-клеток, накопление оснований Шиффа. У страдающих пиелонефритом с аллергией ( $Эф^+_1$ НСТАк $^-_2$ СОД $^-_2$ ) – эозинофилия с торможением кислородного метаболизма нейтрофилов, стимуляцией фактора АОС – СОД. Наконец, при ГРМТ с АД ( $Эф^+_1$ ФП $^-_1$ ЦП $^-_2$ ) – увеличение уровня эозинофилов с снижением ФП и церулоплазмينا. Все эти данные свидетельствуют о количественно-качественной модификации клинико-лабораторного статуса у пациентов с различными с гнойно-воспалительными заболеваниями. Итоговый снижающийся рейтинг отличий всех изученных параметров больных с ГВЗ от нормы оказался следующим: ГРМТ+АД – ХП+АД – ХА+АД – ГП+ИЭ. Метаболическая и иммуномодулирующая терапия в лечении сочетанных гнойно-воспалительных заболеваний (ГП+ИЭ, ХА+НЦ). При

дальнейшем исследовании, было получено, что базовое лечение больных с ГП+ИЭ обусловило достоверное снижение от исходного уровня количества сгруппированных (К, Г, И) показателей, комплексное с *Гипоксеном* – всех изученных тестов (К, Г, И, М). Преимущество перед Бл по клиническим тестам обеспечила комбинация Бл+Гп; композиция Бл+Иф полностью нормализовала клинико-лабораторный статус пациентов. Была проведена оценка эффективности. Так, после Бл ( $M^+IL6^+_{2}СОД^+_{2}$ ) у больных ГП+ИЭ отмечалось накопление моноцитов, ИЛ6 и снижение фактора АОС – СОД 2 ранга (на 33-66%). После дополнительного назначения *Гипоксена* ( $Л^+_{2}T^+_{2}ДК^+_{3}$ ) наблюдался лейкоцитоз, избыток Т-клеток средней выраженности на фоне минимального уменьшения концентрации диеновых конъюгатов (<33%). У больных после введения модулятора *Имунофана* ( $Лф^+_{3}IgG^+_{3}МДА^+_{3}$ ) были выявлены лимфоцитоз, гипериммуноглобулинемия G и падение уровня малонового диальдегида – фактора СРО 3 ранга. Налицо прогрессивное снижение выраженности патологических изменений лабораторных тестов после комплексного лечения с Гп и, особенно, с Иф.

У страдающих ХА+НЦ было документировано устранение клинической, гематологической, иммунологической, метаболической патологии от исходного уровня после назначения всех вариантов лечения (Бл, Бл+Гп, Бл+Иф); от базового лечения – по метаболическим тестам – комбинации Бл+Гп, по всем изученным тестам – Бл+Иф. Ведущие остаточные изменения сигнальных показателей после проведения дифференцированного лечения комплексной патологии (ХА+НЦ) оказались следующими. После Бл ( $H^+_{2}HCTсп^+_{2}OAA^+_{2}$ ) – нейтрофиллез, снижение величины НСТсп и антиокислительной активности плазмы; после Бл+Гп ( $Лф^+_{2}T^+_{2}СОД^+_{3}$ ) – лимфоцитоз, накопление Т-клеток, стимуляция антиокислительной супероксиддисмутазы; после Бл+Иф ( $СОЭ^+_{2}B^+_{2}ЦП^+_{2}$ ) – снижение СОЭ, накопление В-лимфоцитов с активацией церулоплазмينا. Метаболическая и иммуномодулирующая терапия в лечении гнойно-воспалительных заболеваний, осложненных аллергическим дерматитом (ХП+АД, ГРМТ+АД).

Кроме того, у пациентов с ХП+АД от фоновых значений позитивный эффект от Бл был достигнут по клиническим показателям; от Бл+Гп – по клиническим, гематологическим, иммунологическим параметрам. Комбинация Бл+Иф оказалась высокоэффективной по всем клинико-лабораторным тестам и при всех возможных сравнениях. Анализ состава опорных тестов типовых формул отличий от нормы после дифференцированного лечения ХП+АД при выписке из стационара выявил качественную модификацию изменений набора ключевых показателей больных после проведения базового и сочетанного с метаболизмом или модулятором лечения. Так, после проведения одного Бл состав формулы ( $Бф^+_{2}ФНО^+_{2}BE^+_{2}$ ) демонстрирует негативное накопление базофилов, провоспалительного цитокина и дефицит антиокислительного витамина Е (на 34-66%). После Бл+Гп ( $M^+_{2}T^+_{3}СОД^+_{3}$ ) на фоне моноцитоза отмечается позитивная стимуляция содержания Т-клеток и супероксиддисмутазы 3 ранга. После Бл+Иф согласно ( $СОЭ^+_{2}B^+_{2}ЦП^+_{2}$ ) – у пациентов снижена СОЭ, увеличен уровень В-клеток и церулоплазмينا средней выраженности.

**Выводы.** Как показано выше, базовое лечение и его комбинация с *Гипоксеном* у больных ГРМТ+АД обусловили от исходных значений устранение патологии клинико-иммунологических и всех изученных сгруппированных параметров. В то же время было достигнуто преимущество комплексной терапии от одного Бл по метаболическим тестам. Дополнительно назначенный больным *Имунофан* обеспечил коррекцию от фона и базового лечения практически всех лабораторных, но не клинических показателей. В результате, при выписке из стационара у больных с данной патологией после базового лечения ведущими показателями лабораторных нарушений оказались ( $H^+_{2}Tц^+_{2}ЦП^+_{2}$ ) – нейтрофиллез, дефицит Т-цитотоксических лимфоцитов и церулоплазмينا 2 ранга. После Бл+Гп ( $Бф^+_{3}HCTсп^+_{2}ДК^+_{2}$ ) – снижение числа базофильных лейкоцитов на фоне стимуляции уровня спонтанного НСТ и падения кетодиенов 2-3 ранга. После применения модулятора *Имунофана* ( $Лф^+_{3}Tх^+_{3}КД^+_{2}$ ) отмечался рост числа лимфоцитов, Т-хелперов и торможение образования фактора СРО – кетодиенов. Итоговая эффективность дифференцированного лечения больных с различными ГВЗ, которая слагалась из суммарной оценки в баллах отличий вариантов вариаций параметров – от фоновых значений, уровнем общепринятого набора лекарственных препаратов и воздействий, их комбинации с метаболизмом *Гипоксеном*, отображена в двух снижающихся рейтингах. Рейтинг зависимости выраженности клинико-лабораторной патологии от генеза ГВЗ: ГРМТ+АД – ХП+АД – ХА+НЦ – ГП+ИЭ и рейтинг эффективности вариантов лечения вышеперечисленных нозоформ: Бл+Иф – Бл+Гп – Бл.

**Заключение.** Использование единой, стандартной для всех 4 нозоформ гнойно-воспалительных заболеваний панели клинико-лабораторного обследования больных выявило следующие закономерности.

1. Наличие однотипного качественного реагирования на патологию изученных тестов: формирование клинических свидетелей воспаления; раздражение кровяного ростка; дефицит Т-звена, активация В-звеньев иммунитета; угнетение поглотительной и метаболической способности фагоцитов, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов.

2. Недостаточная эффективность базового лечения всех видов ГВЗ в плане устранения лабораторных, особенно, иммуно-метаболических расстройств.

3. Недостаточное действие базового лечения при дополнительном назначении больным метаболита *Гипоксена*.

4. Безусловное преимущество комплекса Бл+Иф по всем уровням сравнений и практически по всем показателям.

5. Выявлены сигнальные иммуно-метаболические тесты, формализованные в формулы, и уточняющие диагностику заболеваний и механизмы их дифференцированного лечения.

### Литература

1. Земсков А.М., Ревешвили А.Ш., Черешнев В.А., Земсков В.М., Попов В.И., Земскова В.А. Проблемы клинической иммунологии XXI века - II. Монография. Москва: Изд-во «Научная книга», 2018. 286 с.
2. Луцкий М.А., Земсков А.М. Окислительный стресс в патогенезе инсульта и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Монография. Воронеж: ООО «Издательство Ритм», 2018, 330 с.
3. Петров Р.В. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. // Специальный выпуск журнала «Вестник РФФИ». 2017. № 1. С. 96–119
4. Под редакцией Земскова А.М. Курс лекций по клинической иммуно-физиологии: учебник для студентов медицинских вузов, с электронными приложениями / Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. [и др.] Воронеж: Ритм, 2017. 1037 с.
5. Под редакцией Земскова А.М. Эпидемиология и инфекционная иммунология / Земсков А.М., Степкин Ю.И., Попов В.И., Земсков В.М., Сучков С.В., Мамчик Н.П., [и др.] Учебник. Изд. Феникс Ростов-на-Дону, 2021. 530 с.
6. Zemskov V.M, Alekseev A.A, Kozlova M.N Immune Diagnostic of Septic Comhlication in Barns // Biology Bulletin. 2016. Vol. 6, № 4, P. 344–354
7. Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neiman V.V. Principles of the Purpose of Immunotherapy // Intern. journal of Medical Science and Health Reseach. 2022. Vol 6, № 01. P. 102–110.

### References

1. Zemskov AM, Revishvili ASh, Chereshev VA, Zemskov VM, Popov VI, Zemskova VA. Problemy klinicheskoy immunologii XXI veka - II. Monografija [Problems of clinical immunology of the XXI century]. Moskva: Izd-vo «Nauchnaja kniga»; 2018. Russian.
2. Luckij MA, Zemskov AM. Okislitel'nyj stress v patogeneze insul'ta i demielinizirujushhh zabolevanij nervnoj sistemy. Monografija [Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and demyelinating diseases of the nervous system]. Voronezh: ООО «Izdatel'stvo Ritm»; 2018. Russian.
3. Petrov RV. Fiziologija immunnoj sistemy: kletochnye i molekuljarno-biologicheskie mehanizmy [Physiology of the immune system: cellular and molecular biological mechanisms]. Special'nyj vypusk zhurnala «Vestnik RFFI». 2017;1:96-119 Russian.
4. Zemskov AM, Esaulenko IJe, Chereshev VA, et al. Pod redakciej Zemskova A.M. Kurs lekcij po klinicheskoy immuno-fiziologii [Course of lectures on clinical immunophysiology: textbook for medical university students, with electronic applications]: uchebnik dlja studentov medicinskih vuzov, s jelektronnymi prilozhenijami. Voronezh: Ritm, 2017. Russian.
5. Zemskov AM, Stepkin JuI, Popov VI, Zemskov VM, Suchkov SV, Mamchik NP, et al. Pod redakciej Zemskova A.M. Jepidemiologija i infekcionnaja immunologija [Epidemiology and infectious immunology] Uchebnik. Izd. Feniks Rostov-na-Donu; 2021. Russian.
6. Zemskov VM Alekseev AA Kozlova MN Immune Diagnostic of Septic Comhlication in Barns. Biol-ogy Bulletin. 2016;6(4):344–54
7. Zemskov VM, Zemskov AM, Neiman VV. Principles of the Purpose of Immunotherapy. Intern. journal of Medical Science and Health Reseach. 2022;6(01):102-10.

### Библиографическая ссылка:

Земскова В.А., Бакулева Н.И., Трубочанина Ю.А., Глаголева А.Б., Земсков А.М., Ширяев О.Ю., Бережнова Т.А., Воронцова З.А., Ширяев Н.О. Метаболическая и иммуномодулирующая терапия в лечении осложненных гнойно-воспалительных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-4/3-1.pdf> (дата обращения: 12.07.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-4-3-1. EDN KJWHJK\*

### Bibliographic reference:

Zemskova VA, Bakuleva NI, Trubchanina YA, Glagoleva AB, Zemskov AM, Shiryaev OY, Berezhnova TA, Vorontsova ZA, Shiryaev NO. Metabolicheskaja i immunomodulirujushhaja terapija v lechenii oslozhnennyh gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij [Metabolic and immunomodulatoric therapy of complicated pyoinflammatory diseases]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 July 12];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-4/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-4-3-1. EDN KJWHJK

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-4/e2023-4.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY