

## **Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии и профилактике инфекционных заболеваний**

**С.В.Гурьянова<sup>1, 2</sup>, Р.М.Хаитов<sup>3, 4</sup>**

1 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, 117997, г. Москва, Российская Федерация

2 Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

3 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

4 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

Инфекционные заболевания и их распространение выдвигают требование актуализации иммунопрофилактики и иммунотерапии с целью повышения резервов иммунной системы для формирования адекватной реакции на патоген. Многочисленные исследования клиницистов и представителей фундаментальной науки посвящены поиску эффективного решения этой задачи. Примером успешного использования научных достижений в терапии и профилактике инфекционных заболеваний является применение глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), специфически активирующего NOD2-рецепторы, ответственные за реализацию врожденного и приобретенного иммунитета. В обзоре приведены примеры комплексного применения в отечественной практической медицине препарата Ликопид на основе ГМДП для лечения инфекционных заболеваний. Освещаются основные схемы иммунопрофилактики и иммунотерапии заболеваний бактериальной и вирусной этиологии с помощью мурамилдипептида в разных возрастных группах. Особое внимание уделено возможности использования ГМДП для профилактики вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, глюкозаминилмурамилдипептид, иммунотерапия, иммунопрофилактика, врожденный иммунитет

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Авторы заявляют о равном вкладе в написание статьи.

**Для цитирования:** Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии и профилактике инфекционных заболеваний // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020, Т. 9, № 3. С. 79–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86>

**Статья поступила** 06.08.2020. **Принята в печать** 25.08.2020.

## Glucosaminyl muramyl dipeptide in treatment and prevention of infectious diseases

Guryanova S.V.<sup>1,2</sup>, Khaitov R.M.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

Infectious diseases and their spread make a challenge to actualize immunoprophylaxis and immunotherapy in order to increase the reserves of the immune system in forming an adequate response to the pathogen. Numerous studies by clinicians and fundamental scientists are devoted to finding an effective solution to this problem. An example of the successful use of these advances in the treatment and prevention of infectious diseases is the use of glucosaminyl muramyl dipeptide (GMDP), which specifically activates NOD2-receptors, responsible for the realization of innate and acquired immunity. The review provides examples of the complex use in practical medicine of the drug Licopid based on GMDP for the treatment of infectious diseases. The main schemes of immunoprophylaxis and immunotherapy of diseases of bacterial and viral etiology with the help of muramyl dipeptide of different age groups are highlighted. Particular attention is paid to the possibility of using GMDP for specific prophylaxis of viral infections.

**Keywords:** infectious diseases, glucosaminylmuramyl dipeptide, immunotherapy, immunoprophylaxis, innate immunity

**Funding.** The study has no sponsor support.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interests.

**Contribution.** The authors declare equal contributions to the writing of the article.

**For citation:** Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment and prevention of infectious diseases.

Infectious diseases. News, Opinions, Training 2020; 9 (3): 79–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86>

**Received** 06.08.2020. **Accepted** 25.08.2020

Несмотря на значительные успехи современной медицины, инфекционные заболевания по-прежнему остаются глобальной проблемой, для решения которой требуется пересмотреть существующие подходы иммунотерапии и иммунопрофилактики. На разработку и внедрение новых противовирусных лекарственных средств, антибиотиков и вакцин требуется значительное время, поэтому актуальной становится разработка способов неспецифической активации иммунной системы организма. В норме иммунная система в состоянии справиться с умеренным количеством возбудителей инфекций [1], однако перенесенные заболевания, химиопрепараты, неблагоприятные условия внешней среды и стрессовые воздействия ослабляют иммунитет, лишают человека естественной защиты. Восстановить иммунную систему, мобилизовать организм для адекватного противодействия внедрившимся патогенам – одна из задач иммунопрофилактики [2]. При этом наиболее эффективным является использование агонистов рецепторов врожденного иммунитета, в частности мурамилпептидов, поддерживающих иммунный гомеостаз человека с момента его рождения.

Мурамилпептиды впервые были идентифицированы в 1970-е гг. как минимальные фрагменты клеточных стенок микобактерий, ответственные за проявление биологической

активности вакцины БЦЖ [3] и полного адъюванта Фрейнда [4]. Вакцина БЦЖ создана на основе ослабленного штамма микобактерии бычьего типа *Mycobacterium bovis*, выведенного Кальметом и Гереном в 1913 г. и до сих пор используемого для профилактики туберкулеза. В течение многих десятилетий применения вакцины БЦЖ было замечено существенное уменьшение среди вакцинированных не только количества заболеваний туберкулезом, но и острыми респираторными заболеваниями вирусной этиологии [5], включая респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус гриппа А и простого герпеса типа 2 (HSV2) [6, 7]. Оказалось, что минимальный компонент вакцины БЦЖ, ответственный за проявление ее активности – мурамилдипептид (МДП), является фрагментом клеточной стенки не только *M. bovis*, но и всех известных бактерий, как грамположительных, так и грамотрицательных [8]. Было установлено, что МДП активизирует врожденный иммунитет через NOD2-рецепторы [9]; более того, именно активация NOD2-рецептора при вакцинации БЦЖ имеет определяющее значение при формировании иммунитета к туберкулезу и является связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом [10]. В экспериментальных моделях продемонстрировано стимулирование мурамилпептидом неспецифической устойчивости к бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной инфекциям [11]. При этом комбинированные с МДП схемы лечения увеличивали эффективность антиинфекционной терапии, уменьшая лекарственную нагрузку и сокращая сроки лечения. Несмотря на большое количество исследований, высокая пирогенная активность МДП, связанная как с прямым действием на центральную нервную систему, так и с индукцией выработки эндогенных пирогенов, послужила препятствием для его клинического использования и основанием для поиска структурных аналогов, лишенных нежелательных побочных эффектов.

В России с 1970 г. ведутся исследования по изучению производного МДП — глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП). ГМДП, как и МДП, является фрагментом клеточных стенок всех известных бактерий и в норме присутствует в организме человека в результате ферментативного расщепления комменсальной микрофлоры [12]. ГМДП активирует NOD2-рецепторы [13], так же как и МДП, но имеет ряд преимуществ, в частности отсутствие пирогенного эффекта, более высокую иммуноадъювантную активность [14, 15], что и послужило основанием для разработки лекарственного средства на его основе – препарата Ликопид.

## **Использование глюкозаминилмурамилдипептида в терапии инфекционных заболеваний у взрослых**

### **Применение препарата Ликопид для профилактики острых респираторных инфекций в виде монотерапии**

Масштабное исследование влияния ГМДП на снижение сезонной заболеваемости работников коксохимического производства было предпринято в Нижнем Тагиле [16]. В клиническое исследование были включены 150 человек, имевших в предшествующий

период более 4 эпизодов заболеваний верхних дыхательных путей в год. В 1-ю группу входили 100 человек, которые во время ремиссии 3 раза в день в течение 10 дней получали ГМДП 1 мг. 50 человек 2-й группы принимали плацебо. Лабораторные исследования, проводившиеся до начала исследования и через 12 дней после, показали достоверные изменения иммунологических показателей только в группе, принимавшей ГМДП: фагоцитарный индекс, соотношение субпопуляций лимфоцитов и уровень иммуноглобулинов приблизились к уровню здоровых людей. При этом в течение всего периода наблюдения, составившего 12 мес, у большинства участников, профилактически употреблявших ГМДП, не зарегистрировано ни одного случая острой респираторной инфекции (ОРИ) (табл. 1).

**Таблица 1.** Количество эпизодов острой респираторной инфекции через 1 год после использования Ликопида в виде монопрепарата

Группы наблюдения	Количество эпизодов острой респираторной инфекции в год		
	3	1–2	отсутствие случаев заболеваний
Основная (n=100), %	6	31	63
Плацебо (n=50), %	64	28	8

Особенности клинико-иммунологического действия ГМДП при заболеваниях ЛОР-органов исследовали на 60 пациентах в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России [17]. Средний возраст пациентов составил 31,2 года (15–46 лет). Диагноз «хронический синусит» (ХС) был верифицирован у 20 пациентов, «хронический тонзиллит» (ХТ) – у 40 пациентов (токсико-аллергическая форма – у 16 и у 14 пациентов – простая форма ХТ). Сравнение клинико-иммунологических показателей проводили в 2 группах: исследования и практически здоровых доноров. 10 из 40 пациентов с ХТ были 2-й группой сравнения, в которой не проводили иммунотерапию ГМДП, а лечение ограничивалось промыванием лакун миндалин в течение 21 дня 1% раствором диоксида. Остальные 50 пациентов на протяжении 10 дней 2 раза в сутки получали по 2 мг ГМДП в качестве монотерапии. Клинико-лабораторные исследования проводили до начала исследования и через 5 дней после приема ГМДП. Анализ влияния ГМДП на общее состояние пациентов проводили в конце периода наблюдения – через 12 мес. Улучшение отметили 91% человек, из них у 31% в 2 раза снизилась частота развития ОРИ. В течение всего периода наблюдения у этих пациентов не зарегистрировано ни одного случая ангины, отмечено исчезновение казеозных пробок, а также гиперемии и отежности небных дужек. В группе сравнения у 10 пациентов с ХТ, не получавших монотерапию ГМДП, состояние не изменилось. Исследователи отметили, что использование ГМДП у 3 пациентов, перенесших оперативное вмешательство на гайморовых пазухах, способствовало двукратному ускорению заживления раневых поверхностей. Результаты лабораторного исследования пациентов с ХТ при монотерапии ГМДП показали улучшение основных показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Профилактическое сублингвальное применение ГМДП в дозе 1 мг приводило к элиминации условно-патогенной микрофлоры, уменьшению представленности в составе микробиоты *Clostridium* spp., *Porphyromonas gingivalis* и *Candida albicans*, а также нормализации микробиоценоза ротовой полости [18].

### **Применение глюкозаминилмурамилдипептида в составе комплексной терапии**

Среди патологии верхних дыхательных путей воспалительные заболевания носа и придаточных пазух занимают ведущее место. Переходу болезни в хронический процесс способствует иммунная недостаточность, отражением которой является снижение значений основных иммунологических показателей, а также уровня субстанции P, являющейся медиатором болевого раздражения и воспалительного процесса. Исследование влияния ГМДП в составе комплексной терапии 148 пациентов (возраста от 16 до 78 лет) с риносинуситом без болевого симптома выявило достоверное улучшение по клиническим признакам и лабораторным показателям. Назначение амоксициллина+клавуланата внутрь, Ликопида по 2 мг 3 раза/сут в течение 10 дней сублингвально, мометазона фуората, ксилометазолина местно (в полость носа) привело к увеличению функциональной активности фагоцитов, повышению синтеза специфических антител, усилению пролиферации Т- и В-лимфоцитов, нормализации цитокинового баланса и уровня субстанции P [19].

Эффективность и безопасность препарата Ликопид в лечении туберкулеза подтверждена многочисленными исследованиями. Первые клинические испытания прошли в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России [20]. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 66 человек в возрасте от 21 года до 60 лет с вновь выявленными (за 6 мес до включения у 83% пациентов) распространенными формами туберкулеза легких. Пациенты получали ГМДП по 1 таблетке Ликопида (10 мг) или 1 таблетку плацебо 1 раз в сутки в течение 10 дней в составе этиотропной химиотерапии (изониазид с рифампицином, пиразиномидом, стрептомицином и этамбутолом, антибиотики широкого спектра действия).

У принимавших Ликопид пациентов через 3 мес этиотропной терапии прекращение бактериовыделения составило 80% в сравнении с 66,5% – в группе принимавших плацебо. У основной группы больных частота закрытия полостей распада также была достоверно больше (40%), чем в группе плацебо (13,5%) (табл. 2). Было выявлено более быстрое исчезновение симптомов интоксикации (через 2–3 нед), уменьшение отхождения количества гнойной мокроты (на 5–7-й день лечения) у получавших ГМДП. У больных из группы плацебо исчезновение симптомов интоксикации произошло через 6–8 нед, а уменьшение отхождения количества гнойной мокроты на 22–25-й день лечения.

Клинический эффект от назначения ГМДП на фоне этиотропной терапии сопровождался улучшением параметров иммунного статуса. В основной группе отмечено достоверно значимое увеличение фагоцитарного индекса нейтрофилов ( $p < 0,05$ ) и

моноцитов ( $p < 0,01$ ), что указывало на возросшую поглотительную активность фагоцитов, повышение их внутриклеточной бактерицидности ( $p < 0,1$ ). В группе плацебо активность фагоцитарного звена не изменилась. Кроме того, у пациентов этой группы отмечено снижение абсолютного содержания клеток CD4+ ( $p < 0,05$ ) и CD8+ ( $p < 0,1$ ), тогда как в основной группе наблюдали тенденцию к увеличению их количества.

Сходные данные были получены при назначении препарата Ликопид у 32 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [21].

**Таблица 2.** Клиническая эффективность назначения глюкозаминилмурамилдипептида в группах через 3 мес этиотропной терапии туберкулеза

Признаки болезни	Наблюдаемые группы	
	сравнения (плацебо)	основная (Ликопид)
Прекращение бактериовыделения, %	66,5	80
Закрытие полостей распада, %	13,5	40
Значительное рассасывание инфильтрации легочной ткани, %	40	74

Анализ течения изолированного плеврита туберкулезной этиологии и сочетанной формы туберкулеза легких с туберкулезным плевритом у 52 больных, которым назначали препарат Ликопид на фоне комплексной противотуберкулезной химиотерапии, выявил более эффективное купирование клинических, рентгенологических, ультразвуковых и лабораторных признаков туберкулезного воспаления по сравнению с 52 больными с той же патологией в группе контроля [22].

Ликопид назначали по 10 мг 1 раз в сутки в течение 6–7 дней, с 1–2 повторениями курса через 14 дней. Прекращение экссудации в плевральную полость при сочетанной форме произошло у 90,6% больных, принимавших Ликопид, и у 63,3% – в группе сравнения. При изолированном туберкулезном плеврите прекращение экссудации в плевральную полость наблюдалось у 95,0% пациентов, принимавших Ликопид, и у 77,3% в группе сравнения.

Целесообразность включения ГМДП в комплексную терапию не только туберкулеза, но, в частности, и урогенитального хламидиоза обоснована многолетним опытом наблюдения 107 женщин в возрасте от 16 до 45 лет с подтвержденным серологическими методами диагнозом хламидийной инфекции (в виде моноинфекции) с предшествующими неэффективными курсами антибактериальной терапии [23]. У подавляющего количества пациенток (80,4%) определяли нарушения фагоцитарного звена иммунитета, у части (34,6%) женщин иммунологические дисфункции отмечали в Т-клеточном звене: тенденция к снижению общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса. В этой группе пациенток применяли Ликопид в дозировке 1 мг сублингвально 2 раза в день в течение 10 дней в комплексе с антибактериальными препаратами. Через 3 мес после завершения курса лечения проводили окончательную оценку эффективности такой схемы терапии методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. В группе больных, получавших комбинированную схему терапии (антибактериальные препараты и Ликопид) эффективность клинического и

этиологического излечения составила 93,3% против 71,9% в группе сравнения, в которой у 28,1% женщин в указанные сроки лечения и наблюдения продолжал обнаруживаться возбудитель.

В рандомизированном исследовании, проведенном И.Б. Мелковой [24], включавшем 137 больных хламидиозом (103 женщины и 34 мужчины), 80,3% имели сочетание хламидийного конъюнктивита и урогенитального хламидиоза. Назначение системного препарата Ликопид в комплексной терапии инфекции, вызванной *Chlamidia trachomatis*, повышало клиническую эффективность лечения, способствовало регрессу клинических проявлений в достоверно более короткие сроки, восстановлению нормальной реактивности слизистой урогенитального тракта, конъюнктивы и элиминации возбудителя у 100% пациентов. По результатам исследования был сделан вывод о том, что «Ликопид стимулирует защитные механизмы системного иммунитета и потенцирует действие антибиотиков в элиминации возбудителя при сочетании хламидийного конъюнктивита и генитального хламидиоза, при этом достоверно сокращаются темпы регрессии клинических признаков хламидийной инфекции, восстанавливаются нормальная реактивность и секреторный иммунитет слизистой конъюнктивы глаза и урогенитального тракта» [24].

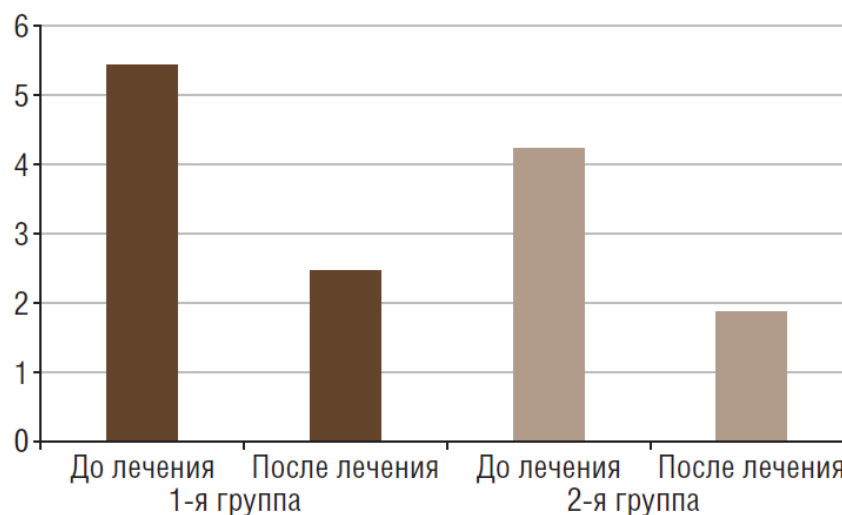
Использование ГМДП в дополнение к этиотропной терапии метронидазолом хронического трихомониаза способствовало троекратному увеличению эффективности терапии, причем *Trichomonas vaginalis* у этих пациентов не выявляли в течение всего периода наблюдения и наблюдали восстановление уровня IgG, количества В- и Т-лимфоцитов [25].

## **Использование глюкозаминилмурамилдипептида в педиатрической практике**

### **Применение препарата Ликопид в виде монотерапии**

Препарат Ликопид на протяжении нескольких десятилетий успешно используется в педиатрической практике у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей.

В исследовании А.В. Кирюхина и соавт. препарат Ликопид назначали часто и длительно болеющим детям из закрытых детских коллективов Владимирской области [26]. 214 детей с частыми заболеваниями респираторного тракта (>4 раз в год) в фазе ремиссии получали курс препарата Ликопид в различной дозе в зависимости от возраста: 156 детей в возрасте от 1,5 до 6 лет – по 1 мг/сут в течение 10 дней (1-я группа), 58 детей в возрасте от 7 до 12 лет – по 2 мг/сут в течение 10 дней (2-я группа). Наблюдение в течение 1 года выявило снижение частоты случаев развития ОРИ в 2,24 раза в группе младших детей и в 2,34 раза – в группе старших детей по сравнению с практически неизменными средневзвешенными показателями заболеваемости и обращаемости детей в лечебно-профилактические учреждения Ленинского района г. Владимира, не получавших Ликопид в исследуемый период (см. рисунок).



**Количество эпизодов острой респираторной инфекции в младшей (1-я группа) и старшей (2-я группа) группах детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей через 12 мес после лечения препаратом Ликопид**

Применение Ликопида в дозе 1 мг у 340 детей в возрасте от 2 до 10 лет с рецидивирующим бронхитом (>3 раз в год) и частыми ОРИ (5–6 раз в год), с неотягощенным аллергологическим анамнезом снижало частоту рецидивов инфекций дыхательных путей. Детям младшего возраста (от 2 до 6 лет) Ликопид назначали натошак по 1 мг 1 раз в день в течение 10 дней каждого месяца (перерыв между приемами составлял 20 дней) в течение 6 мес. Детям старшей возрастной группы (от 7 до 10 лет) Ликопид назначали в первые 10 дней первого месяца по 1 мг 2 раза в день, затем в течение 10 дней каждого из 5 последующих месяцев по 1 мг 1 раз в день. За время наблюдения в течение 2 лет половина наблюдавшихся детей не имели эпизодов заболеваний в 1-й год после терапии, у 10% положительный эффект сохранялся в течение 2-го года наблюдения [27].

В другом клиническом исследовании, включавшем 120 детей, из которых 64 проживали в экологически благоприятном районе (1-я группа), 56 – в экологически неблагоприятном (2-я группа), достоверно показано ( $p < 0,05$ ) снижение в катамнезе частоты случаев ОРИ как в 1-й (на 60%), так и во 2-й группе (на 52%) при назначении в течение 10 дней препарата Ликопид по 1 мг/сут. Установлено, что после приема препарата Ликопид у детей с экологически индуцированным иммунодефицитом повышается процент и абсолютное число CD3+-клеток, происходит рост активированных Т-лимфоцитов, увеличение CD2+-лимфоцитов ( $r=0,68$ ) и достоверное снижение CD8+ клеток до уровня здоровых детей. Иммуномодулирующее действие Ликопида выражалось также активацией поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов [28].

Для сравнения 2 схем применения препарата Ликопид у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей было сформировано 3 группы детей (по 30 детей в основных группах и 30 в группе сравнения) в возрасте от 2 до 15 лет с частотой ОРИ



более 6 эпизодов в год и не менее 4 за последние полгода, с длительностью заболевания не менее 30 дней, не получавших иммуномодулирующей терапии в последние 6 мес [29]. Назначение препарата Ликопид 30 детям вне обострения в стандартных возрастных дозировках (по 1 мг/сут курсом 10 дней; схема № 1) привело к снижению заболеваемости у 60% детей: у 10% детей, получавших Ликопид, достигнута хорошая эффективность (снижение числа эпизодов ОРИ более 50%) и у 50% – удовлетворительная эффективность, снижение числа эпизодов ОРИ на 25–50% в течение последующих 6 мес после окончания курса иммуномодулирующей терапии. Клиническая эффективность сопровождалась улучшением иммунологических показателей, особенно у детей с изначально сниженным количеством CD4+-клеток (14 из 30 детей в группе) – повышение относительного и абсолютного количества CD4+-клеток, иммунорегуляторный индекс, показатель индуцированной хемилюминесценции, IgA, IgG ( $p < 0,05$ ). Клинико-иммунологический эффект при такой схеме приема препарата сохранялся в течение 3 мес

При увеличении кратности курсов назначения препарата Ликопид (схема № 2) по 1 мг/сут каждые первые 10 дней месяца в течение 3 мес снижение числа эпизодов респираторных инфекций отмечено у 27 (90%) из 30 пациентов. В том числе у 15 больных был отмечен удовлетворительный эффект (снижение эпизодов ОРИ на 25–50%), а у 12 – хороший (снижение эпизодов ОРИ более чем в 2 раза). Со стороны иммунологических показателей в группе отмечено повышение уровня IgG, увеличение иммунорегуляторного индекса, спонтанной и индуцированной хемилюминесценции ( $p < 0,05$ ). Сохранение позитивной динамики иммунологических и клинических показателей в течение 6 мес позволило рекомендовать именно эту схему приема Ликопида, а не короткую ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ) [29]. Профилактический прием иммуномодуляторов 548 детьми младшего школьного возраста показал, что использование ГМДП в дозе 1 мг двукратно сокращало количество инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей в течение года, а также приводило к коррекции уровней фактора некроза опухоли, IgG и Т-хелперов [30].

Таким образом, профилактический прием ГМДП часто и длительно болеющими детьми способствует достоверному снижению эпизодов ОРИ, в том числе у проживающих в экологически неблагоприятных условиях.

### **Применение препарата Ликопид в составе комплексной терапии инфекционных заболеваний**

Возросшее число инфекционных заболеваний среди детского населения, быстрое прогрессирование и хронизация процесса с развитием вторичных иммунодефицитных состояний обуславливают необходимость использования иммуностропного лекарственного средства в составе комплексной терапии.

Включение ГМДП в схемы лечения герпес-вирусных инфекций сокращает сроки терапии, предотвращает осложнения, снижает заболеваемость ОРИ. Назначение детям в возрасте от 2 до 14 лет, перенесшим Эпштейна–Барр вирусный (EBV) инфекционный

моноклеоз и находящимся в раннем периоде реконвалесценции (3–6 нед. от начала заболевания), только препарата Ликопид по 1 мг/сут в течение 10 дней (17 детей) или в сочетании с Вифероном (14 детей) привело к уменьшению гипертрофии миндалин у 38,5% больных (против 15,4% в группе контроля), нормализации носового дыхания у 46,2% (23,1% в контрольной группе), купированию астеновегетативного синдрома у 76,9% пациентов (сохранялся у 100% пациентов из контрольной группы). Указанные изменения сопровождались достоверным снижением количества атипичных моноклеаров в крови с  $9,1 \pm 1,2$  до  $1,0 \pm 0,5\%$  (с  $9,6 \pm 2,4$  до  $5,4 \pm 2\%$  в контроле). При исследовании микробиоценоза слизистой ротоглотки персистенция патогенной микрофлоры у больных, получавших Ликопид, имела место в 7% случаев. У больных из группы контроля персистенцию патогенной микрофлоры наблюдали в 44% случаев, из них в 18% случаев документированы бактериальные ангины [31]. При наблюдении в течение 1 года за больными, получавшими Ликопид в периоде ранней реконвалесценции, интеркуррентные заболевания регистрировали в 3 раза реже, чем в группе сравнения.

Клиническая эффективность применения ГМДП также доказана в двойном слепом рандомизированном исследовании у 30 детей в возрасте от 2 мес до 3 лет с гепатитом, ассоциированным с цитомегаловирусом (CMV), получавших традиционную противовирусную, инфузионную и посиндромную терапию. Назначение препарата Ликопид в схему этиотропной терапии CMV-гепатита привело к сокращению длительности обострения заболевания, укорочению срока противовирусной терапии, снижению необходимости использования стероидных препаратов, переливаний свежезамороженной плазмы [32].

Необходимо отметить, что ГМДП эффективен не только при лечении инфекционных заболеваний, он успешно применяется в иммунотерапии и иммунопрофилактике [33–35], корригирует вызванные химиотерапией цитопении [36, 37], а также повышает эффективность антиишемической и антигипертензивной терапии, улучшая функции эндотелия и показатели липидного профиля в комплексной терапии пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [38].

Таким образом, доказанная эффективность, известный механизм действия и высокий профиль безопасности делают лекарственное средство Ликопид препаратом выбора для иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционных заболеваний. Он хорошо переносится детьми и взрослыми. Ликопид более 25 лет используется в качестве иммуномодулятора для борьбы с бактериальными и вирусными инфекциями.

## **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Гурьянова Светлана Владимировна (Svetlana V. Guryanova)\*** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела УНЦ ИБХ РАН, доцент кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация  
E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)  
<http://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

---

\* Автор для корреспонденции.

**Хаитов Рахим Мусаевич (Rakhim M. Khaitov)** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: rkhaitev@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>

## Литература

1. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 416 с.
2. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность //Иммунология. 2020. Т. 41, № 2. С. 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106
3. Yamamura Y., Onoue K., Azuma I. Biology of the mycobacterioses. Chemical and immunological studies on peptides and polysaccharides from tubercle bacilli // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1968. Vol. 154, N 1.P. 88–97.
4. Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives //Biochem. Biophys Res. Commun. 1974. Vol. 59, N 4. P. 1317–1325.
5. Shann F. The non-specific effects of vaccines // Arch. Dis. Child. 2010. Vol. 95. P. 662–667.
6. Stensballe L.G., Nante E., Jensen I. P., Kofoed P.E. et al. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study // Vaccine. 2005. Vol. 23. P. 1251–1257.
7. Wardhana, Datau E.A., Sultana A., Mandang V.V., Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly // Acta Med. Indones. 2011. Vol. 43. P. 185–190.
8. Ogawa C., Liu Yuen-Joyce, Kobayashi K.S. Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant in immunological disorders and cancer therapy // Curr. Bioact. Compd. 2011. Vol. 7, N 3. P. 180–197. DOI: 10.2174/157340711796817913
9. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamailard M. et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278, N 11. P. 8869–8872. DOI: 10.1074/jbc.C200651200
10. Behr M.A., Divangahi M. Freund’s Adjuvant, NOD2 and Mycobacteria // Curr. Opin. Microbiol. 2015. Vol. 23. P. 126–132. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.015
11. O’Reilly T., Zak O. Enhancement of the effectiveness of antimicrobial therapy by muramyl peptide immunomodulators // Clin. Infect. Dis. 1992. Vol. 14, N 5. P. 1100–1109. DOI:10.1093/clinids/14.5.1100
12. Pinegin B.V., Kulakov A.V., Makarov E.A., Ledger P.W. et al. The occurrence of natural antibodies to minimal component of bacterial cell wall (N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide) in sera from healthy humans // Immunol. Lett. 1995. Vol. 47, N 1-2. P. 33–37. DOI: 10.1016/0165-2478(95)00079-k
13. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminy N-acetylmuramyl peptides // Vaccine. 2007. Vol. 25.P. 4515–4520.
14. Tsujimoto M., Kinoshita F., Okunaga T., Kotani S. et al. Higher immunoadjuvant activities of N-acetyl-beta-D-glucosaminyl-(1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine in comparison with N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine // Microbiol. Immunol. 1979. Vol. 23, N 9. P. 933–936.

15. Мещерякова Е.А., Гурьянова С.В., Макаров Е.А., Андропова Т.М. и др. Структурно-функциональное исследование глюкозаминилмурамоилпептидов. Влияние химической модификации N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамоилдипептида на его иммуномодулирующие свойства *in vivo* и *in vitro* // Биоорганическая химия. 1991. Т. 17, № 9. С. 1157–1165.
16. Серкова Н.А., Серков И.Л., Кулаков А.В. Использование нового отечественного иммуномодулятора Ликопида для снижения сезонной заболеваемости // Иммунология. 2000. № 3. С. 62–63.
17. Филатова С.В., Симонова А.В., Артемьев М.Е., Голубева Н.М. Особенности клинико-иммунологического действия Ликопида при некоторых хронических заболеваниях ЛОР-органов // Иммунология. 2001. № 2. С. 37–42.
18. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., Лежава Н.Л. и др. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости // Иммунология. 2019. Т. 40, № 6. С. 34–40. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16005
19. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 5. С. 423–430. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-423-430
20. Свистунова А.С., Аршинова С.С., Климова С.В., Симонова А.В. и др. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора ликопида при туберкулезе легких // Иммунология. 2000. № 5. С. 59–62.
21. Сухов В.М., Гнездилова Е.В. Опыт применения офлоксацина, ликопида и психологическая коррекция у больных хроническим туберкулезом легких // Пульмонология. 2002. № 4. С. 9–12.
22. Савельева М.В. Эффективность использования иммунокоррекции ликопидом в комплексном лечении больных туберкулезным плевритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1999.
23. Чернецова Л.Ф., Болтович А.В., Зорина Л.И., Субач Е.Б. Ликопид и циклоферон в комплексном лечении хламидийной генитальной инфекции у женщин // Тюменский медицинский журнал. 2001. № 4. С. 11–12.
24. Мелкова И.Б. Системная иммунотерапия ликопидом и локальная суперлимфом в комплексном лечении хламидиоза: автореф. канд. ... мед. наук. Челябинск, 2005.
25. Апчел А.В., Иванов А.М. Иммунотерапия хронического трихомониаза у мужчин // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. № 4. С. 82–86.
26. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом // Российский педиатрический журнал. 2001. № 5. С. 27–29.
27. Баранова И.Д., Снимщикова И.А. Эффективность бактериальных иммуномодуляторов у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта // Здоровоохранение. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии / под ред. проф. Снимщиковой И.А., проф. Юдиной С.М. Орел, 2004; Т. 2. С. 21–25.
28. Бахметьев Б.А., Кеворков Н.Н., Токмакова О.Г., Езова Е.А. Применение ликопида в комплексной посимптомной иммунокоррекции у детей из экологически неблагоприятных районов // Аллергология и иммунология. 2000. Т. 1, № 2. С. 33–35.
29. Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения Ликопида у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей // Иммунология. 2000. № 2. С. 48–50.

30. Майоров Р.В., Черешнева М.В., Верзилин С.Д., Черешнев В.А. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 3. С. 255–262.

31. Иванова В.В., Иванова М.В., Левина А.С., Закина А.А. и др. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. № 1. С. 1–8.

32. Соболева Н.Г., Шаповалова Т.И., Осипова И.Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей // Педиатрия. 2008. № 2. С. 100–103.

33. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств // Иммунология. 2020. Т. 41, № 2. С. 107–113. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113

34. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) // Иммунология. 2020. Т. 41, № 2. С. 174–183.

35. Абрамшвили Ю.Г., Колесникова Н.В., Борисова О.Ю., Гурьянова С.В. Оптимизация низкомолекулярным биорегулятором бактериального происхождения терапии кондиломатоза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24, № 2. С. 163–167. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-163-167

36. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Гурьянова С.В. Цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1 // Вопросы вирусологии. 2017. Т. 62, № 4. С. 174–178. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-174-178>

37. Парфентева И.В., Медведева И.В., Чесноков Е.В., Соколов С.Л. и др. Возможности лечения интерферон-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом С // Уральский медицинский журнал. 2012. № 9. С. 138–141.

38. Гайсина Э.Ш., Дударев М.В., Чуйкова Н.Н. Клиническая эффективность отечественного иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопид) в комплексной терапии пожилых больных стабильной стенокардией // Практическая медицина. 2011. № 4. С. 80–85.

## References

1. Khaitov R.M., Garib F.Yu. Immunology. Atlas. Moscow: GEOTARMedia. 2016. 416 p. (in Russian)

2. Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. Immunologiya [Immunology]. 2020; 41 (2): 101–6. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106 (in Russian)

3. Yamamura Y., Onoue K., Azuma I. Biology of the mycobacterioses. Chemical and immunological studies on peptides and polysaccharides from tubercle bacilli. Ann N Y Acad Sci. 1968; 154 (1): 88–97.

4. Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. Biochem Biophys Res Commun. 1974; 59 (4): 1317–25.

5. Shann, F. The non-specific effects of vaccines. Arch. Dis. Child. 2010; 95: 662–7.

6. Stensballe L.G., Nante E., Jensen I.P., Kofoed P.E., Poulsen A., Jensen H., et al. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study. Vaccine. 2005; 23: 1251–7.

7. Wardhana, Datau E.A., Sultana A., Mandang V.V., Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med. Indones.* 2011; 43: 185–90.
8. Ogawa C., Liu Yuen-Joyce, Kobayashi K.S. Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant in immunological disorders and cancer therapy. *Curr Bioact Compd.* 2011; 7 (3): 180–97. DOI: 10.2174/157340711796817913
9. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem.* 2003; 278 (11): 8869–72. DOI: 10.1074/jbc.C200651200
10. Behr M.A., Divangahi M., Adjuvant F. NOD2 and Mycobacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2015; 23: 126–32. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.015
11. O'Reilly T., Zak O. Enhancement of the effectiveness of antimicrobial therapy by muramyl peptide immunomodulators. *Clin Infect Dis.* 1992; 14 (5): 1100–9. DOI: 10.1093/clinids/14.5.1100
12. Pinegin B.V., Kulakov A.V., Makarov E.A., Ledger P.W., Khaitov R.M. The occurrence of natural antibodies to minimal component of bacterial cell wall (N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide) in sera from healthy humans. *Immunol Lett.* 1995; 47 (1-2): 33–7. DOI: 10.1016/0165-2478(95)00079-k
13. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminy N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine.* 2007; 25: 4515–20.
14. Tsujimoto M., Kinoshita F., Okunaga T., Kotani S., Kusumoto S., Yamamoto K., et al. Higher immunoadjuvant activities of N-acetyl-beta-Dglucosaminyl-(1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine in comparison with N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine. *MicrobiolImmunol.* 1979; 23 (9): 933–6.
15. Meshcheryakova E.A., Guryanova S.V., Makarov E.A., Andronova T.M., Ivanov V.T. Structure-function investigation of glucosamuramyl peptides. Influence of chemical modification of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide (GMDP) on its immunomodulatory properties in vivo and in vitro. *Bioorganicheskaya Khimiya [Bioorganic Chemistry]*. 1991; 17: 1157–65. (in Russian)
16. Serkova N.A., Serkov I.L., Kulakov A.V. The use of a new domestic immunocommodator Likopid to reduce seasonal incidence. *Immunologiya [Immunology]*. 2000; (3): 62–3. (in Russian)
17. Filatova C.V., Simonova A.V., Artemyev M.E., Golubeva N.M. Features of the clinical and immunological effects of Likopid in some chronic diseases of ENT organs. *Immunologiya [Immunology]*. 2001; (2): 37–42. (in Russian)
18. Guryanova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. The effect of muramyl peptide on the microbial composition of the microflora of the oral cavity. *Immunologiya [Immunology]*. 2019; 40 (6): 34–40. DOI: 10.24411 / 0206-4952-2019-16005 (in Russian)
19. Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients. *Medical Immunology (Russia). [Meditsinskaya Immunologiya]*. 2015; 17 (5): 423–30. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-423-430 (in Russian)
20. Svistunova A.S., Arshinova S.S., Klimova Ye.G., Simonova A.V., Mazurov D.V., Golubeva N.M., et al. Clinical and immunological efficiency of immunomodulator licopide in pulmonary tuberculosis. *Immunologiya [Immunology]*. 2000; (5): 59–62. (in Russian)

21. Sukhov V.M., Gnezdilova E.V. The experience of using ofloxacin, lycopid and psychological correction in patients with chronic pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya* [Russian Pulmonology]. 2002; 4: 9–12. (in Russian)
22. Savelyeva M.V. The effectiveness of the use of immunocorrection of lycopid in the complex treatment of patients with tuberculous pleurisy: Abstract. Diss. Sciences. St. Petersburg. 1999: 24 p. (in Russian)
23. Chernetsova L.F., Boltovich A.V., Zorina L.I., Subach E.B. Lycopid and cycloferon in the complex treatment of chlamydial genital infections in women. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal* [Tyumen Medical Journal]. 2001; (4): 11–2. (in Russian)
24. Melkova I.B. Systemic immunotherapy with lycopid and local superlymph in the complex treatment of chlamydia: Abstract of Diss. Chelyabinsk, 2005: 25 p. (in Russian)
25. Apchel A.V., Ivanov A.M. Immunotherapy of chronic trichomoniasis in men. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010; (4): 82–6. (in Russian)
26. Kiryukhin A.V., Parfenova N.A., Maksimova T.A. Optimization of treatment for children who are often ill for a long time: immunocorrection with Lycopid. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2001; (5): 27–9. (in Russian)
27. Baranova I.D., Sredshchikova I.A. The effectiveness of bacterial immunomodulators in children with chronic diseases of the respiratory tract. *Health. Actual issues of immunology and allergology*. Edited by I.A. Snizhshchikov, S.M. Yudin. Orel, 2004; 2: 21–5. (in Russian)
28. Bakhmetyev B.A., Kevorkov N.N., Tokmakova O.G., Ezova E.A. The use of lycopid in complex asymptomatic immunocorrection in children from ecologically unfavorable areas. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology]. 2000; 1 (2): 33–5. (in Russian)
29. Chuvirov D.G., Yartsev M.N. Clinical and immunological efficacy of Lycopid in children with repeated upper respiratory tract infections. *Immunologiya* [Immunology]. 2000; (2): 48–50. (in Russian)
30. Mayorov R.V., Cheresheva M.V., Verzilin S.D., Chereshev V.A. The effectiveness of the use of immunocorrective drugs for the prevention of respiratory infections and their complications in frequently ill children of primary school age. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2013; 15 (3): 255–62. (in Russian)
31. Ivanova V.V., Ivanova M.V., Levina A.S., Zakina A.A., Tikhomirova O.V., Zheleznikova G.F., et al. Current principles in the treatment and diagnosis of perinatal herpesvirus infections. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2008; (1): 1–8. (in Russian)
32. Soboleva N.G., Shapovalova T.I., Osipova I.G. The results of a doubleblind randomized study of the clinical efficacy of lycopid in the complex treatment of cytomegalovirus hepatitis in children. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2008; 87 (2): 100–3. (in Russian)
33. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya* [Immunology]. 2020; 41 (2): 107–13. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113 (in Russian)
34. Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide – GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya* [Immunology]. 2020; 41 (2): 174–83. (in Russian)
35. Abramashvili Yu.G., Kolesnikova N.V., Borisova O.Yu., Guryanova S.V. Low molecular weight bioregulator of bacterial origin in condylomatosis therapy optimization. *Vestnik Rossiyskogo universiteta*

druzhby narodov. Seriya: Meditsina [RUDN Journal of Medicine]. 2020; 4 (2): 163–7.

DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-163-167

36. Manapova E.R., Fazylov V.Kh., Guryanova S.V. Cytopenias and their correction during antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with genotype 1. Voprosy virusologii [Problems of Virology]. 2017; 62 (4): 174–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-174-178> (in Russian)

37. Parfenteva I.V., Medvedeva I.V., Chesnokov E.V., Sokolov S.L., Sharapova L.P., Sharapova K.O., et al. Treatment options for interferon-induced neutropenia in patients with chronic hepatitis C. Ural' skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal]. 2012; (9): 138–41. (in Russian)

38. Gaysina E.Sh., Dudarev M.V., Chuikova N.N. Clinical effectiveness of the domestic immunomodulator glucosamylmuramyl dipeptide (Likopid) in the complex treatment of elderly patients with stable angina pectoris. Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]. 2011; (4): 80–5. (in Russian)