

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНСТВО  
ФГБУ «ГНЦ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ» ФМБА РОССИИ**

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель  
Федерального медико-  
биологического агентства



В.В. Уйба

2011 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ПО ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ  
ПОРАЖЕНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

Москва – 2010

## АННОТАЦИЯ

Данное пособие для врачей содержит практические (методические) рекомендации для проведения лекарственной иммунотерапии в составе комплексного лечения больных с лучевыми язвами кожи и прилежащих мягких тканей. Даны обоснование целесообразности иммунотерапии, выбор лекарственных препаратов, критерии оценки эффективности, клинический опыт применения и оптимальные схемы лечения. Пособие предназначено для хирургов, онкологов, иммунологов, врачей других специальностей, занимающихся лечением больных с лучевыми поражениями.

### Составители:

Р.И.Атауллаханов, дмн, профессор, В.В.Пасов, дмн, профессор,  
М.С.Бардычев, дмн, профессор, А.В.Пичугин, кфмн, внс.

## **1. Причины возникновения и особенности лучевых поражений кожи и прилежащих мягких тканей у больных онкологическими заболеваниями**

Одним из основных методов лечения злокачественных опухолей является лучевая терапия. Применение ионизирующего излучения в интервале терапевтических доз часто повреждает окружающие здоровые ткани и может приводить к развитию местных лучевых повреждений, ранних или поздних. Главным свойством лучевых повреждений является подавление репарационных процессов, их вялое течение и малая эффективность терапевтических мероприятий [1–3].

При лучевой терапии первым барьером на пути ионизирующего излучения оказываются кожа и подкожная клетчатка, поэтому повреждение этих тканей отмечается наиболее часто. Процесс возникновения и выраженность клинических проявлений местных лучевых повреждений кожи прямо зависят от величины суммарной очаговой дозы (СОД), режима фракционирования, объема облучаемых тканей, индивидуальной чувствительности и других факторов [1, 2]. Очаговая поглощенная доза кожи непосредственно связана с энергией применяющегося излучения и видом лучевой терапии. В частности, использование ортовольтовой рентгенотерапии при лечении злокачественных заболеваний покровных тканей (рак кожи, меланома и др.) приводит к лучевым повреждениям кожи почти в 50% случаев, а при близкофокусной рентгенотерапии — частота лучевых повреждений значительно больше. При гамма-терапии злокачественных опухолей внутренних органов, в частности, опухолей легких, мочевого пузыря, женских половых органов и других, лучевые повреждения кожи развиваются у 25–30% пациентов [1, 2].

Биологическое действие ионизирующего излучения определяется поглощением энергии излучения живой тканью. В результате такого

взаимодействия в клетках тканей и органов развивается цепь биофизических, биохимических, функциональных и морфологических изменений [2].

Вялое течение и отсутствие реакции на терапевтические воздействия в значительной степени обусловлены нарушением иммунологических механизмов организма. В настоящее время установлено, что в прямой зависимости от величины находится и реакция иммунной системы больных; установлена глубина расстройств, характеризующих состояние клеточного, гуморального и неспецифического звеньев иммунитета [4], в связи с чем в последние годы применяются различные препараты, направленные на иммунокоррекцию, иммунотерапию и иммунореабилитацию.

Различают ранние и поздние лучевые повреждения кожи и подлежащих мягких тканей. К ранним относят лучевые повреждения, развивающиеся в процессе лучевой терапии или в сроки до 3 мес после облучения. Лучевые повреждения, развившиеся позднее 3 мес, относят к поздним. Именно поздние лучевые повреждения отличаются вялостью течения и плохо поддаются консервативным методам лечения.

Лучевые язвы представляют собой длительно незаживающие дефекты мягких тканей. Как правило, они развиваются по прошествии 12 мес. и более после окончания курса лучевой терапии. В патогенезе лучевых язв ведущую роль играет нарушение тканевой микроциркуляции и последующее развитие ишемического некроза облученных тканей. Нарушение репаративных процессов и выраженное хроническое воспаление являются главными причинами длительного отсутствия заживления язвенной поверхности. При этом период экссудации в лучевой язве, в отличие от обычных язв, продолжается многие месяцы. Отторжение некротизированной ткани происходит очень медленно. Вторая фаза заживления — развитие грануляционной ткани с последующей эпителизацией или рубцеванием — выражена слабо и часто продолжается годами.

Характерными жалобами больных с поздними лучевыми язвами кожи

являются непереносимые боли и зуд в области патологического процесса, а также непереносимость многих медикаментозных средств, вследствие развития аллергических реакций. Указанные симптомы в значительной мере обусловлены нарушением различных звеньев иммунной системы. Ранее было установлено [5], что в патогенезе таких проявлений определенную роль играют антитела к аутологичным антигенам кожи и качественное изменение (извращение) иммунологических реакций.

Кроме указанных причин вялого и продолжительного течения язвенного процесса, особую роль играет характер бактериальной флоры, присутствующей на раневой поверхности язвы, и изменение её состава в процессе лечения, что сопровождается повышением чувствительности к проводимой терапии.

Микробная флора поздних лучевых язв представлена широким спектром возбудителей в различных комбинациях и ассоциациях, которые, как правило, малочувствительны к большинству антибиотиков. Исследование качественного (видового) и количественного состава микрофлоры лучевых язв бактериологическими методами позволило установить, что у 2/3 больных в язвах присутствует монокультура стафилококка или его различные ассоциации.

## **2. Апробация новых иммунотерапевтических подходов в комплексном лечении лучевых язв**

Разработчики данных методических рекомендаций провели специальное клиническое исследование, имеющее целью повышение эффективности и сокращение сроков лечения лучевых язв. В основе нового подхода – активация иммунных механизмов для преодоления вялого торпидного течения лучевых язв, повышения скорости и эффективности таких процессов, как иммунная защита от микробного обсеменения язв, клиренс

некротических тканей, регенерация тканевого дефекта и эпителизация.

Исследование проводилось у больных, обратившихся в отделение хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений Медицинского радиологического научного центра РАМН (зав. отделением д.м.н. В.В.Пасов, главный научный сотрудник д.м.н., профессор М.С.Бардычев). В отделении имеется опыт лечения более 500 больных с ранними (острый дерматит I-IV степени, ранняя лучевая язва) и более 2800 больных с поздними лучевыми повреждениями кожи (табл. 1). Дизайн исследования, научное обоснование выбора иммуномодуляторов, разработка схемы применения иммуномодуляторов и анализ полученных результатов исследования выполнены совместно с сотрудниками лаборатории активации иммунитета ФГБУ Государственный научный центр – Институт иммунологии ФМБА РФ (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Р.И.Атауллаханов).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от формы лучевого повреждения кожи и вида лучевой терапии

Форма лучевого повреждения кожи и подлежащих мягких тканей	Всего больных	Вид лучевой терапии		
		БФРТ	ДРТ	ДГТ
Ранние лучевые повреждения	500	220	198	82
Поздние лучевые повреждения:	2850	185	1165	1500
- атрофический дерматит	910	185	670	55
- гипертрофический дерматит	670	-	90	580
- лучевой фиброз кожи	860	-	120	740
- лучевая язва	410	-	285	125
Итого	3350	405	1363	1582
Процент	100,0	12,1	40,7	47,2

БФРТ – близкофокусная рентгено-терапия, ДРТ – дистанционная рентгено-терапия, ДГТ – дистанционная гамма-терапия.

## **2.1. Традиционное лечение лучевых язв кожи**

Опыт лечения больных с лучевыми язвами кожи в отделении хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений Медицинского радиологического научного центра РАМН составляет более 2100 случаев (I группа). Сюда отнесены больные с лучевыми язвами кожи в экссудативно-некротической фазе, у которых применяли традиционную терапию. В качестве местного медикаментозного пособия в отделении традиционно используют противовоспалительные средства (5–10% раствор димексида), 1% раствор перекиси водорода в сочетании с различными абсорбирующими перевязочными материалами, антисептиками, протеолитическими ферментами, гидрофильными мазевыми повязками и мазями энзимного очищения.

Антибиотики назначали с учетом чувствительности к ним микрофлоры язв. Кроме того, в комплексном лечении лучевых язв кожи широко использовали средства, улучшающие микроциркуляцию тканей, и препараты, стимулирующие репарационные процессы (витамины, актовегин, дезагреганты и др.). Во второй фазе раневого процесса предпочтение отдавали мазевым средствам, направленным на стимуляцию репаративных процессов, т.е. стимуляцию развития грануляционной ткани (многокомпонентная эмульсия синтозон, мазь на основе димексида и др.). Продолжительность лечения каждой фазы раневого процесса в среднем составляла 4–6 нед.

### СХЕМА ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ:

- аппликации 5–10% раствора димексида<sup>^</sup> 2 раза в сут в течение 3–4 нед;
- повязки с эмульсией синтозон<sup>^</sup> 1–2 раза в сут в течение 4–6 нед;
- островковая кожная пластика на грануляции лучевой язвы;
- иссечение лучевой язвы с последующей пластикой язвенного дефекта.

Многолетний опыт лечения больных с лучевыми язвами кожи и подлежащих мягких тканей свидетельствует, что традиционная консервативная терапия позволяет добиться полного заживления дефекта мягких тканей только у пациентов с небольшой площадью лучевой язвы.

Если в течение проведения лечебных мероприятий у больных отмечалось очищение язвы от некротических масс и хорошее развитие грануляций, производилась островковая трансплантация кожи на гранулирующую поверхность (пластика по Дэвису) с последующим заживлением язвы. При неэффективности консервативного лечения (длительная I фаза, abortивное развитие грануляционной ткани и последующий склероз грануляций) с учетом общего состояния больных рассматривалась возможность хирургического лечения, заключавшегося в иссечении лучевой язвы в пределах здоровых тканей с одновременной пластикой дефекта. Применение такой тактики лечения позволяет достичь успеха у 77% больных.

## ***2.2. Иммунотерапия лучевых язв с применением иммуномодуляторов «Гепон» и «Иммуномакс»***

Вялое течение процессов репарации и недостаточно активный отклик на традиционное лечение послужили основанием для разработки методов лечения лучевых язв кожи и подлежащих мягких тканей с применением иммуномодулирующих лекарственных средств. Цель включения иммуномодуляторов в комплексное лечение состояла в повышении эффективности лечения и сокращении сроков выздоровления.



## Выбор иммуномодулирующих препаратов для местного и системного лечения лучевых язв мягких тканей

Разработчики данных методических рекомендаций применили два принципиально различающихся способа активации иммунных процессов – местную аппликацию лекарственного препарата, активирующего механизмы иммунной защиты и репарации в язве, а также системное введение лекарственного препарата, повышающего эффективность широкого спектра иммунных реакций не только в области язвы, но и в организме в целом.

Для местного применения был выбран иммуномодулятор Гепон, синтетический тетрадекапептид, один из немногих иммуномодуляторов, разрешенных для местного применения на слизистых и коже. Гепон сочетает в себе ряд активностей, полезных для лечения больных с лучевыми язвами мягких тканей. В частности, препарат активирует ослабленные иммунные реакции, повышает эффективность иммунной защиты от микробов, уменьшает чрезмерно выраженные проявления воспаления, ускоряет рост грануляционной ткани и эпителизацию дефектов. Все перечисленные полезные свойства Гепона позволили с успехом применять этот препарат для лечения трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей [6], а также язв слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки и толстого кишечника [7-9].

Для системной активации иммунных процессов был выбран иммуномодулятор Иммуномакс. Этот препарат представляет собой пептидогликан, действующий на клетки иммунной системы через Toll-like рецептор 4. Иммуномакс активирует дендритные клетки, НК, моноциты и нейтрофильные гранулоциты [10]. Под влиянием препарата значительно усиливаются иммунные реакции против инфекционных антигенов, в частности, продукция антител и генерация антиген-реактивных Т клеток [11-13]. Иммуномакс с успехом применяется для лечения гнойных процессов мягких тканей (абсцесс, флегмона, карбункул), инфицированных ран, а также трофических язв [14].

Описанные выше фармакологические свойства избранных нами иммуномодуляторов послужили серьезным основанием для их апробации в комплексном лечении лучевых язв кожи и подлежащих мягких тканей. Гепон применяли в виде местных орошений и примочек, а Иммуномакс – в виде внутримышечных инъекций.

#### Методика и результаты применения Гепона

Содержимое 1 флакона лекарственного препарата «Гепон 0,002 г» растворяли перед употреблением в 5 мл воды для инъекций или в 5 мл физиологического раствора. Полученный 0,04% раствор Гепона использовали для орошения лучевых язв. Первые 2 недели орошение язвы производили 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. По мере уменьшения воспалительного процесса переходили на режим орошения язвы раствором Гепона 1 раз в сутки.

Объективным критерием эффективности проводимого лечения является определение скорости заживления на основе планиметрических измерений [Попова Л.Н., 1942] по формуле:

$$CЗ=(S-S_t/S\cdot T)\cdot 100, \text{ где:}$$

CЗ — скорость заживления в относительных единицах;

$S_t$  — площадь язв на день измерения;

S — площадь язвы исходная;

T — день измерения.

Измерение раневой поверхности язвы заключалось в переносе ее контура на прозрачную пленку с последующим подсчетом площади дефекта на миллиметровой бумаге. У 810 больных (II группа) с поздними лучевыми язвами различной площади (от 10 см<sup>2</sup> до 150 см<sup>2</sup>) и локализации (конечности, грудная клетка, спина и др.) было проведено комплексное лечение с использованием местных орошений раствором Гепона. Планиметрия

размеров язвы служила критерием объективной оценки динамики заживления и эффективности проводимого лечения.

Кроме размеров язвы, информативным оказалось изучение микрофлоры лучевых язв, ее чувствительности к антибиотикам. До применения Гепона из отделяемого язвы у 67,5% больных был высеян стафилококк или его ассоциации. В 16,3% наблюдений определялись *E. coli*, грамотрицательные ассоциации микробов и кандиды. После 10–15-дневного применения Гепона у 18,9% больных поверхность язвы становилась стерильной, а у 27% больных на ней определялись характерные для нормальной кожи сапрофиты. До начала лечебных манипуляций уровень инфицированности язв соответствовал  $10^7$ – $10^8$  микробных клеток на 1 г ткани, а к концу лечения обсемененность сокращалась до  $10^2$ – $10^3$ , и значительно повышалась чувствительность флоры к антибиотикам. Полученные данные свидетельствуют о несомненной эффективности проведенного местного лечения с использованием Гепона. Эффективность проведенного лечения подтверждают данные табл. 2, основанные на значении индекса заживления, и свидетельствующие о статистически достоверной стимуляции заживления лучевых язв при лечении иммуномодулятором Гепон.

Таблица 2. Скорость заживления лучевых язв в зависимости от метода лечения.

Исследуемая группа	Индекс заживления ( $M \pm m$ )			
	7-е сут	14-е сут	21-е сут	28-е сут
Комплексное традиционное лечение (I группа, n = 2160)	6,2±0,21	5,0±0,37	3,8±0,41	3,4±0,24
Орошения раствором Гепона в комплексном лечении (II группа, n = 810)	4,7±0,2	5,2±0,45	2,7±0,34	1,85±0,14
Уровень достоверности	<0,01	<0,25	<0,05	<0,01

### Клинический пример

*Больной С., 62 года. Лучевая язва средней трети левой голени после гамма-терапии меланомы кожи в суммарной очаговой дозе 60 Гр. Язва размером 10см × 3см, покрытая серозно-гнойным отделяемым. Грануляции отсутствуют. Бактериологическое исследование выявило наличие полиморфной флоры: E. coli, стрептококки, грибы Candida с отсутствием чувствительности к антибиотикам. Проведенное традиционное консервативное лечение в течение 6 нед привело к уменьшению серозно-гнойного отделяемого и появлению нескольких островков грануляций. Через 1 год больной повторно поступил для лечения с теми же жалобами. В комплекс местных медикаментозных средств при повторной госпитализации был включен Гепон в виде 0,04% раствора для орошения язвы. После 3-недельного лечения отмечен рост грануляций, снижение микробной обсемененности язвы и повышение чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Спустя 2 недели больному выполнена островковая трансплантация кожи на грануляции. Пациент выписан с выздоровлением.*

Хороший терапевтический эффект Гепона может определяться благоприятным действием иммуномодулятора на клиренс микробной флоры, снижение обсемененности раневой поверхности, что, в свою очередь, способствует снижению активности воспалительного процесса и его негативных последствий (отек окружающих тканей, нарушение микроциркуляции и т.п.). Кроме того, важное свойство Гепона — его иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в активации выработки секреторного иммуноглобулина, снижении уровня провоспалительных цитокинов, усилении продукции интерферона альфа, снижении адгезивной функции клеток и их апоптоза, подавлении репликации вирусов и повышении резистентности организма к бактериальной флоре.

При оценке эффективности лечения лучевых язв с применением Гепона полезно было определить размер необходимого хирургического вмешательства. Для этого мы определили, какой процент больных оказался в каждой из следующих подгрупп:

- а) выздоровление после консервативного лечения без кожной пластики;
- б) применение островковой кожной пластики на грануляции;
- в) радикальное иссечение лучевых язв с последующей кожной пластикой.

Результаты лечения больных, получавших местные орошения Гепоном (II группа, n = 810), сравнивали с эффективностью терапии традиционными методами, без применения Гепона (I группа, n = 2160). Применение традиционного консервативного лечения, а также различных кожно-пластических операций у больных I группы позволило добиться положительной динамики в 90% случаев. Включение Гепона в комплекс терапевтических мероприятий оказалось эффективным у всех 810 (100%) больных. Причем, преимущества терапии с использованием иммуномодулятора Гепон были очевидны (табл. 3) при всех трех клинических вариантах. В частности, выздоровление после консервативного лечения наступило у 6% больных II группы, по сравнению с 3% больных I группы, которые Гепон не получали. При проведении островковой кожной пластики на грануляции выздоровление наступило у 14% больных II группы в отличие от 10% больных I группы. После радикального иссечения язвы с последующей кожно-пластической операцией выздоровление наступило у 80% больных, получавших Гепон, и у 77% больных, лечившихся без него.

Таким образом, иммуномодулятор Гепон является эффективным медикаментозным средством, которое способствует быстрому купированию воспалительного процесса в поврежденных облучением тканях и ускоряет репарационные процессы в них.

Таблица 3. Сравнительные показатели заживления лучевых язв при использовании гепона и без него

Исследуемые группы	Заживление после консервативного лечения без кожной пластики	Островковая кожная пластика	Кожная пластика расщепленным кожным лоскутом
Применение традиционных медикаментозных средств (I группа)	3,0*	10,0	77,0
Применение иммуномодулятора гепон (II группа)	6,0	14,0	80,0

Примечание: указан процент больных, у которых достигнуто полное заживление лучевой язвы.

## Методика и результаты применения Иммуномакса

С целью повышения эффективности лечения лучевых язв кожи и прилежащих мягких тканей, в комплекс лечебных мероприятий включали внутримышечные инъекции иммуномодулятора Иммуномакс.

Содержимое 1 флакона (200 ЕД) Иммуномакса растворяли перед употреблением в 1 мл воды для инъекций, полученный раствор вводили внутримышечно. Инъекции повторяли через день. Курс лечения состоял из 6 инъекций в течение 10-12 дней.

Эффективность лечения оценивали по результатам планиметрии и бактериологического исследования язв. Установлена высокая эффективность иммуномодулятора Иммуномакс в качестве единственного иммунотерапевтического средства или в сочетании с местными орошениями препаратом Гепон у больных с поздними лучевыми язвами [15].

Иммуномакс оказывал выраженное терапевтическое и иммуномодулирующее действие.

Фактически при совместном применении двух иммуномодуляторов схема лечения подразумевает комбинированную иммунотерапию, состоящую из местного лечения Гепоном и системной стимуляции иммунитета с помощью инъекций Иммуномакса. Такой вариант комбинированной иммунотерапии значительно повышает эффективность лечения больных с лучевыми язвами кожи и подлежащих тканей: значительно снижается инфицированность язв, сокращается фаза экссудации, стимулируются репарационные процессы, сокращаются сроки стационарного лечения.

### СХЕМА КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ:

- орошение лучевой язвы 0,04% раствором Гепона: в первые 10–15 дней — дважды в сутки, в последующие 21–24 дня — один раз в сутки;
- парентеральное введение Иммуномакса по 200 ЕД внутримышечно, через день, всего 6 инъекций.

## Литература

1. Козлова А.В. Возможные последствия повреждений органов и тканей при лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. Радиология. — 1977, (12). — С. 71–75.
2. Rubin Ph., Casarett J. // Clinical radiation pathology. — Philadelphia, 1968. — 237 с.
3. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. // Местные лучевые повреждения. — М. — 1985. — 240 с.
4. Кузьмина Е.Г., Андреев В.Г., Бардычев М.С. Клинико-морфологический анализ ранних и отдаленных последствий действия радиации на численность и функциональное состояние клеток иммунной системы. // Радиационная биология и радиоэкология — 2001. — 41(5) — С. 640–642.
5. Бардычев М.С., Ярилин А.А. Состояние иммунологических реакций у больных поздними лучевыми повреждениями кожи. // Радиация и организм. — Обнинск — 1975. — С. 13–14.
6. Кириенко А.И., Атауллаханов Р.И., Богачев В.Ю., Богданец Л.И., Пичугин А.В., Журавлева О.В.. Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом. // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2007. — том 13. — №1. — С. 76-85.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Чикунова Б.З., Фирсакова В.Ю. Иммуномодулятор Гепон у больных пожилого возраста с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. // Русский медицинский журнал. — 2004. — том 12. — №23[223]. — С. 1349-1352.
8. Звенигородская Л.А., Атауллаханов Р.И., Фирсакова В.Ю., Чикунова Б.З., Результаты применения иммуномодулятора Гепон у больных пожилого возраста с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. // Terra Medica. — 2004. — №4. — С. 20-21.
9. Малахова Н.С., Пичугин А.В., Халиф И.Л., Атауллаханов Р.И. Применение

- иммуномодулятора гепон для лечения неспецифического язвенного колита. // Фарматека. – 2005. — №6. — с.105-108.
10. Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М., Мастернак Т.Б., Малкина Е.Ю., Ульянова Л.И., Стеценко О.Н.. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата иммуномакс. // Иммунология. – 2005. — №2. — С. 111-120.
11. Масалова О.В., Леснова Е.И., Пичугин А.В., Мельникова Т.М., Беликова-Исагулянц М.Г., Уланова Т.И., Бурков А.Н., Атауллаханов Р.И., Куш А.А.. Исследование иммуногенности ковалентных конъюгатов неструктурных белков вируса гепатита С с иммуномаксом. // Иммунология. — 2008. — №6. — С. 338-345.
12. Масалова О.В., Леснова Е.И., Грабовецкий В.В., Смирнова О.А., Уланова Т.И., Бурков А.Н., Иванов А.В., Забережный А.Д., Атауллаханов Р.И., Куш А.А. ДНК-иммунизация плазмидой, содержащей ген белка NS5A вируса гепатита С, индуцирует эффективный клеточный иммунный ответ. // Молекулярная биология. — 2010. — том 44. — № 2. — С. 275–283.
13. Masalova O.V., Lesnova E. I., Pichugin A.V., Melnikova T.M., Grabovetsky V.V., Petrakova N.V., Smirnova O.A., Ivanov A.V., Zaberezhny A.D., Ataulakhanov R.I., Isaguliants M.G., Kushch A.A. The successful immune response against hepatitis C nonstructural protein 5A (NS5A) requires heterologous DNA/protein immunization. // Vaccine. — 2010. — v.28. — pp.1987-1996.
14. Чадаев А.П., Нурписов А.М., Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И. Иммуномодуляторы Иммуномакс и Гепон в комплексном лечении больных острой гнойной хирургической инфекцией. // Русский медицинский журнал. – 2004. — том 12. — №24(224). — С. 1427-1433.
15. Бардычев М.С., Пасов В.В., Курпешева А.К. Эффективность иммуномодулятора «Иммуномакс» в лечении местных лучевых повреждений. // Эндокринология. Дерматология. Иммунология. Аллергология. — 2005 — № 3 — С. 99-102.