

УДК:616.9:612.017:616-018:616-084

Обзор

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-72-78>

Адъювантная активность глюкозаминилмурамилдипептида и перспективы его использования для лечения и профилактики инфекционных болезней

А.В. Филиппенко, И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, А.А. Труфанова

Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Анна Владимировна Филиппенко, filippenko_av@antiplague.ru

Аннотация. Целью обзора являлся анализ литературных данных по влиянию глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) на факторы врождённого и адаптивного иммунитета при лечении и профилактики различных инфекционных болезней. В задачи обзора входило изучение исследований, проведённых за последние 20 лет и касающихся использования ГМДП для лечения и профилактики инфекционных заболеваний различной этиологии. Поиск литературы осуществлялся в базах данных «РИНЦ», «eLibrary», «MedLine». В качестве поисковых слов были задействованы «мурамилдипептид», «механизм действия мурамилдипептида», «глюкозаминилмурамилдипептид для лечения инфекционных болезней», «глюкозаминилмурамилдипептид для профилактики инфекционных болезней», «глюкозаминилмурамилдипептид как адъювант». ГМДП является активатором врождённого и приобретённого иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, а также оказывает адъювантный эффект в развитии поствакцинального иммунного ответа, что определяет перспективность его дальнейшего использования для совершенствования схем лечения и специфической профилактики различных инфекционных болезней.

Ключевые слова: обзор, глюкозаминилмурамилдипептид, адъювант, иммуномодулятор, лечение и профилактика инфекций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А. Адъювантная активность глюкозаминилмурамилдипептида и перспективы его использования для лечения и профилактики инфекционных болезней. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):72-78. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-72-78.

Adjuvant activity of glucosaminylmuramyl dipeptide and prospects of its use for the treatment and prevention of infectious diseases

A.V. Filippenko, I.A. Ivanova, N.D. Omelchenko, A.A. Trufanova

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Anna V. Filippenko, filippenko_av@antiplague.ru

Abstract. The purpose of the review was to analyze the literature data on the effect of glucosaminylmuramyl dipeptide on factors of innate and adaptive immunity in the treatment and prevention of various infectious diseases. The purpose of the review was to examine studies conducted over the past 20 years concerning the use of GMDP for the treatment and prevention of infectious diseases of various etiologies. The literature was searched using databases such as RSCI, eLibrary, MedLine. The following search words were used: muramyl dipeptide, muramyl dipeptide mechanism of action, glucosaminylmuramyl dipeptide for the treatment of infectious diseases, glucosaminylmuramyl dipeptide for the prevention of infectious diseases, glucosaminylmuramyl dipeptide as an adjuvant. GMDP is an activator of innate and acquired immunity, strengthens the body's protection against viral, bacterial and fungal infections, and also has an adjuvant effect in the development of a post-vaccination immune response, which determines the prospects for its further use to improve treatment regimens and specific prevention of various infectious diseases.

Keywords: review, glucosaminylmuramyl dipeptide, adjuvant, immunomodulator, treatment and prevention of infections

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Filippenko A.V., Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Trufanova A.A. Adjuvant activity of glucosaminylmuramyl dipeptide and prospects of its use for the treatment and prevention of infectious diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):72-78. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-72-78.

Введение

На сегодняшний день в клинической практике для лечения и профилактики многих инфекционных и неинфекционных болезней используется достаточно большое количество иммуномодулирующих препаратов. Наиболее перспективными являются адъюванты, которые при совместном введении с ослабленными или убитыми антигенами способны повышать иммунный ответ макроорганизма, но при этом быть слабо реактогенными [1]. В ходе многочисленных исследований наиболее эффективными и безопасными иммуномодуляторами и адъювантами показали себя вещества природного происхождения, полученные с применением методов химического синтеза. Перспективным классом синтетических иммуномодуляторов являются мурамилдипептид (МДП) и его производные, в том числе глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Преимущество данных препаратов заключается в достаточно подробно изученном химическом составе и строении молекулы вещества, легко воспроизводимой структуре и отсутствии вредных и нежелательных примесей [2].

Для написания данного обзора было проанализировано около 100 литературных источников, касающихся применения мурамилдипептидов, из баз данных РИНЦ, eLibrary, MedLine за последние 20 лет. В обзоре цитируются 52 наиболее значимые работы, охватывающие изучение использования ГМДП в основном в профилактических целях при инфекционных заболеваниях, а также по адъювантному действию препарата. В обзор не вошли работы по применению ГМДП в других различных областях медицины, а также использование в качестве адъюванта иностранных аналогов ГМДП, таких как мурабутид, ромуртид, 6-О-(тетрадецилгексадеканоил)-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглютамин.

История открытия препарата

МДП был выделен из микобактерий туберкулеза французскими учеными в 1974 г. Данное соединение, состоящее из одной молекулы сахара и двух аминокислот, является компонентом пептидогликана клеточной стенки бактерий и обладает иммуногенной и адъювантной активностью [3].

В это же время из бактерии *Lactobacillus bulgaricus* под руководством профессора В.Т. Ивановой и доктора Т.М. Андроновой был получен МДП, в отличие от зарубежного соединения содержащий вторую молекулу сахара N-ацетилглюкозамина. Это соединение, получившее название ГМДП, продемонстрировало не только более высокую адъювантную активность, но и способность стимулировать неспецифическую резистентность организма к бактериальным и вирусным инфекциям, являясь при этом нетоксичным и слабо пирогенным веществом. Советскими учеными был разработан химический способ получения высокоочищенного ГМДП со стандартными характеристиками в промышленных масштабах и, что особенно важно, с предсказуемой биоактивностью. Впоследствии этот препарат успешно прошел клинические испытания в ведущих медицинских учреждениях России, Австралии и Великобритании и получил государственную регистрацию [4].

За разработку и создание биотехнологического производства нового иммунокорректирующего лекарственного

препарата сотрудники Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ) и Института иммунологии ФМБА России в 1996 г. были удостоены государственной премии в области науки и техники. В настоящее время ГМДП широко применяется в России, в республиках Беларусь, Грузия, Казахстан, Молдова, Армения, Азербайджан, Кыргызстан, Узбекистан, а также в Монголии [3]. Накоплен большой опыт применения данного препарата, доказаны его эффективность и безопасность для лечения и профилактики различных инфекционных, аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваний, а также при вторичных иммунодефицитах [4].

ГМДП рекомендован для профилактики ОРВИ и других инфекционных болезней, повышения эффективности антибактериальных и противовирусных препаратов, общей сопротивляемости организма к патогенам, снижения проявления хронических заболеваний в период их обострения, а также как адъювант в лицензированных и новых экспериментальных вакцинных препаратах. При этом ГМДП является высокоочищенным, нетоксичным, неканцерогенным [5], немутагенным препаратом, имеет простую и удобную лекарственную форму, что позволяет использовать его во всех возрастных группах, в том числе и у детей с рождения [6, 7].

За всё время, прошедшее с открытия данного препарата, были зафиксированы редкие случаи таких побочных эффектов, как повышение температуры тела (до субфебрильных значений), диарея, в единичных случаях регистрировали миалгии и артралгии. Следует отметить, что все наблюдаемые нежелательные реакции были указаны в инструкции по применению ГМДП [8].

Механизм действия мурамилдипептида

ГМДП является синтетическим аналогом МДП, минимального компонента пептидогликана клеточных стенок как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, способного вызывать иммунный ответ в организме животных. МДП обладает всеми необходимыми свойствами патоген-ассоциированных молекулярных структур, что выражается в стимуляции факторов врождённого иммунитета и способности формировать защиту от различных чужеродных агентов [7, 9]. Нормальная микрофлора кишечника служит постоянным источником МДП, таким образом способствуя поддержанию иммунной системы в активном состоянии и постоянной готовности к защите от чужеродных воздействий. Фрагменты пептидогликана высвобождаются из клеточной стенки бактерий, всасываются в тонком кишечнике и оказывают влияние на иммунный и воспалительный ответ как в ЖКТ, так и других органах. В результате взаимодействия МДП с резидентными антигенпрезентирующими клетками образуются активированные антигенпредставляющие клетки, оказывающие гомеостатическое действие и способствующие пролиферации регуляторных CD4-лимфоцитов, которые не вызывают воспаления. Таким образом, в норме в организме человека существует постоянная стимуляция иммунной системы МДП из кишечника [10].

Биологическая активность МДП осуществляется за счёт специфического взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, который

экспрессируется в цитоплазме фагоцитов — моноцитов, нейтрофилов, дендритных и эпителиальных клеток [3, 11–12]. Однако, кроме NOD2, были выявлены и другие цитозольные рецепторы врождённого иммунитета: YB1 [13], Pept2 и Phl1 [14], связывание МДП с которыми приводило к пролиферации и дифференцировке клеток и их ответе на стрессовые воздействия.

NOD2-рецептор является представителем семейства цитозольных белков (NLR), компонентов врождённой иммунной системы, относящихся к так называемым образ-распознающим рецепторам. В состав NOD2 входят три домена: С-концевой участок отвечает за распознавание лиганда (МДП), центральный домен нуклеотидсвязывающей олигомеризации и N-терминальный домен (активации и рекрутирования каспазы) передаёт информацию сигнальным молекулам и факторам транскрипции в ядре [15, 16]. Доказано, что активация NOD2-рецептора является ключевым моментом для запуска адаптивного иммунитета к бактериальным, вирусным, паразитарным инфекциям, способствует формированию адекватного и продолжительного иммунного ответа [17]. Бактерии поглощаются фагоцитирующими клетками, под действием ферментов происходит расщепление бактериальной стенки и таким образом МДП высвобождается внутрь клетки. Он связывается с лигандсвязывающим доменом белка NOD2, передаёт сигнал из эффекторного домена и запускает каскад реакций. Активированный рецептор NOD2 олигомеризуется, образует инфламмасому и взаимодействует с протеин 2 киназой, затем сигнал посредством реакций фосфорилирования и убиквитинизации поступает на транскрипционный ядерный фактор NF-κB (nuclear factor κB), что индуцирует экспрессию большого количества генов, в частности генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (НО-синтазы и циклооксигеназы), молекул главного комплекса гистосовместимости и т.д. Всё это приводит к синтезу клеткой широкого спектра цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, INF-γ, колониестимулирующих факторов (КСФ). Конечным результатом активации является воспалительная реакция организма, опосредованная синтезом провоспалительных цитокинов и хемокинов клетками системы врождённого иммунитета. Синтез IL-1 и TNF-α под действием МДП усиливает антимикробную функцию нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, повышает цитотоксическую активность фагоцитов, NK-клеток и Т-киллеров, индукция синтеза КСФ активирует лейкопоэз [7, 18–21].

Для МДП характерен запуск сразу двух путей активации NF-κB (классического и альтернативного), что способствует инициации как врождённого, так и адаптивного иммунитета [22]. Не менее важным является способность МДП взаимодействовать с NOD2-рецепторами эпителиальных клеток, индуцируя синтез IL-6, хемокина CXCL-8 и антимикробного пептида β-дефенина, а также повышая в эпителиальных клетках продукцию активных форм кислорода, тем самым способствуя защите слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов [23]. Следует отметить, что МДП активирует не только сигнальный путь NF-κB, но и MAPK (mitogen-activated protein kinase) и интерфероновый (IFN) пути, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных

цитокинов, индукции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [7, 23].

Влияние препарата на факторы врождённого и адаптивного иммунитета при различных инфекционных заболеваниях

Показано, что ГМДП, являясь синтетическим аналогом МДП, вызывает в периферической крови обследованных увеличение общего количества дендритных клеток (ДК) и статистически значимое повышение экспрессии хемокина CCR7, ответственного за миграцию ДК во вторичные лимфоидные органы [24]. ГМДП увеличивает экспрессию HLA-DR-антигенов, за счёт чего улучшается распознавание антигенов возбудителей, а также продукцию провоспалительных медиаторов, цитокинов и их растворимых и мембранно-ассоциированных рецепторов [25]. Он действует на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, стимулируя в них активность лизосомальных ферментов, образование активных форм кислорода, поглощательные и цитотоксические свойства в отношении вирусинфицированных и опухолевых клеток [7, 25–31]. Применение ГМДП приводит к повышению уровня внутриклеточных дефензинов в нейтрофилах периферической крови [32], усилению их фагоцитарной, а также бактерицидной и метаболической активности [33–34].

Препарат не только стимулирует бактерицидную и цитотоксическую активности нейтрофилов и макрофагов, но и усиливает функциональную активность эффекторов адаптивного иммунного ответа у больных, инфицированных возбудителями разной этиологии.

У пациентов, в схему лечения которых входит ГМДП, наблюдается восстановление параметров иммунного статуса [28]: увеличение числа CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ лимфоцитов [26, 27, 31, 33, 35, 36–38], а также CD19⁺ лимфоцитов [29, 39]. Во время лечения под влиянием ГМДП возрастает концентрация провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, а также противовоспалительного цитокина IL-4 [29].

Кроме стимуляции клеточного звена иммунитета у больных вирусными и бактериальными инфекциями отмечено увеличение продукции сывороточного IgG [26], а также секреторного IgA в ротовой полости [27, 40].

Таким образом, ГМДП запускает механизмы врождённого иммунного ответа, клеточного и гуморального иммунитета, эффективно активируя все звенья антибактериальной и противовирусной защиты организма [25] что позволяет широко использовать этот препарат в схемах лечения и профилактики различных инфекционных болезней. Несмотря на полученные в период клинических испытаний данные о неэффективности применения ГМДП при профилактике гриппа у пожилых лиц [41], в настоящее время доказано наличие иммуностимулирующей и противовирусной активности этого препарата в отношении гриппозной [35] и других вирусных инфекций у детей и взрослых [24, 26–28, 38–39, 42, 43]. Показана целесообразность включения иммуномодулирующего препарата ГМДП в схему лечения больных бактериальными инфекциями [29–33, 36, 40, 44], в том числе туберкулеза у взрослых и детей [37], а также в составе комплексной терапии пневмоний, инфекций органов мочевыводящей системы у новорождённых и недоношенных детей [7].

Получены положительные результаты при проведении экспериментов по изучению возможности использования этого иммуномодулятора в схемах лечения кишечных [34] и особо опасных инфекций [45].

Перспективы использования ГМДП в качестве адъюванта

Помимо использования ГМДП для терапии различных заболеваний, отмечена также и высокая адъювантная активность этого препарата. Адъювантное действие ГМДП обусловлено его возможностью повышать активность нейтрофилов, ДК, макрофагов, увеличивать на поверхности этих клеток экспрессию рецепторов для хемоаттаксиса, адгезии и поглощения антигенов, стимулировать процессинг и презентацию антигенов, входящих в состав вакцинного препарата, усиливая таким образом антителопродукцию, антилеопосредованную цитотоксичность и другие реакции клеточного иммунитета [6]. Доказана эффективность сочетанного действия ГМДП, ряда других иммуномодуляторов и специфических вакцин против арбовирусных инфекций [46-47]. Выявлена способность ГМДП усиливать гуморальный и клеточный иммунный ответы к корпускулярным и растворимым антигенам. Наличие выраженного стимулирующего эффекта при использовании ГМДП как адъюванта было показано в доклинических исследо-

ваниях экспериментальной ВИЧ-вакцины, содержащей рекомбинантный антиген gp120 [6].

О целесообразности введения ГМДП в схему экстренной и специфической профилактики особо опасных инфекций свидетельствуют положительные результаты, полученные отечественными учеными при совершенствовании вакцин против сибиреязвенной инфекции [45], бруцеллеза [48], а также холеры [49-50]. Применение ГМДП в качестве адъюванта свидетельствует о перспективности его использования для повышения эффективности специфической профилактики этих инфекций.

Заключение

Таким образом, всё вышеперечисленное свидетельствует об эффективности применения ГМДП для лечения и профилактики различных инфекционных болезней, в том числе и особо опасных. Способность ГМДП активировать механизмы врожденного, приобретенного клеточного и гуморального иммунитета, стимулировать как антибактериальную, так и противовирусную защиту организма открывает новые перспективы в использовании его для совершенствования схем лечения и профилактики различных заболеваний, а также применения этого препарата в качестве адъюванта с лицензированными и экспериментальными вакцинами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kitaura H, Ishida M, Kimura K, Sugisawa H, Kishikawa A, et al. Role of Muramyl Dipeptide in Lipopolysaccharide-Mediated Biological Activity and Osteoclast Activity. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2018;2018:8047610. <https://doi.org/10.1155/2018/8047610>
2. Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009;87(4):140-149. Kozlov I.G., Timakov M.A. Immunotherapy: yesterday, today, tomorrow. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;87(4):140-149. (In Russ.) eLIBRARY ID: 12858377 EDN: KVJWRP
3. Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020;41(2):101-106. Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya*. 2020;41(2):101-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106>
4. Guryanova SV, Khaitov RM. Strategies for Using Muramyl Peptides - Modulators of Innate Immunity of Bacterial Origin - in Medicine. *Front Immunol*. 2021;12:607178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.607178>
5. Gudyrev OS, Andronova TM, Nesterova EI. The results of the study of the carcinogenic properties of glucosaminylmuramyl dipeptide GMDP in chronic experiments in mice and rats. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(4):97-106. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.32191>
6. Половинкина В.С., Марков Е.Ю. Иммуноадъювантные свойства мурамилдипептида. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012;83(1):149-153. Polovinkina V.S., Markov E.Y. Structure and adjuvant activity immune properties of muramyl dipeptide. *BULLETIN OF THE All-Russian Scientific Research CENTER OF THE Russian Academy OF Sciences*. 2012;83(1):149-153. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17902836 EDN: PBTYWD
7. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Соединения на основе мурамилпептидов в современной медицине: фокус на глюкозаминилмурамилдипептид. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):122-127. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Muramyl dipeptide - based compounds in current medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(12):122-127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000471>
8. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Андропова Т.М., Гурьянова С.В., Шилова Н.В., Козлов И.Г. Безопасность применения препарата «Ликопид®» по мнению врачей различных специальностей. *Пермский медицинский журнал (сетевое издание "Perm medical journal")*. 2019;36(2):81-92. Krashennnikov A.E., Matveev A.V., Andronova T.M., Guryanova S.V., Shilova N.V., Kozlov I.G. Safety of using the preparation "Licopid" in opinion of experts in various specialties. *Perm Medical Journal*. 2019;36(2):81-92. <https://doi.org/10.17816/pmj36281-92>
9. Абдулгусенова К.А., Алиева М.У., Врубель М.Е., Гусейнов А.К., Струговщик Ю.С. Клиническая фармакология ликопида. *Успехи современного естествознания*. 2014;11-3:126-127. Abdulguseynova K.A., Alieva M.U., Vruble M.E., Huseynov A.K., Strugovschik Y.S. Clinical pharmacology of lycopen. The successes of modern natural science. 2014;11-3:126-127. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22373762 EDN: SVPSVB
10. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский Совет*. 2019;(11):100-107. Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V., Gorelova E.A., Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Mucosal immune system

- of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(11):100-107. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107>
11. Mukherjee T, Hovingh ES, Foerster EG, Abdel-Nour M, Philpott DJ, Girardin SE. NOD1 and NOD2 in inflammation, immunity and disease. *Arch Biochem Biophys*. 2019;670:69-81.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.12.022>
 12. Tsukidate T, Hespen CW, Hang HC. Small molecule modulators of immune pattern recognition receptors. *RSC Chem Biol*. 2023;4(12):1014-1036.
<https://doi.org/10.1039/d3cb00096f>
 13. Laman AG, Lathe R, Shepelyakovskaya AO, Gartseva A, Brovko FA, et al. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun*. 2016;22(8):666-673.
<https://doi.org/10.1177/1753425916668982>
 14. Hu Y, Song F, Jiang H, Nuñez G, Smith DE. SLC15A2 and SLC15A4 Mediate the Transport of Bacterially Derived Di/Tripeptides To Enhance the Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Dependent Immune Response in Mouse Bone Marrow-Derived Macrophages. *J Immunol*. 2018;201(2):652-662.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800210>
 15. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, Antignac A, Jéhanho M, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science*. 2003;300(5625):1584-1587.
<https://doi.org/10.1126/science.1084677>
 16. Viala JA, Sansonetti P, Philpott DJ. Nods and 'intracellular' innate immunity. *C R Biol*. 2004;327(6):551-555.
<https://doi.org/10.1016/j.crvi.2004.02.010>
 17. Mulder WJM, Ochando J, Joosten LAB, Fayad ZA, Netea MG. Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(7):553-566.
<https://doi.org/10.1038/s41573-019-0025-4>
 18. Petnicki-Ocwieja T, Hrnčir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(37):15813-15818.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0907722106>
 19. Geddes K, Magalhães JG, Girardin SE. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(6):465-479.
<https://doi.org/10.1038/nrd2783>
 20. Sirard JC, Vignal C, Dessein R, Chamaillard M. Nod-like receptors: cytosolic watchdogs for immunity against pathogens. *PLoS Pathog*. 2007;3(12):e152.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030152>
 21. Irazoki O, Hernandez SB, Cava F. Peptidoglycan Muropeptides: Release, Perception, and Functions as Signaling Molecules. *Front Microbiol*. 2019;10:500.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00500>
 22. Мещерякова Е.А., Андропова Т.М., Иванов В.Т. Сигнальные клеточные пути и белковые взаимодействия, индуцированные мурамоилпептидами (обзорная статья). *Биоорганическая химия*. 2010;36(5):1-15.
Meshcheryakova E.A., Andronova T.M., Ivanov V.T. Protein interaction network and signaling pathways activated by muramyl peptides. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2010;36(5):535-549.
<https://doi.org/10.1134/S1068162010050018>
 23. Караулов А.В., Калюжники О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;11:100-108.
Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Therapeutic Archive*. 2013;11:100-108. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 21085880 EDN: RTKZHV
 24. Гурьянова С.В., Кудряшова Н.А., Катаева А.А., Орозбекова Б.Т., Колесникова Н.В., Чучалин А.Г. Современные методы увеличения сопротивляемости острым респираторным инфекциям. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2021;25(3):181-195.
Guryanova S.V., Kudryashova N.A., Kataeva A.A., Orozbekova B.T., Kolesnikova N.V., Chuchalin A.G. Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):181-195.
<https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195>
 25. Кабденова А.Т., Сатыбалдиева Ж.А. Квантово-химический анализ структуры Ликопида и уровень экспрессии CD маркеров. *Альманах современной науки и образования*. 2010;(9):67-70.
Kabdenova A.T., Satybaldieva J.A. Quantum chemical analysis of the structure of Lycopene and the expression level of CD markers. *Almanac of modern science and Education*. 2010;(9):67-70. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 17342393 EDN: OPNCHD
 26. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамылди-пептид в терапии и профилактике инфекционных заболеваний. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):79-86.
Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl-dipeptide in the therapy and prevention of infectious diseases. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020; 9(3):79-86. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86>
 27. Воронина Е.В. ГМДП (Ликопид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования). *Практическая медицина. Оториноларингология. Аллергология. Пульмонология*. 2011;48(1):2-4.
Voronina E.V. GMDP (Licopid) in reducing the seasonal morbidity in adults (data of blind, placebocontrolled study). *Practical medicine. Otorhinolaryngology. Allergology. Pulmonology*. 2011;48(1):2-4. (In Russ.)
 28. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., и др. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):338-346.
Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.E., Davydova E.V., et al. Clinical diagnostic criteria of efficiency for combined etiopathogenetic therapy in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(2):338-346.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-CDC-1141>
 29. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):423-430.
Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):423-430. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-423-430>
 30. Земскова В.А., Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. Актуальные проблемы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(2):70-74.
Zemskova V.A., Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zolodov V.I. The actual problems of immune therapy of pyo-inflammatory diseases. *Russian Medicine*. 2016;22(2):70-74.
<https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-2-70-74>
 31. Перова М.В., Кузнецова Р.Н., Бацунов О.К., Тоголян А.А. Оценка эффективности применения ликопида при анализе показателей иммунного

- статуса пациентов хроническим рецидивирующим фурункулезом. *Иммунологические проблемы в хирургии*. 2017;19:232-233.
- Perova M.V., Kuznetsova R.N., Batsunov O.K., Totolyan A.A. Evaluation of the effectiveness of the use of lycopide in the analysis of indicators of the immune status of patients with chronic recurrent furunculosis. *Immunological problems in surgery*. 2017;19:232-233. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 29758368 EDN: ZBFGOD
32. Цывкина Е.А., Феденко Е.С., Будихина А.С., Пинегин Б.В. Влияние иммуотропной терапии на уровень α-дефензинов в нейтрофилах периферической крови у больных пиодермией. *Российский Аллергологический Журнал*. 2010;7(6):25-30.
- Tsyvkina E.A., Fedenko E.S., Budikhina A.S., Pinegin B.V. Immune therapy influence on α-defensin level in peripheral blood neutrophils in pyoderma patients. *Russian Journal of Allergy*. 2010;7(6):25-30. (In Russ.)
<https://doi.org/10.36691/RJA881>
33. Песчаный В.Г. Роль иммуномодуляторов в консервативном лечении детей с хроническим тонзиллитом. *Национальное здоровье*. 2020;2:35-38.
- Peschany V.G. The role of immunomodulators in the conservative treatment of children with chronic tonsillitis. *National health*. 2020;2:35-38. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 43142238 EDN: EHOXNE
34. Милутина Л.Н., Голубев А.О. Опыт применения Ликопида для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;4:100-108.
- Milutina L.N., Golubev A.O. The experience of using Lycopene for the rehabilitation of post-infectious salmonella bacteriocarriage in children. *Russian Bulletin of Perinatology of Pediatrics*. 2015;4:100-108. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 24336899 EDN: UMORHT
35. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид - ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). *Иммунология*. 2020;41(2):174-183.
- Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide - GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020;41(2):174-183. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183>
36. Жаркова О.А. Эффективность иммунокорректирующей терапии при хроническом периодонтите. *Стоматолог. Минск*. 2020;3(38):60-67.
- Zharkova O.A. The effectiveness of immunocorrective therapy in chronic periodontitis. *Dentist. Minsk*. 2020;3(38):60-67. (In Russ.)
[https://doi.org/10.32993/dentist.20.3\(38\).3](https://doi.org/10.32993/dentist.20.3(38).3)
37. Малявин А.Г. Обзор возможностей использования препарата Ликопид в пульмонологической и фтизиатрической практике. *Терапия*. 2020;5:174-186.
- Malyavin A.G. Review of the possibilities of using the drug Lycopid in pulmonological and phthisiological practice. *Therapy*. 2020;5:174-186. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.174-186>
38. Скиба Т.А. Эффективность ГМДП в иммунореабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с остеоартрозом. *Врач-аспирант*. 2017;3(82):46-51.
- Skiba T.A. The effectiveness of GMDP in immunorehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with osteoarthritis. *Postgraduate doctor*. 2017;3(82):46-51. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 29060817 EDN: YLYJTH
39. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):132-154.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Vikulov G. Kh., Gomberg M.A., Khryanin A.A. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):132-154.
<https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154>
40. Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Гудима Г.О., Лежава Н.Л., Караулов А.В. Динамика иммунологических и микробиологических показателей ротовой жидкости при терапии кариеса. *Иммунология*. 2021;42(4):386-394.
- Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Gudima G.O., Lezhava N.L., Karaulov A.V. Dynamics of immunological and microbiological indicators of oral fluid in caries therapy. *Immunologiya*. 2021;42(4):386-394. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-386-394>
41. Palache AM, Beyer WE, Hendriksen E, Gerez L, Aston R, et al. Adjuvancy and reactogenicity of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl-dipeptide (GMDP) orally administered just prior to trivalent influenza subunit vaccine. A double-blind placebo-controlled study in nursing home residents. *Vaccine*. 1996;14(14):1327-1330.
[https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00075-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00075-8)
42. 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: научно-практический журнал*. 2009;87(2):100-103.
- Soboleva NG, Shapovalova TI, Osipova IG. Results of double-blind randomized study of clinical efficacy of Lycopid in complex treatment of cytomegalovirus hepatitis in children. *Pediatrics: nauchno-prakticheskij zhurnal*. 2009;87(2):100-103 (In Russ.)
eLIBRARY ID: 12859999 EDN: KVKURL
43. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора ликопида при проведении антихеликобактерной терапии первого выбора. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012;1:45-50.
- Konorev M.R. The use of the immunomodulator lycopide during the first-choice antihelicobacter therapy. *Immunopathology, allergology, and infectology*. 2012;1:45-50. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 21165788 EDN: RVELJR
44. Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Калюжин О.В. Антибактериальный эффект иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов при хроническом генерализованном пародонтите. *Стоматология*. 2021;100(4):16-19.
- Grudyanov AI, Fomenko EV, Kalyuzhin OV. Antibacterial effect of a non-specific immunomodulator based on muramylpeptides in chronic periodontitis. *Stomatology*. 2021;100(4):16-19. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/stomat202110004116>
45. Жукова С.И., Хабарова И.А., Топорков А.В., Викторов Д.В., Агеева Н.П., Сенина Т.В. Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):20-36.
- Zhukova S.I., Khabarova I.A., Toporkov A.V., Victorov D.V., Ageeva N.P., Senina T.V. Improving emergency prevention and treatment of dangerous infections using immunomodulators. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(3):20-36. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17021/2019.14.3.20.36>

46. Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М. Изучение эффективности использования отечественных иммуномодуляторов, а также их сочетанного действия со специфическими вакцинами при экспериментальных арбовирусных инфекциях. *Иммунология*. 2012;4:181-183. Barinsky I.F., Lazarenko A.A., Alimbarova L.M. The study of the effectiveness of the use of domestic immunomodulators, as well as their combined action with specific vaccines in experimental arbovirus infections. *Immunology*. 2012;4:181-183. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18756125 EDN: PULLMF
47. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Давыдова А.А. Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины в экстренной профилактике экспериментальных арбовирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2013;58(4):35. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Davydova A.A. Immunomodulators and specific inactivated vaccines in the emergency prevention of experimental arbovirus infections. *Questions of virology*. 2013;58(4):35. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20502316 EDN: RGQYSD
48. Богачева Н.В., Охупкина В.Ю., Пяткова Н.В., Федотов А.К., Кучеренко А.С. Экспериментальное изучение влияния иммуномодуляторов на эффективность применения вакцины бруцеллезной живой сухой. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):84-92. Bogacheva N.V., Okhapkina V.Y., Pyatkova N.V., Fedotov A.K., Kucherenko A.S. Experimental Research of the Influence of Immunomodulators on Efficiency Using of Brucellosis Living Dry Vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(2):84-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-84-92>
49. Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А. Влияние иммуномодуляторов на формирование поствакцинального противохоле́рного иммунитета. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):81-92. Filippenko A.V., Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Trufanova A.A. The influence of immunomodulators on the formation of vaccine-induced cholera immunity. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(1):81-92. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-188>
50. Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., Пасюкова Н.И., Труфанова А.А., Иванова И.А. Совершенствование специфической профилактики холеры с помощью иммуномодуляторов. *Медицинская иммунология*. 2021;23(4):915-920. Filippenko A.V., Omelchenko N.D., Pasyukova N.I., Trufanova A.A., Ivanova I.A. Improvement of specific cholera prevention using immunomodulators. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(4):915-920. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-10S-2248>

Информация об авторах

Филиппенко Анна Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>; filippenko_av@antiplague.ru.

Иванова Инна Александровна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>; ivanova_ia@antiplague.ru.

Омельченко Наталья Дмитриевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>; natalya.omelchenko@yandex.ru.

Труфанова Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>; nastyasia61@mail.ru.

Вклад авторов

Филиппенко А.В.: поиск литературы и написание обзора.
Иванова И.А.: редактирование.
Омельченко Н.Д.: редактирование.
Труфанова А.А.: поиск литературы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Anna V. Filippenko, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, , Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>; filippenko_av@antiplague.ru.

Inna A. Ivanova, Cand. Sci. (Bio), Leading Researcher Acting Head of the Laboratory Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>; ivanova_ia@antiplague.ru.

Natalia D. Omelchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Immunology, , Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>; natalya.omelchenko@yandex.ru.

Anastasia A. Trufanova, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, , Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>; nastyasia61@mail.ru.

Authors' contribution

Filippenko A.V.: literature search and review writing.
Ivanova I.A.: editing.
Omelchenko N.D.: editing.
Trufanova A.A.: literature search.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 20.03.2024

Доработана после рецензирования / Revised: 30.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 01.07.2024