

А.В. КАРАУЛОВ,
С.И. СОКУРЕНКО,
О.В. КАЛЮЖИН,
И.В. ЕВСЕГНЕЕВА.

Московская медицинская
академия им. И.М. СЕЧЕНОВА,
83 КБ МЗ РФ Москва, Россия.

УДК 612.017.1:616-002-08-084

НАПРАВЛЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

В обзоре представлен обширный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о необходимости применения иммуномодулирующих препаратов практически при всех инфекционных и соматических заболеваниях, при которых в подавляющем числе случаев развиваются приобретенные нарушения иммунной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регуляция, иммунные реакции.

DIRECTED REGULATION OF IMMUNE REACTIONS IN PREVENTING AND TREATING HUMAN DISEASES

A.V. KARAULOV, S.I. SOKURENKO, O.V. KALYZHIN, I.V. YEVSEGNEYEVA
Moscow Medical I.M. Sechenov - Academy Klinikal Hospital 83,
Ministry of Public Health of Russian Federation
Moscow, Russia

The review presents an extensive experimental and clinical material confirming the necessity to administer immunomodulating drugs in practically all infectious and somatic diseases which are in most cases characterized by acquired disorders of the immune system.

KEY WORDS: regulation, immune reactions.

Хотя иммунология считается одной из самых исторически молодых фундаментальных медико-биологических наук, зародилась она в глубокой древности. Еще в XI веке до нашей эры, задолго до работ Дженнера по вакцинации, в Китае осуществлялись попытки прививания оспенного материала здоровым людям с целью предотвращения тяжелых форм заболевания. Упоминания о невосприимчивости к эпидемическим заболеваниям, в частности у лиц, уже перенесших эту болезнь, встречаются в памятниках древней письменности у многих народов. Однако лишь в XX веке, особенно в последние 2-3 десятилетия, бурно развивающаяся наука иммунология стала активно внедряться практически во все области медицины. Достижения иммунобиологии и смежных дисциплин свидетельствуют о том, что иммунокомпетентные клетки и их продукты играют ключевую роль во многих жизненно

важных биологических процессах, затрагивающих реакции организма на внедрение разнообразных чужеродных агентов и повреждение тканей, предотвращение опухолевого роста, кроветворение и др. С другой стороны иммунные механизмы лежат в основе возникновения и развития целого ряда патологических состояний. Раскрытие роли иммунной системы в физиологических и патофизиологических процессах создало предпосылки для создания методов лечения и профилактики болезней, основанных на направленной регуляции иммунных реакций.

Методы регуляции иммунных реакций можно разделить на специфические и неспецифические, учитывая, что многие методы и иммунотропные препараты могут оказывать одновременно влияние на звенья и специфического, и неспецифического иммунного ответа.

Методы специфической иммунопрофилактики и иммунотерапии.

Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа в отношении определенного антигена и группы антигенов, а также на нейтрализацию отдельных экзогенных и эндогенных веществ, участвующих в патогенезе заболеваний. К этим методам относятся в первую очередь вакцинация и введение специфических иммуноглобулинов и сывороток. Вакцинация, представляющая собой исторически самую молодую стратегию регуляции иммунитета, продолжает развиваться и играет ключевую роль в профилактике, а в некоторых случаях и в лечении целого ряда инфекционных заболеваний. Относительно недавно созданы вакцины против вирусных гепатитов А (Хаврикс) [42] и В (Энджерикс-В) [21]. Показана высокая эффективность герпетической вакцины в профилактике рецидивирующей герпетической инфекции [1]. Разработаны целый ряд вакцин против гриппа (гриппол, ваксигрипп, флюарикс, инфлювак и др.).

Стимуляцией специфического местного иммунитета в значительной степени обусловлены профилактический и терапевтический эффекты аэрозольного препарата ИРС-19, содержащего антигенные детерминанты наиболее частых возбудителей респираторных инфекций, и имудона в таблетках для рассасывания в полости рта, включающего лизат микроорганизмов-возбудителей инфекций ротовой полости. Хотя последние два препарата существенно стимулируют и неспецифические звенья иммунитета.

На протяжении нескольких десятилетий применяются методы специфической иммунотерапии на основе аллерговакцин для профилактики и лечения аллергических заболеваний. Вероятно, одним из основных механизмов их действия является переключение Th2 иммунного ответа на Th1 тип. Несмотря на целый ряд ограничений и противопоказаний [19], методы специфической гипосенсибилизации продолжают развиваться. Одно из направлений расширения показаний и увеличения эффективности аллерговакцин – это комбинация с другими иммунотропными средствами. В частности, продемонстрирована эффективность гипосенсибилизирующей специфической иммунотерапии в сочетании иммуномодулятором миелопидом при респираторных аллергических заболеваниях [17].

Активная иммунотерапия с помощью вакцин, содержащих убитые опухолевые клетки или их компоненты, используется в лечении и профилактики раковых заболеваний [34]. Для усиления противоопухолевого иммунного ответа разрабатываются вакцины, включающие ксеногенизированные опухолевые клетки или их лизаты. Ксеногенизация подразумевает собой

внедрение в трансформированную клетку чужеродного антигена. С этой целью опухолевые клетки инфицируют вирусами [31] или трансдуцируют специфическими вирусными генами [25] или чужеродными генами главного комплекса гистосовместимости [37].

Создан ряд препаратов на базе специфических нейтрализующих антител для профилактики и лечения гриппа, бешенства, клещевого энцефалита и других инфекционных заболеваний. Показана высокая эффективность цитотекта, содержащего высокий титр антител против цитомегаловируса и других герпесвирусов. Специфические иммуноглобулины применяются не только для ликвидации патогенных микроорганизмов и их токсинов, но и для нейтрализации эндогенных веществ, например, цитокинов, играющих ключевую роль в патогенезе многих заболеваний. Антитела против интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИЛ-6 применяются в лечении некоторых аутоиммунных заболеваний. Антитела, нейтрализующие фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-1, оказались эффективными в гипериммунную фазу септических состояний.

На грани специфической и неспецифической иммунотерапии находятся иммуноглобулины для пассивной заместительной иммунотерапии, такие как октагам, эндоглобулин, сандоглобулин, пентаглобин. Эти иммуноглобулиновые средства оказывают плеiotропные эффекты на иммунную систему и содержат достаточно высокие титры антител ко многим патогенным бактериям и вирусам.

Помимо вакцинации и введения антител в последнее время активно развивается специфическая иммунотерапия с использованием адоптивного переноса Т-клеток. Такой метод получил развитие в лечении и профилактики вирусных заболеваний, вызванных цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн-Барра [38]. Так, адоптивный перенос аутологичных CD8+ лимфоцитов, специфических к вирусу Эпштейн-Барра, пациентам, перенесшим пересадку печени и почек и подлежащим иммуносупрессивной терапии, способствовал предотвращению В-клеточных лимфолифферативных заболеваний, индуцированных вирусом Эпштейн-Барра [28]. Подобные заболевания часто развиваются в посттрансплантационный период в результате применения иммунодепрессантов.

Другой вариант адоптивного переноса специфических Т-лимфоцитов является введение аутологичных инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, которые способны при системном введении распознавать трансформированные клетки в сайтах опухолевого роста и участвовать в их уничтожении [39]. Модификация этих лимфоцитов путем трансфекции генов некоторых регуляторных цитокинов (интерлейкина-2 /ИЛ-2/, фак-

тора некроза опухоли /ФНО/, интерферона-гамма/ ИФН-гамма/) приводило к усилению противоопухолевого эффекта.

Неспецифическая иммунопрофилактика и иммунотерапия.

Неспецифическую иммунотерапию по преимущественной направленности действия можно условно разделить на иммунодепрессивную и иммуностимулирующую.

Исследования, направленные на создание методов иммунодепрессивной терапии, были в значительной степени предопределены проблемами иммунной несовместимости тканей донора и реципиента при трансплантации органов [26]. Старт этим исследованиям дало применение облучения и высоких доз стероидных гормонов у пациентов, подлежащих пересадке почек. При использовании стероидов, одновременно с некоторым улучшением приживаемости пересаженных органов, была выявлена масса побочных эффектов, таких как некроз костей, желудочно-кишечные кровотечения, развитие кушингоида, инфекционные осложнения. К серьезным осложнениям приводило и использование для угнетения иммунитета облучения высокими дозами гамма- и рентгеновских лучей. Сейчас этот метод используется в основном для подготовки реципиентов к пересадке костного мозга. Появление в 60-е годы иммуносупрессанта азатиоприна [24], а в последствии и циклоспорина А [27] создало условия для качественного скачка в развитии методов трансплантации органов. В последнее десятилетие синтезирован целый ряд новых эффективных иммуносупрессантов, таких как FK-506, рапамицин, 15-деоксиспергуалин и другие. В настоящее время область применения иммунодепрессивной терапии выходит далеко за рамки трансплантологии [35]. В частности, продемонстрирована эффективность циклоспорина А и FK-506 в лечении ревматоидного и псориатического артритов, бронхиальной астмы, диабета I типа, болезни Крона, гломерулонефрита, псориаза, различных офтальмологических заболеваний и многих других состояний, в патогенезе которых существенную роль играют аутоиммунные, а также аллергические реакции.

Более разнообразными являются методы иммуностимулирующей терапии. Основное направление в этой области – это использование иммуностимулирующих препаратов. Сразу следует оговориться, что действие большинства иммуностимуляторов амбивалентно и направленность их действия (угнетение или активация иммунных реакций) в значительной степени определяются дозой препарата, кратностью его введения и исходной иммунореактивностью организма. Поэто-

му, несмотря на преобладание в спектре действия стимулирующих свойств, их правильнее рассматривать как иммуномодуляторы.

Имуномодуляторы по происхождению можно условно разделить на эндогенные и экзогенные.

Эндогенные препараты объединяют интерлейкины, лимфокины, монокины, интерфероны, гормоны тимуса и некоторые другие вещества, присутствующие в организме человека и участвующие в регуляции иммунных реакций. Применение этого класса иммуномодуляторов затрагивает достаточно широкий спектр заболеваний. Отечественный рекомбинантный ИЛ-1 – беталейкин – хорошо зарекомендовал себя в лечении больных с хроническими эмпиемами плевры, сепсисом, везикулопростатитами, черепно-мозговыми травмами, переломами трубчатых костей, злокачественными новообразованиями и другими заболеваниями [3]. ИЛ-2 применяется для иммунотерапии опухолей [40]. При этом он используется и для системного ведения в организм раковых больных и для активации *ex vivo* лимфокин-активированных киллеров и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов с последующим адоптивным переносом этих клеток в организм опухоленосителя. Продемонстрирована целесообразность применения ИЛ-10 для лечения гранулематоза Вегенера с целью регуляции избыточной продукции ИЛ-12, гамма-интерферона (ИФН) и ФНО-альфа [32].

Создан целый ряд лекарственных средств на основе ИФН-альфа (реаферон, интрон А, реальдирон, велферон, виферон), ИФН-бета (бетаферон, ферон, фрон) и ИФН-гамма (гаммаферон). Основной областью применения ИФН-альфа и бета являются вирусные заболевания, включая гепатиты, цитомегаловирусную и герпетическую инфекции, и неопластические заболевания (меланома, волосато-клеточный лейкоз, остеосаркома и другие). Ведется поиск оптимальных путей введения препаратов. Так, эффективным дополнением в комплексную терапию рака мочевого пузыря оказалось интравезикальное введение ИФН-альфа [33]. К более длительной системной циркуляции и снижению побочных эффектов привела разработка ректального способа введения комплексного препарата виферон, содержащего ИФН-альфа-2b и витамины Е и С [14]. Изучается возможность применения ИЛ-2 и ИФН-альфа в терапии ВИЧ-инфекции. ИФН-гамма используется в лечении ревматоидного артрита, псориатической артропатии, костных метастазов некоторых опухолей, сепсиса.

Широкий спектр действия – острые и хронические бактериально-вирусные инфекции, расстройства кроветворения и иммуногенеза, онкозаболевания – имеет препарат лейкинферон, включающий комплекс цито-

кинов: ИФН-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-альфа и некоторые другие [13].

К эндогенным иммуномодуляторам относится группа препаратов тимуса: тимостимулин, тимоптин, тактивин и др. В последнее время, наряду с использованием перечисленных выше многокомпонентных препаратов-экстрактов тимуса, большое внимание уделяется иммуномодуляторам, представляющим собой регуляторные пептиды тимуса: тимулин, тимозин a1, b4 и др. [23].

Преимущественно на гуморальный иммунитет оказывают влияние костномозговой препарат миелопид [36] и входящие в его состав миелопептиды [15].

Очевидно, большие перспективы имеет применение аутологичных дендритных клеток для регуляции иммунитета в частности противоопухолевого ответа [22]. При этом модификация дендритных клеток трансдукцией генов некоторых регуляторных цитокинов существенно усиливала их терапевтическую эффективность. Трансдукция в указанные клетки генов, кодирующими специфические опухолевые антигены, или обработка этих клеток опухоль-ассоциированными антигенами и лизатами целых трансформированных клеток превращала это лечение в метод специфической иммунотерапии направленной на отторжение опухоли за счет индукции опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов.

Экзогенные иммуномодуляторы включают препараты природного происхождения и синтетические вещества. К природным экзогенным иммуномодуляторам относятся вещества растительного, вирусного, грибкового происхождения, а также препараты выделенные из простейших и беспозвоночных.

Среди грибковых препаратов выделяется бестатин – вторичный метаболит *Streptomyces olivoreticuli* [41]. Он стимулирует неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям, повышает гуморальный иммунитет, подавляет активность Т-супрессоров, активирует Т-хелперное звено, туморцидную и секреторную функции моноцитов/макрофагов. Бестатин уже нашел широкое клиническое применение в лечении нелимфоидных лейкозов, меланомы, рака пищевода и желудка и других опухолей.

Из съедобного гриба *Lentinus edodes* выделен полисахаридный препарат лентинан, стимулирующий противинфекционный и противоопухолевый иммунитет [20].

Достаточно широко применяются растительные иммуностимуляторы (экстракт алоэ, настойка календулы, бисед и др.).

Наиболее разнообразной и, пожалуй, перспективной среди природных иммуномодуляторов является

группа бактериальных препаратов: продуктов жизнедеятельности бактерий, их структурных компонентов, а также целых бактериальных клеток.

Одним из наиболее изученных и перспективных иммуномодуляторов на базе целых бактериальных клеток является стрептококковый препарат ОК-432, который активно используется в онкологической практике для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа и коррекции нарушений кроветворения и иммуногенеза у больных, получающих химиотерапию [29].

Структурные элементы бактериальных клеток содержит рибомунил. Он включает рибосомы клебсиелл, диплококков, вирусов гриппа, стрептококков, мембранные фракции клебсиеллы пневмонии. Препарат в таблетированной форме и в виде аэрозолей эффективен при рецидивирующих инфекционных заболеваниях дыхательных путей.

Большое внимание уделяется мурамилпептидам – производным пептидогликана группы А клеточной стенки ряда бактерий [6]. Активно внедряется в тактические схемы лечения многих заболеваний отечественный препарат ликолипид, регулирующий функцию практически всех популяций иммунокомпетентных клеток (моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов, естественных киллеров).

Нами синтезированы и подвержены многоступенчатому скринингу иммуномодулирующей активности более 3 десятков оригинальных дериватов мурамилдипептида (МДП), включая а- и b-гликозиды, конъюгаты молекул МДП с полимерными носителями и другие [8]. В результате были обнаружены определенные физико-химические и пространственно-конформационные особенности гликозидных производных МДП, позволяющие им эффективно проникать через биомембраны внутрь клетки и влиять на важные цитоплазматические и мембранные события, ведущие к активации иммунокомпетентных клеток. Выявлено, что для оказания оптимального биологического эффекта на функцию моноцитов/макрофагов и различных популяций лимфоцитов большое значение имеет определенное сочетание в молекуле гидро- и липофильности (амфифильность). Амфифильные дериваты обладали преимуществами в плане проникновения через биомембраны и оказания иммуномодулирующей активности как над более гидрофильными гомологами, так и более липофильными [30]. Кроме того, было показано, что b-гликозиды МДП существенно превышали по активности a-изомеры. Учитывая обнаруженные закономерности, мы синтезировали группу амфифильных b-гликозидов со сходным гидро-липофильным балансом и отличными по химической структуре гликозидными частями и изучили их биологическую активность.

Один из наиболее активных препаратов - б-гептилглицозид-МДП (глимурид) - уже нашел клиническое применение как активный компонент биологически активной добавки "Глимурид", используемой для профилактики и комплексного лечения заболеваний, сопровождающихся вторичной иммунной недостаточностью [7].

Яркими представителями синтетических иммуномодуляторов являются отечественные препараты полиоксидоний и имунофан.

Полиоксидоний, N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина, обладает влиянием преимущественно на фагоцитирующие клетки: нейтрофилы и моноциты/макрофаги [2]. Наличие у препарата детоксицирующих свойств в сочетании с иммуномодулирующим действием обусловило возможность его применения в хирургической практике у больных с гнойно-септическими осложнениями [12].

Основной клеткой мишенью имунофана, синтетического гексапептида, является Т-лимфоциты. Активация пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов под действием имунофана, вероятно, осуществляется альтернативным способом, посредством включения продукции других факторов, контролирующих рост и развитие клеток [16]. Данное обстоятельство имеет исключительно важное значение при иммунокоррекции инфекционных больных с выраженными явлениями воспаления и в онкологической практике. Доказана высокая клиническая эффективность препарата при включении в программу комплексной терапии у ожоговых больных с острой токсемией, хроническом гепатите В, оппортунистических инфекциях, дифтерии, сальмонеллезе, эндогенном увеите, псориазе, посттравматических стрессовых расстройствах.

В широком смысле слова к иммуномодулирующим препаратам можно отнести и нестероидные противовоспалительные препараты, и антигистаминные препараты, и стабилизаторы метаболитов арахидоновой кислоты.

Следует упомянуть о немедикаментозных методах иммунокоррекции и прежде всего об эфферентной терапии: плазмаферезе, гемо- и плазмасорбции, иммуносорбции. Экстракорпоральные воздействия на иммунокомпетентные клетки также включают физические методы (ультразвук, ультрафиолетовое облучение, лазер) и обработку иммуносупрессантами и иммуностимуляторами. Продемонстрирована возможность стимуляции иммунных реакций методами мануальной терапии и акупунктуры. Иммуномодулирующим действием обладает также применение низкочастотных электромагнитных полей нетепловой интенсивности, применение которых особо эффективно при хориоретинальной дистрофии сетчатки [4].

Принципы комбинированной иммунотерапии.

Значимой с точки зрения клинической иммунологии явилась разработка принципов комбинированной иммунокоррекции [5]. Под этим термином понимают последовательное или одновременное назначение нескольких иммунокорректоров. Показания к комбинированному использованию иммуномодуляторов довольно широки: 1) хроническое течение (более 3 месяцев) основного патологического процесса, частые рецидивы, сопутствующие осложнения; 2) выраженный синдром интоксикации; 3) безуспешная иммунокорригирующая терапия монопрепаратом; 4) высокая степень иммунологической недостаточности или комбинированное поражение Т- и В-звеньев иммунитета, разнонаправленные расстройства иммунной системы - стимуляция одних и снижение других показателей; 5) слабость стимулирующего эффекта препаратов или желание снизить их дозировки для уменьшения риска развития побочных действий. Практически, комбинированная иммунотерапия используется в лечении большинства заболеваний, вследствие сложности патогенетических механизмов, приводящих к развитию иммунологической недостаточности.

Оправданным и достаточно эффективным оказывается применение различных иммуномодулирующих препаратов и цитостатиков, гормональных, антибактериальных и других лекарственных средств, обладающих иммуновосстанавливающими свойствами. При сочетанном назначении некоторых иммуноактивных средств и эфферентной терапии удается получить 3 новое качество иммуномодуляции или нивелировать побочные эффекты одного из компонентов [18].

На большом клиническом материале убедительно доказано преимущество комбинированной иммунокоррекции над моноиммуномодулирующей терапией при рецидивирующих воспалительных бронхо-легочных заболеваниях, 3 коллагенозах, гнойной хирургической инфекции, гломеруло- и пиелонефрите, кожно-слизистом кандидозе, патологии печени [5].

Как вариант комбинированной иммунотерапии можно рассматривать применение препаратов, оказывающих одновременно антибактериальный или противовирусный эффект в сочетании со стимуляцией иммунной системы [9]. С позиций восстановления системного иммунитета таковыми препаратами являются цефодизим (модивид) и цефпиром (кейтен). Средством выбора при воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей может являться биопарокс, стимулирующий местный иммунитет и обладающий антибактериальной и противовоспалительной активностью.

Клинический опыт убеждает в возможности значительного расширения показаний для применения целого ряда противовирусных препаратов при смешанных инфекциях, предупреждении вторичных вирусных инфекций, лечении хронических заболеваний [10]. Комплексными исследованиями кафедры клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И.М. Сеченова показано, что целый ряд препаратов обладает одновременно противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Одним из таких препаратов является арбидол, применение которого оказалось эффективным в качестве иммунокорректора как лечения, так и для профилактики обострений хронического бронхита. Целесообразно также пролонгированное назначение арбидола больным хроническим бронхитом после перенесенного гриппа А с целью элиминации из организма вируса гриппа и коррекции иммунодефицитного состояния [11].

Заключение

Представленный в обзоре весьма обширный экспериментальный и клинический материал свидетельствует о необходимости применения иммуномодулирующих препаратов практически при всех инфекционных и соматических заболеваниях, поскольку в подавляющем числе случаев развиваются приобретенные нарушения иммунной системы, осложняющие течение и исход основного процесса. Возможны варианты, когда развивающийся иммунодефицит является причиной возникновения той или иной патологии.

Ежегодно создаются новые препараты и апробируются их сочетания с уже имеющимися в арсенале врача. Привлекают внимание и иммуномодулирующие свойства многих давно применяющихся и, как нам представлялось, неиммунотропных препаратов, влияние которых на иммунную систему не изучалось, но оказалось весьма выраженным. Некоторые из них уже включены в схемы иммунокоррекции, другие находятся на стадии изучения. Возможно, следует провести специальные исследования широко применяющихся в хирургии, неврологии, офтальмологии, гинекологии и т.д. лекарственных препаратов на их способность модифицировать иммунологические реакции.

Следует также отметить, что выбор метода для иммунокоррекции требует установления точного клинико-иммунологического диагноза у конкретного больного, в котором отражены все особенности проявления основного заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии. Конечный результат воздействия на иммунную систему зависит не только от дозы, схемы назначения и фармакологических характеристик лекарственных средств, но и от функционального состояния иммунной системы в момент назначения препаратов и индивидуальных особенностей пациента, которые определяются, наряду с факторами окружающей среды, генетическим статусом организма.

Как бы то ни было, совершенно очевидно, что проблема иммунокоррекции представляется чрезвычайно сложной и еще очень далекой до окончательного разрешения.

Литература

1. Акулич Н.Ф. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999. – № 1. – 131-135.
2. Борисова А.М., Лактионова Л.В., Сетдикова Н.Х. // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – No. 10. – 100-109.
3. Васильев А.А., Симбирцев А.С., Соколова Н.Г. // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1. - № 3-4. – 117.
4. Евсегнеева И.В., Маркаров Г.С., Бургова Н.С. и др. // Тезисы докладов 2-го съезда иммунологов России. -1999.- С.250.
5. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция. - М.: “Наука”, 1994.
6. Калюжин О.В. // Журн. микробиол. - 1998. - № 1. - С. 104-108.
7. Калюжин О.В., Калюжин В.В. // V Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. Тез. докл. - М. - 1998. - С. 370.
8. Калюжин О.В., Шкалев М.В., Калюжина М.И. и др. // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4 (Suppl. 1). – 253.
9. Караулов А.В. // Практикующий врач. - 1995. - № 1. - С. 4 - 5.
10. Караулов А.В. // Практикующий врач. - 1996. - № 5 - 6. - С. 4 - 6.
11. Караулов А.В. // Тезисы докладов II Российского национального конгресса “Человек и лекарство” - М., 1995. - С. 188.
12. Карсонова М.И., Пинегин Б.В., Хайтов Р.М. // Практикующий врач. - 1998. - № 12. - С. 5 - 8.
13. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. и др. // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4 (Suppl. 4) – 246.
14. Малиновская В.В. // Int. J. Immunorehabilitation. – 1988. – No. 10. – 76-85.
15. Михайлова А.А., Стрелков Л.А. // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – No. 10. – 49-53.

16. Покровский В.И., Лебедев В.В., Шелепова Т.М. и др. // Практикующий врач. - 1998. - № 12. - С. 14 - 15.
17. Сидорович И.Г., Тагаурщикова Н.С., Михайлова А.А., Сеславина Л.С. // Medical Market. - 1999. - No. 33 (3). - 17-19.
18. Сокуренок С.И., Федосеев А.Н., Караулов А.В., Фомичев В.И. // 8 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. - 1998. - С. 448.
19. Хайтов Р.М. // Int. J. Immunorehabitation. - 1997. - No. 6. - 88-92.
20. Akiyama Y., Kashima S., Havami T. et al. // Manipulation of host defense mechanism. Eds. Aoki T., Urushizaki I., Tsubura E. - Excerpta Medica. - 1981. - 227-238.
21. Andre F. // Vaccine. - 1990. - Vol. 8 (Suppl.). - 74-78; Just M. & Berger R. // Vaccine. - 1992. - Vol. 10. - No. 6. - 336-367.
22. Bjork P. // Clinical Immunology. - Vol. 92. - No. 2. - 119-127.
23. Cordero O.J., Maurer H.R., Montserrat-Nogueira. // Immunology Today. - 1997. - Vol. 18. - 10-13.
24. Elion G.B., Hitchings G.H. // Handb. Exp. Pharmacol. - 1975. - Vol. 38/2. - 404-425.
25. Fearon E.R., Itaya T., Hunt B., Vogelstein B., Frost P. // Cancer Res. - 1988. - Vol. 38. - 2975-2980.
26. Georgiev V.St. // Immunomodulating drugs. - Edited by V.St. Georgiev, H. Yamaguchi (Annals of the New York Academy of Sciences). - 1993. - Vol. 685. - 1-10.
27. Georgiev V.St. // Med. Res. Rev. - 1991. - Vol. 11. - 81-119.
28. Haque T., Amlot P.L., Helling N. et al. // J. Immunol. - 1998. - Vol. 160. - 6204- 6209.
29. Hoshino T., Uchida A. // Clinical and Experimental studies in immunotherapy. Proc. of an International Symposium held at in 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, Sept. 1983. Eds. Hoshino T., Uchida A. - Amsterdam-Prinston-Geneva-Tokyo: Excerpta Medica. - 1983. - 1-19.
30. Kalyuzhin O.V., Zemlyakov A.E. & Fuchs B.B. // Int. J. Immunopharmacol. - 1996. - Vol. 18. - No. 11. - P. 651-659.
31. Lechner D., Schlag R., Liebrich W., Schirmacher V. // Cancer Immunol. Immunother. - 1990. - Vol.32. - 173-178.
32. Ludviksson B.R., Sneller M.C., Chua K.S. et al. // J. Immunol. - 1998. - Vol. 160. - 3602-3609.
33. Luo Y., Chen X., Downs T. M. et al. // J. Immunol. - 1999. - Vol. 162. - 2399-2405.
34. Pardoll D.M.. // Annu. Rev. Immunol. - 1995. - Vol. 13. - 399-415.
35. Parson W.H., Sigal N.H., Wyuratt M.J. // Immunomodulating drugs. - Edited by V.St.Georgiev, H. Yamaguchi (Annals of the New York Academy of Sciences). - 1993. - Vol. 685. - 22-37.
36. Petrov R.V., Mikhailova A.A., Fonina L.A. // Biopolimers, Peptide Science, Comprehensive Reports and Reviews. - 1997. - Vol. 43. - 199-203.
37. Platz G., Yang Z.-Y., Wu B.-Y. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1993. - Vol. 90. - 4645-4651.
38. Ridell S.R., Greenberg P.D. // Anu. Rev. Immunol. -1995. - Vol. 13. - 545-586.
39. Rosenberg S.A. // Cancer Res. - 1991. - Vol. 51. - 5074-5079.
40. Rosenberg S.A., Mule J.J., Spiess P.J. et al. // J. Exp. Med. - 1985. - Vol. 161. - 1169-1188.
41. Umezawa H. // Drugs Exp. And Clin. Res. - 1984. - Vol. 10. - No. 1. - 519-531.
42. Van Damme P., Thoelen S., Cramm M. et al. // J. Med. Virol. - 1994. - Vol. 44.- 446-451.