

© Пинегин Б.В., Пашенков М.В., 2019

Пинегин Б.В., Пашенков М.В.

Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115522, г. Москва, Россия

При внедрении патогенного микроба развитие инфекционного заболевания в значительной степени зависит от врожденного иммунитета входных ворот инфекции, которыми в большинстве случаев являются слизистые оболочки дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального тракта. В создании антиинфекционной защиты слизистых оболочек принимают участие не только классические клетки иммунной системы, но и эпителиальные клетки слизистых оболочек, поэтому иммуностимулирующий эффект лекарственных препаратов должен быть направлен не только на клетки иммунной системы, но и на барьерный эпителиальный слой, что позволит быстро и эффективно элиминировать возбудителя. Способностью стимулировать как иммунный, так и неиммунный компонент антиинфекционной защиты обладают препараты мурамилпептидной природы и прежде всего Ликопид®, показавший высокую эффективность при лечении и профилактике ряда заболеваний, в том числе респираторных инфекций.

Ключевые слова:

Статья поступила 21.02.2019. Принята в печать 16.04.2019.

Для цитирования: Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. Иммунология. 2019; 40 (3): doi: 10.24411/0206-4952-2019-13001.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Пинегин Борис Владимирович –
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий лабораторией
клинической иммунологии
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, Москва, Россия
E-mail: bvpinegin@yandex.ru

Pinegin B.V., Pashchenkov M.V.

Immunostimulants muramylpeptides of nature in the treatment and prevention of infectious-inflammatory processes

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

With the introduction of a pathogenic microbe, the development of an infectious disease largely depends on the innate immunity of the entrance gate of the infection, which in most cases are the mucous membranes of the respiratory, gastrointestinal and urogenital tract. Not only classical cells of the immune system, but also epithelial cells of the mucous membranes take part in the creation of anti-infectious protection of the mucous membranes. Therefore, the immunostimulating effect of drugs should be directed not only to the cells of the immune system, but also to the barrier epithelial layer, which will quickly and effectively eliminate the pathogen. The ability to stimulate both immune and non-immune component of anti-infectious protection have muramylpeptide preparations of nature and, above all, Lycopid®, which has shown high efficiency in the treatment and prevention of a number of diseases, including respiratory infections.

Keywords:

Received 21.02.2019. Accepted 16.04.2019.

For citation: For citation: Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Immunostimulants muramylpeptides of nature in the treatment and prevention of infectious-inflammatory processes. Immunologiya. 2019; 40 (3): doi: 10.24411/0206-4952-2019-13001. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For correspondence
Pinegin Boris V. – MD, Professor, Head
of Laboratory of Clinical Immunology,
NRC Institute of Immunology FMBA of
Russia, Moscow, Russia
E-mail: bvpinegin@yandex.ru

Развитие учения о мурамилпептидах

В настоящее время установлено, что самыми эффективными стимуляторами врожденного иммунитета являются сами бактериальные клетки и (или) их структурные компоненты. Наибольшим иммуностимулирующим эффектом в составе бактериальной клетки обладают ДНК, содержащая CpG-последовательности, и мурамилпептиды пептидогликана клеточной стенки. Эти соединения являются уникальными и содержатся только у прокариотов. В настоящей статье рассмотрены механизм действия и клиническое применение на модели респираторных инфекций только препаратов мурамилпептидной природы, с которыми мы работаем уже не одно десятилетие и в применении которых видим большие перспективы [1–3].

В 1974 г. Elouz и соавт. [4] выделили минимальный компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP), который полностью сохранял иммуностимулирующие свойства полного адьюванта Freund, представляющего собой убитые нагреванием микобактерии и являющегося эталоном иммуностимулирующего эффекта. Молекула MDP была синтезирована с полным сохранением своих иммуностимулирующих свойств. Но такая синтезированная молекула обладала повышенной пирогенностью, что исключало ее клиническое применение [5]. Это обстоятельство стало толчком к созданию на основе пептидогликана клеточной стенки целого поколения низкомолекулярных, синтетических или полусинтетических бактериальных иммуностимуляторов, получивших разрешение на медицинское применение: Ликопид® (Россия), мифамуртид (Евросоюз) и ромуртид (Япония). В конечном итоге все эти препараты являются производными MDP.

Толчком к разработке мурамилпептидных лечебных препаратов также стали накапливающиеся теоретические, клинические и клинико-эпидемиологические данные о важной роли мурамилпептидов и NOD-рецепторов, их распознающих, в нормальном функционировании эпителиального барьера и всего организма человека в целом. Здесь уместно сказать, что мурамилпептиды – продукты жизнедеятельности микрофлоры кишечника. Они постоянно поступают из кишечника в кровяное русло и всегда в той или иной степени активируют иммунную систему человека. Функциональная активность иммунной системы в значительной степени зависит от количества мурамилпептидов, циркулирующих в крови. Это положение четко показано на модели нейтрофилов, способность которых убивать поглощенный стафилококк и пневмококк зависит от количества мурамилпептидов, поступивших из кишечника [6]. Отсюда следует, что мутации генов NOD-рецепторов, снижающих распознавание и ответ эпителиальных клеток на мурамилпептиды, образующиеся в результате нормального функционирования микрофлоры, ведут к снижению защитных свойств эпителия, приводя в конечном итоге к хроническому инфекционно-воспалительному процессу и развитию различных патологий внутренних

органов [7]. Нарушения в функционировании NOD-рецепторов и, следовательно, в распознавании мурамилпептидов способствуют развитию неврологических и метаболических расстройств; эти нарушения играют важную роль в патогенезе таких заболеваний, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, синдром Blau, ожирение [8].

Механизм активации клеток мурамилпептидами

Мурамилпептидные препараты распознаются с помощью рецепторов, относящихся к семейству NLR (NOD-like receptor). Это семейство включает белки NOD1, NOD2, NALP1, NALP3, IPAF. NLR состоят из трех доменов: N-концевого эффекторного CARD-домена (caspase recruitment domain), осуществляющего передачу сигнала в ядро клетки; центрального NOD-домена (nucleotide-binding и oligomerisation domain), ответственного за олигомеризацию рецептора, происходящую при взаимодействии с лигандом, и C-терминального LRR-домена (leucine-rich repeat), ответственного за распознавание лиганда, т. е. мурамилпептида [9, 10]. Характерной особенностью этих рецепторов является внутриклеточное расположение. Следовательно, бактерия после проникновения в клетку хозяина должна подвергнуться ферментативному расщеплению в эндосоме (фагосоме) с образованием мономерных мурамилпептидов, которые будут распознаваться NLR и активировать клетку [11, 12].

Распознавание MDP осуществляет NOD2-рецептор. Все 3 мурамилпептидных препарата, разрешенные к медицинскому применению, будучи производными MDP, распознаются внутриклеточными NOD2-рецепторами и имеют примерно одинаковый молекулярный механизм активации клетки-мишени [9–11, 13, 14]. В отличие от NOD2-рецептора NOD1-рецептор распознает мурамилпептиды с концевым остатком мезодиаминопимелиновой кислоты (meso-DAP). Meso-DAP – это уникальная аминокислота, производное лизина с двумя аминогруппами и двумя карбоксильными группами, встречающееся только в пептидогликане клеточной стенки грамотрицательных бактерий [15]. В связи с дороговизной синтеза meso-DAP мурамилпептидных препаратов, основанных на активации NOD1-рецептора, не синтезировано. В целом MDP и meso-DAP можно рассматривать как классические бактериальные PAMP, а NOD-2 и NOD-1 рецепторы – как классические внутриклеточные PRR, распознающие эти PAMP и инициирующие развитие врожденного иммунного ответа.

В организме человека и животных NOD-рецепторы выявляются во многих органах и тканях. С различной степенью интенсивности NOD2-рецептор выявляется во всех клетках иммунной системы, но наиболее интенсивно – в моноцитах/макрофагах [16]. Кроме того, NOD2-рецептор выявляется в эпителиальных клетках дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, а также в мышечных и эндотелиальных

клетках [17–20]. Учитывая такую локализацию, можно считать, что NOD2-рецептор в организме человека играет роль сенсора патогенов и инициатора врожденного иммунного ответа слизистых оболочек.

Что же происходит в клетке при взаимодействии NOD2-рецепторов с его лигандом MDP? Этот лиганд, как ранее отмечалось, образуется в результате ферментативной деградации бактерий, проникших в клетку, и распознается LRR-доменом NOD2-рецептора, локализованного в мембране фагосомы. Происходит активация NOD2-рецептора, результатом чего является гомофильное взаимодействие его CARD-домена с CARD-доменом серин-треониновой киназы RIP2. Это взаимодействие приводит к активации нескольких сигнальных путей, один из которых опосредован через киназу TAK1, и это способствует активации транскрипционного фактора NF- κ B, его транслокации в ядро и синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов [21]. С помощью киназы TAK1 происходит активация митогенактивированных протеинкиназ MAPK p38, ERK, JNK и др. [22]. Важным свойством NOD2-рецептора является способность распознавать не только MDP, но и вирусные нуклеиновые кислоты. В бронхиальных эпителиальных клетках, инфицированных вирусом гриппа, NOD2-рецептор распознает вирусную RNA и с помощью адапторного белка MAVS (IPS-1) активирует транскрипционный фактор IRF3 (interferon-regulatory factor), что ведет к инициации синтеза IFN- β . У мышей с нокаутом по NOD2 нет эффективного синтеза интерферона 1-го типа (IFN-I) [23]. В конечном итоге все эти изменения, происходящие под влиянием MDP, приводят к существенному повышению антимикробной резистентности клетки и организма в целом. В ряде случаев при активации мурамилпептидами NOD2-рецептора происходит аутофагия, которая рассматривается как одна из защитных реакций клетки [24].

Действие мурамилпептидов на эпителиальные клетки

Как выше уже отмечалось, лекарственные препараты, основанные на применении MDP и его производных, обладают способностью активировать не только клетки иммунной системы, но и клетки эпителиального барьера. Поэтому с помощью MDP и его производных можно на месте входных ворот инфекции создать мощный многокомпонентный оборонительный комплекс, который при умелой и грамотной постановке вопроса, в принципе, можно сделать непреодолимым.

Что же происходит с эпителиальными клетками при взаимодействии с MDP? Прежде всего под влиянием MDP увеличивается экспрессия в клетке NOD2-рецептора. А так как NOD2-рецептор обладает способностью распознавать одноцепочечную РНК вируса гриппа [23], при инфицировании вирусом гриппа в такой активированной клетке существенно увеличивается продукция IFN-I. Показано, что активация в определенных пределах NOD2-рецептора существенно повышает иммунный ответ к вирусу гриппа, что проявляется в по-

нижении титра вируса в легких, сохранении легочной архитектуры и в существенном повышении выживаемости животных [25].

В бронхиальных эпителиальных клетках пептид MDP вызывает синтез провоспалительного цитокина ИЛ-6, хемокина CXCL-8 и антимикробного пептида β -дефензина, играющих важную роль в защите слизистых от микробов [7, 18]. Интересен эффект MDP на пограничные клетки, в частности на эндотелий. В этих клетках MDP усиливает экспрессию NOD2-рецептора, приводя к фосфорилированию интерферонрегуляторного фактора IRF3 и синтезу IFN-I. Также усиливается экспрессия генов провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-8 и MCP-1. Очевидно, что все эти изменения существенно усиливают антиинфекционную защиту организма [17].

Другим важным свойством является способность MDP повышать в эпителиальных клетках продукцию активных форм кислорода (АФК), играющих важную роль в киллинге микроорганизмов. В настоящее время установлено, что способностью к продукции АФК обладают не только фагоциты, нейтрофилы и макрофаги, но и практически все клетки макроорганизма. Ответственной за продукцию АФК в различных органах и тканях является суперсемья NOX/DUOX, состоящая из флавопротеинов, регуляторных и адаптерных белков. В барьерных органах, бронхах и кишечнике экспрессируются оксидазы DUOX1 и DUOX2 (dual oxidase). При стимуляции эпителиальных клеток MDP происходит транслокация цитозольного NOD2-рецептора в цитоплазматическую мембрану и его транслокация с DUOX2. Образуется сложный мультибелковый комплекс, следствием чего являются повышенное образование АФК, преимущественно перекиси водорода, и значительная гибель патогенных бактерий *L. monocytogenes*, взятых в данном опыте [26]. NOX-зависимое образование АФК, индуцированное MDP, следует рассматривать как интегральный показатель защиты слизистых оболочек от патогенов.

Вероятно, уровень активации различных компонентов ЕЗК существенно зависит от способа применения иммуномодулятора. При внутривенном введении MDP активирует преимущественно клетки иммунной системы, что четко показано на модели гриппозной инфекции [27]. При таком лечении MDP мышей, зараженных вирусом гриппа, из костного мозга в легкие мигрируют провоспалительные моноциты, экспрессирующие рецептор CCR2. Это происходит под влиянием хемокина CCL2, синтез которого существенно повышен в легочной ткани. Результатом миграции в пораженные легкие провоспалительных моноцитов являлось существенное повышение выживаемости зараженных мышей. У мышей с нокаутом по NOD2 не происходило миграции в легкие моноцитов, не было их повышенной выживаемости. Интересно отметить, что у зараженных мышей с нокаутом по адапторному белку IPS-1, участвующему в синтезе IFN-I, была миграция под влиянием MDP провоспалительных моноцитов в легкие, но не происходило

повышения по сравнению с контролем выживаемости этих животных. Полученный положительный результат позволяет предполагать, что защитный эффект в значительной степени связан с индукцией MDP синтеза интерферона в моноцитах, прибывших в пораженное легкое. Кстати, в гомогенатах легочной ткани мышей, зараженных вирусом гриппа и получавших MDP, уровень IFN- β был значительно выше, чем у зараженных, но не получавших MDP мышей. Это повышение IFN- β отсутствовало у мышей с нокаутом NOD2. Таким образом, с помощью препарата, активирующего рецептор NOD2, можно существенно снизить смертность при заражении мышей сублетальной дозы вируса гриппа. Это интересное наблюдение открывает большие возможности в применении мурамилпептидных препаратов для лечения и профилактики респираторных инфекций. Но, к сожалению, в этом исследовании до конца не выяснены источники синтеза как IFN- β , так и CCL2, которыми могли быть как клетки иммунной системы, так и эпителиального барьера.

Лекарственные средства мурамилпептидной природы

В Евросоюзе разработан и разрешен к медицинскому применению препарат мифамуртид (mifamurtide), представляющий собой мурамил трипептид фосфатидил этаноламин (MTP-PE). Этот препарат обладает выраженной способностью стимулировать функциональную активность макрофагов, усиливать цитотоксическую активность NK-клеток и синтез цитокинов, повышающих противоопухолевую активность макрофагов и лимфоцитов. Препарат мифамуртида в основном применяется в комплексном лечении остеосарком [28].

В Японии разрешен к медицинскому применению препарат ромуртид (romurtide), представляющий собой NZ-[(N-ацетилмураоил)-L-аланил-D-изоглутаминил-N6-стеароил-L-лизин. Ромуртид обладает выраженной способностью стимулировать клеточный и гуморальный иммунитет, повышать антимикробную резистентность лабораторных животных и стимулировать гемопоэз. В Японии ромуртид применяется для восстановления гемопоэза после радио- и химиотерапии [29].

В России В.Т. Ивановым и Т.М. Андроновой (ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук)

создано оригинальное полусинтетическое лекарственное средство Ликопид®, представляющее собой глюкозаминилмурамилдипептид (GMMP) [1]. Для Ликопида® характерны свойства, принципиально отличающие его практически от всех иммуностимуляторов (иммуномодуляторов), разрешенных к медицинскому применению в России.

1. У Ликопида® полностью охарактеризован химический состав, он является полным аналогом природного фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех бактерий.

2. Для Ликопида® охарактеризованы клеточные рецепторы, с которыми он связывается при попадании во внутреннюю среду организма. Ими, как уже выше отмечалось, являются цитозольные NOD2-рецепторы.

3. У Ликопида® установлен весь сигнальный путь активации клетки, возникающий при связывании ГМДП с NOD2-рецептором, и этот путь практически идентичен сигнальному пути, описанному выше для MDP.

Ликопид® в сублингвальной и пероральной форме разрешен к медицинскому применению у детей и взрослых в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов любой этиологии и локализации, а также в комплексной терапии псориаза. Применение Ликопида® в комплексной терапии этих заболеваний позволяет значительно повысить эффективность антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии, сократить продолжительность лечения и существенно снизить дозу химиотерапевтических средств.

Главной мишенью Ликопида® в организме являются клетки врожденного иммунитета. Препарат вызывает повышение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов макрофагов, что проявляется в усилении их способности захватывать и убивать бактерии и грибы. Ликопид® повышает цитотоксическую активность естественных киллеров, способствуя более быстрой элиминации из организма клеток, инфицированных вирусами. Под влиянием Ликопида происходит повышение синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, IFN-I и IFN- γ и др. Эти цитокины вызывают активацию T- и B-лимфоцитов, что может усиливать синтез специфических антител [1, 3].

Мы полагаем, что с помощью сублингвальной формы Ликопида® и соответствующей схемы лечения

Таблица 1. Результаты лечения Ликопидом® детей младшей возрастной группы

Показатель	Исходно	Через 1 год	p
Частота обострений у 1 ребенка за год	5,44 \pm 0,15	2,48 \pm 0,16	< 0,01
Число детей, относящихся к группе часто болеющих	156 (100 %)	54 (34,6 %)	< 0,01
За год не заболели	0	10 (6,8 %)	< 0,01
Доля среднетяжелых форм	75,3 %	42,5 %	< 0,01
Средняя длительность заболевания, дни	11,1 \pm 0,42	7,8 \pm 1,2	< 0,01
Сывороточный уровень IgA, г/л	0,32 \pm 0,05	0,78 \pm 0,2	< 0,05
Фагоцитарный индекс	13,2 \pm 1,32	22,2 \pm 1,6	< 0,05

Таблица 2. Результаты лечения Ликопидом® детей старшей возрастной группы

Показатель	Исходно	Через 1 год	p
Частота обострений у 1 ребенка за год	4,24 ± 0,21	1,88 ± 0,13	< 0,01
Число детей, относящихся к группе часто болеющих	58 (100%)	8 (14,7%)	< 0,01
За год не заболели	0	4 (6,9%)	< 0,01
Доля среднетяжелых форм, %	87	31	< 0,01
Средняя длительность заболевания (в днях)	9,1 ± 0,5	7,5 ± 0,3	< 0,01
Сывороточный уровень IgG, г/л	9,2 ± 2,3	13,2 ± 2,7	< 0,05

препарата можно создать во входных воротах единый защитный комплекс из клеток иммунной и неиммунной природы и существенно снизить респираторные инфекции. Такая попытка была сделана нами в 1999–2000 гг. на группе часто и длительно болеющих детей, у них в анамнезе в основном (90%) были респираторные инфекции [30]. В этом исследовании Ликопид® назначали по 1 мг ежедневно в течение 10 дней 156 детям 1,5–6 лет в фазе ремиссии и по 2 мг/сут (1 мг 2 раза в день) в течение 10 дней 58 детям 7–12 лет в фазе ремиссии.

Как видно из табл. 1, в результате иммунопрофилактики в группе детей младшей возрастной группы через год уменьшилась частота заболеваний, приходящихся на одного ребенка, более чем в 2 раза. За год не заболели ни разу приблизительно 7% детей, а доля среднетяжелых форм заболеваний снизилась с 75,3 до 42,5%. Фагоцитарный индекс повысился с 11 до 26, сывороточный уровень IgA вырос в 2,4 раза.

Сходные результаты получены у детей старшей возрастной группы. Как видно из табл. 2, в результате иммунопрофилактики в этой группе через год уменьшилась частота заболеваний, приходящихся на одного ребенка, в 2,3 раза. Доля среднетяжелых форм проявлений заболеваний снизилась с 87 до 31%, средняя длительность заболеваний уменьшилась в целом на 16%. У детей, получавших Ликопид®, сывороточный IgG увеличился с 9,2 до 13,2 г/л.

Мы считаем, что иммунотерапевтические возможности Ликопида® в лечении и профилактике респираторных инфекций далеко не исчерпаны. Разработка новых схем и дозировок иммуностимулятора продолжает быть актуальной задачей. Учитывая убедительные данные F. Colombe и соавт. [27], следует признать актуальным применение инъекционной формы Ликопида® для лечения острых и хронических респираторных инфекций.

Литература

- Иванов В.Т., Хайтов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Ликопид (глюкозаминилурамилдипептид) – новый отечественный высоко эффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология*. 1996; 17 (2): 4–6.
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. *Иммунология*. 1998; 19: 60–3.
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И. Препараты мурамилпептидного ряда – иммуностимулирующие лекарственные средства нового поколения. Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. М., 2005: 19–36.
- 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.
- Lederer E. New developments in the field of synthetic muramyl peptides, especially as adjuvants for synthetic vaccines. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1986; 12 (6–7): 429–40.
- Clarke T.B., Davis K.M., Lysenko E.S., Zhou A.Y. et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat. Med.* 2010; 16 (2): 228–31. doi: 10.1038/nm.2087.
- Farkas L., Stoelcker B., Jentsch N., Heitzer S. et al. Muramyl dipeptide modulates CXCL-8 release of BEAS-2B cells via NOD2. *Scand. J. Immunol.* 2008; 68 (3): 315–22. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02145.x.
- Al Nabhani Z., Dietrich G., Hugot J.P., Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (3): e1006177. doi: 10.1371/journal.ppat.1006177.
- Girardin S.E., Tournebise R., Mavris M., Page A.L. et al. CARD4/Nod1 mediates NF-kappaB and JNK activation by invasive *Shigella flexneri*. *EMBO Rep.* 2001; 2: 736–42.
- Inohara N., Koseki T., del Peso L., Hu Y. et al. Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor-kappaB. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 14 560–7.
- Girardin S.E., Boneca I.G., Carneiro L.A., Antignac A. et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science*. 2003; 300 (5625): 1584–7.
- Morre S.A., Ouburg S., Klinkenberg-Knol E.C., Mulder C.J. et al. The true ligand of the NOD2 receptor is peptidoglycan instead of lipopolysaccharide: a schematic representation of ligand-receptor interactions and NF-kappa B activation. *Gastroenterology*. 2004; 126: 371–2.
- 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-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25 (23): 4515–20.
- Pashenkov M.V., Balyasova L.S., Dagil Y.A., Pинегин B.V. The role of the p38-MNK-eIF4E signaling axis in TNF production downstream of the NOD1 receptor. *J. Immunol.* 2017; 198 (4): 1638–48. doi: 10.4049/jimmunol.1600467.
- Chamaillard M., Hashimoto M., Horie Y., Masumoto J. et al. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. *Nat. Immunol.* 2003. 4 (7): 702–7.
- Ogura Y., Inohara N., Benito A., Chen F.F. et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (7): 4812–8.
- Lv Q., Yang M., Liu X., Zhou L. et al. MDP up-regulates the gene expression of type I interferons in human aortic endothelial cells. *Molecules*. 2012; 17 (4): 3599–608. doi: 10.3390/molecules17043599.
- Qiu H.N., Wong C.K., Chu I.M., Hu S. et al. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 172 (1): 81–94. doi: 10.1111/cei.12031.

19. Maurya C.K., Arha D., Rai A.K., Kumar S.K. et al. NOD2 activation induces oxidative stress contributing to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 89: 158–69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.154.
20. Di Stefano A., Ricciardolo F.L.M., Caramori G., Adcock I.M. et al. Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression. *Eur. Respir J.* 2017. 49 (5). pii: 1602006. doi: 10.1183/13993003.02006-2016.
21. Boyle J.P., Parkhouse R., Monie T.P. Insights into the molecular basis of the NOD2 signalling pathway. *Open Biol.* 2014; 4 (12). pii: 140178. doi: 10.1098/rsob.140178.
22. Zhong Y., Kinio A., Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases. *Front. Immunol.* 2013; 4: 333. doi: 10.3389/fimmu.2013.00333.
23. Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Frohlich V. et al. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat. Immunol.* 2009; 10 (10): 1073–80. doi: 10.1038/ni.1782.
24. Travassos L.H., Carneiro L.A., Ramjeet M., Hussey S. et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat. Immunol.* 2010; 11 (1): 55–62. doi: 10.1038/ni.1823.

References

1. Ivanov V.T., Khaïtov R.M., Andronova T.M., Pinegin B.V. Likopid (glucosaminilmuramilpentapeptide) – new domestic highly effective immunomodulator for treatment and prophylaxis of diseases associated with secondary immunological insufficiency. *Immunologiya.* 1996; 17 (2): 4–6. (in Russian)
2. Pinegin B.V., Andronov T.M. Some theoretical and practical issues of clinical application of immunomodulator Likopid. *Immunologiya.* 1998; 19: 60–3. (in Russian)
3. Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.I. muramilpeptide Preparations – immunotropic drugs of new generation. In: *Likopid in the Complex Treatment and Prevention of Immunodeficiency States.* Moscow, 2005: 19–36. (in Russian)
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. Lederer E. New developments in the field of synthetic muramyl peptides, especially as adjuvants for synthetic vaccines. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1986; 12 (6–7): 429–40.
6. Clarke T.B., Davis K.M., Lysenko E.S., Zhou A.Y., et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat. Med.* 2010; 16 (2): 228–31. doi: 10.1038/nm.2087.
7. Farkas L., Stoelcker B., Jentsch N., Heitzer S., et al. Muramyl dipeptide modulates CXCL-8 release of BEAS-2B cells via NOD2. *Scand. J. Immunol.* 2008; 68 (3): 315–22. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02145.x.
8. Al Nabhani Z., Dietrich G., Hugot J.P., Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (3): e1006177. doi: 10.1371/journal.ppat.1006177.
9. Girardin S.E., Tournebise R., Mavris M., Page A.L., et al. CARD4/Nod1 mediates NF-kappaB and JNK activation by invasive *Shigella flexneri*. *EMBO Rep.* 2001; 2: 736–42.
10. Inohara N., Koseki T., del Peso L., Hu Y., et al. Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor-kappaB. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 14 560–7.
11. Girardin S.E., Boneca I.G., Carneiro L.A., Antignac A., et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science.* 2003; 300 (5625): 1584–7.
12. More S.A., Ouburg S., Klinkenberg-Knol E.C., Mulder C.J., et al. The true ligand of the NOD2 receptor is peptidoglycan instead of lipopolysaccharide: a schematic representation of ligand-receptor interactions and NF-kappa B activation. *Gastroenterology.* 2004; 126: 371–2.
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 lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine.* 2007; 25 (23): 4515–20.
14. Pashenkov M.V., Balyasova L.S., Dagil Y.A., Pinegin B.V. The role of the p38-MNK-eIF4E signaling axis in TNF production downstream of the NOD1 receptor. *J. Immunol.* 2017; 198 (4): 1638–48. doi: 10.4049/jimmunol.1600467.
15. Chamailard M., Hashimoto M., Horie Y., Masumoto J., et al. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. *Nat. Immunol.* 2003. 4 (7): 702–7.
25. Le Bel M., Gosselin J. Leukotriene B4 enhances NOD2-dependent innate response against influenza virus infection. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139856. doi: 10.1371/journal.pone.0139856.
26. Lipinski S., Till A., Sina C., Arlt A. et al. DUOX2-derived reactive oxygen species are effectors of NOD2-mediated antibacterial responses. *J. Cell Sci.* 2009; 122 (Pt 19): 3522–30. doi: 10.1242/jcs.050690.
27. Coulombe F., Fiola S., Akira S., Cormier Y. et al. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36734. doi: 10.1371/journal.pone.0036734.
28. Anderson P.M. Immune therapy for sarcomas. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 995: 127–40. doi: 10.1007/978-3-319-53156-4_6.
29. Namba K., Yamamura E., Nitani H., Otani T. et al. Romurtide, a synthetic muramyl dipeptide derivative, promotes egakaryocytopoiesis through stimulation of cytokine production in nonhuman primates with myelosuppression. *Vaccine.* 1997; 15 (4): 405–13.
30. Кирюхин А.В., Парфёнова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. М., 2005: 57–64.
16. Ogura Y., Inohara N., Benito A., Chen F.F., et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (7): 4812–8.
17. Lv Q., Yang M., Liu X., Zhou L., et al. MDP up-regulates the gene expression of type I interferons in human aortic endothelial cells. *Molecules.* 2012; 17 (4): 3599–608. doi:10.3390/molecules17043599.
18. Qiu H.N., Wong C.K., Chu I.M., Hu S., et al. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 172 (1): 81–94. doi:10.1111/cei.12031.
19. Maurya C.K., Arha D., Rai A.K., Kumar S.K., et al. NOD2 activation induces oxidative stress contributing to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 89: 158–69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.154.
20. Di Stefano A., Ricciardolo F.L.M., Caramori G., Adcock I.M., et al. Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression. *Eur. Respir J.* 2017. 49 (5). pii: 1602006. doi: 10.1183/13993003.02006-2016.
21. Boyle J.P., Parkhouse R., Monie T.P. Insights into the molecular basis of the NOD2 signalling pathway. *Open Biol.* 2014; 4 (12). pii: 140178. doi: 10.1098/rsob.140178.
22. Zhong Y., Kinio A., Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases. *Front. Immunol.* 2013; 4: 333. doi: 10.3389/fimmu.2013.00333.
23. Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Frohlich V., et al. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat. Immunol.* 2009; 10 (10): 1073–80. doi: 10.1038/ni.1782.
24. Travassos L.H., Carneiro L.A., Ramjeet M., Hussey S., et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat. Immunol.* 2010; 11 (1): 55–62. doi: 10.1038/ni.1823.
25. Le Bel M., Gosselin J. Leukotriene B4 enhances NOD2-dependent innate response against influenza virus infection. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139856. doi: 10.1371/journal.pone.0139856.
26. Lipinski S., Till A., Sina C., Arlt A., et al. DUOX2-derived reactive oxygen species are effectors of NOD2-mediated antibacterial responses. *J. Cell Sci.* 2009; 122 (Pt 19): 3522–30. doi: 10.1242/jcs.050690.
27. Coulombe F., Fiola S., Akira S., Cormier Y., et al. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36734. doi: 10.1371/journal.pone.0036734.
28. Anderson P.M. Immune therapy for sarcomas. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 995: 127–40. doi: 10.1007/978-3-319-53156-4_6.
29. Namba K., Yamamura E., Nitani H., Otani T., et al. Romurtide, a synthetic muramyl dipeptide derivative, promotes egakaryocytopoiesis through stimulation of cytokine production in nonhuman primates with myelosuppression. *Vaccine.* 1997; 15 (4): 405–13.
30. Kiryukhin A.V., Parfenova N.A. Maksimova T.A., et al. Optimize the treatment of frequently and chronically ill children: immunocorrection Likopida. In: *Likopid in the Complex Treatment and Prevention of Immunodeficiency States.* Moscow, 2005: 57–64. (in Russian)