

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ И ПРИМЕНЕНИЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ: В ФОКУСЕ МУРАМИЛПЕПТИДЫ

Караулов А.В., Калюжин О.В.

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение

Иммунная система человека приспособлена для борьбы с широким кругом потенциальных патогенов. Инфицирование приводит к развитию заболевания только в том случае, если повреждение, происходящее в результате взаимодействия хозяина и микроорганизма, сопровождается значительными нарушениями гомеостаза, а система иммунитета не обеспечивает адекватного ответа. В течение многих десятилетий главной и непосредственной мишенью разрабатываемых методов лечения инфекционных болезней были патогены, и суть этих методов в основном сводилась к использованию антимикробных средств. Если оптимизм в отношении эффективности этиотропной терапии большинства болезнетворных вирусов остается весьма сдержанным, то в случае бактериальных инфекций действенность данного подхода была очень высока, особенно на заре эры антибиотикотерапии. Достигнутые в этом плане успехи и относительно низкая стоимость антибиотиков способствовали значительному спаду интереса к разработке альтернативных подходов к лечению и предотвращению инфекционных заболеваний, одним из которых является оптимизация иммунного ответа. Следствием длительного преобладания этиотропных методов в борьбе с бактериальными инфекциями явилось появление микробов с множественной лекарственной устойчивостью (MDR), в отношении которых антибактериальные препараты в ближайшее время могут полностью утратить активность. Высокая изменчивость вирусов, ведущая к быстрой селекции и экспансии резистентных к противовирусным средствам штаммов, также говорит о целесообразности поиска других направлений терапии/профилактики инфекционных болезней.

Терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением. Во-первых, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, иммуномодуляторы являются возможным

решением проблемы стремительного распространения MDR среди микробов. Во-вторых, иммуномодуляция позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых антимикробные препараты часто оказываются недостаточно эффективными. В-третьих, иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической «неотложной терапии» при появлении нового возбудителя или биологической атаке.

Цель настоящего сообщения - проанализировать рациональные подходы в разработке и применении средств иммуномодуляции при инфекционных болезнях с фокусом на одну из наиболее перспективных групп иммунотропных соединений - мурамилпептиды.

1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И НАПРАВЛЕНИЯ В РАЗРАБОТКЕ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ

Наиболее перспективные направления исследований в области разработки иммуномодуляторов и методов их применения были сформулированы в 2005 году «Комитетом по изучению новых направлений в антимикробной терапии: Иммуномодуляция» (далее по тексту - Комитетом), созданным по инициативе Научного института аллергии и инфекционных заболеваний Национальным исследовательским советом США. Основные принципы, отраженные в подготовленном этой авторитетной международной экспертной группой документе [Treating. 2006], сохранили свою актуальность и сегодня, хотя некоторые пункты требуют модернизации и дополнений.

1.1. Цели остаются прежними

Формулируя рациональные подходы, которые могут привести к созданию эффективных средств коррекции иммунитета, Комитет исходил из положения о том, что разработка универсального препарата, усиливающего иммунный ответ против всех патогенов у всех пациентов, представляется неразрешимой и в значительной степени авантюрной задачей. В качестве вероятного залога действенности иммуномодуляторов рассматривалась их способность влиять на ключевые звенья противоинфекционной защиты и патогенеза только при ограниченном круге заболеваний, вызванных известной группой возбудителей у определенных категорий больных.

Не оспаривая принципиальную рациональность этих положений, отметим, что экспериментальные исследования и клинический опыт применения некоторых препаратов, воздействующих на рецепторы врождённого иммунитета, говорит о возможности за счет

одного неспецифического иммуностимулирующего средства влиять на возникновение и ход инфекционного процесса, вызванного различными патогенами далеких друг от друга таксономических групп.

Наиболее обоснованным вариантом было и остается применение иммуномодуляторов в комплексе с другими медикаментами, непосредственно воздействующими на микроорганизм, такими как антибиотики или противовирусные препараты [Караулов, Карулов].

Вне зависимости от диапазона фармакологического действия и клинических эффектов тех или иных иммуностимулирующих средств, не теряет актуальности модернизация методов идентификации возбудителей, а также определения ключевых особенностей иммунного статуса пациента и течения заболевания с целью оперативной и надежной персонализации иммуномодулирующей терапии. Выявление пациентов, которым показан определенный иммуномодулятор, и у которых он будет эффективным, позволит значительно увеличить вероятность достижения удовлетворительных клинических результатов.

Обязательным условием для развития инфекционного заболевания является восприимчивость макроорганизма, которая определяется эффективностью иммунного ответа. Повреждение макроорганизма может развиваться вследствие либо микробных факторов, либо ответа самого хозяина (воспаления), либо их сочетания. В одних случаях ключевые звенья патогенеза преимущественно связаны с гиперергическим иммунным ответом, ведущим к развитию избыточной воспалительной реакции, в других вариантах - с недостаточностью противoinфекционной защиты [Janeway C., 2001].

A.Casadevall и L.-A.Pirofsky представили зависимость поражения макроорганизма от выраженности иммунного ответа кривой «повреждение-ответ» (рис. 1) [Casadevall A., 2003]. Сформулированная авторами и отраженная в подготовленных Комитетом материалах [Treating... 2006] цель иммуномодуляции, заключающаяся в сдвиге этой воображаемой кривой в наиболее благоприятную для макроорганизма зону, в корне отличается от задачи традиционной терапии, состоящей в уничтожении возбудителя.

С учетом вышесказанного, выкристаллизовывается необходимость поиска средств, как подавляющих, так и усиливающих иммунный ответ для тонкой регуляции иммунного ответа, что значительно увеличит возможности клиницистов в лечении инфекционных заболеваний. Альтернативой экстенсивному подходу, предложенному Комитетом и заключающемуся в разработке широкого спектра иммуномодуляторов с разнонаправленным действием, может стать применение би- или мультифункциональных средств, способных оказывать как иммуностимулирующие, так и противовоспалительные эффекты в зависимости от исходного состояния иммунной реактивности, фазы заболевания и

локализации инфекционного процесса. В этом плане перспективной группой соединений выглядят лиганды паттерн-распознающих NOD-подобных рецепторов (NLR). Доказано, что сигналы, проводимые через NLR, способны как потенцировать воспалительные реакции, запущенный другими микроб-ассоциированными молекулярными паттернами (MAMP), так и блокировать воспалительный каскад [Correa].

Поскольку тип необходимого вмешательства (подавление/стимуляция) зависит от баланса повреждения и иммунного ответа, по-прежнему остаются востребованными новые методы оценки поражения макроорганизма для наиболее рационального использования иммуномодуляторов. Создание более чувствительных методов оценки иммунного статуса и ответа организма как на патогены, так и на иммуномодуляцию, позволит в значительной степени прогнозировать эффекты иммуотропных средств у различных категорий пациентов, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов.

1.2. Фундаментальные исследования иммунной системы и персонализация как основа разработки и применения методов иммуномодуляции

Сложность разработки новых иммунотерапевтических подходов обусловлена особенностями самой иммунной системы. Она представляет собой сложнейшую сеть тесно связанных и переплетающихся подсистем, многогранные взаимодействия которых обеспечивают иммунный гомеостаз. Прогнозировать влияние конкретного иммуномодулятора на эту сложнейшую сеть очень сложно. Несмотря на то, есть примеры эффективных методов иммуномодуляции при ряде заболеваний человека, разработанных в эпоху далеко неполных знаний о природе противoinфекционной защиты и механизмов микроб-индуцированных повреждений макроорганизма, сегодня возможности эмпирических подходов в поиске действенных средств иммунотерапии практически исчерпаны. Задача создания иммуномодуляторов, усиливающих ответ на патоген и при этом не вызывающих или ограничивающих поражение хозяина, выглядит практически невозможной без фундаментальных знаний в этой области.

Результат применения иммуотропного средства, помимо особенностей молекулярных и клеточных мишеней действия, определяется целым рядом факторов клеточного, организменного и популяционного уровней. Значительные фенотипические и генетические индивидуальные особенности восприимчивости к патогенам, динамичность иммунного ответа в процессе взаимодействия хозяина и возбудителя затрудняют разработку методов иммуномодуляции и говорят о необходимости персонализации иммунотерапевтических подходов. В процессе взаимодействия хозяин-микроорганизм иммунная система не находится в статическом или замершем состоянии, а постоянно

претерпевает тонкие перестройки, поэтому введение одного и того же иммуномодулятора в разные периоды времени может оказывать различное влияние на иммунный ответ.

Многогранность и индивидуальные особенности иммунного ответа человека являются серьезным вызовом для разработчиков иммуномодулирующих препаратов. Фундаментальные исследования продолжают указывать нам новые точки приложения иммуномодуляторов и новые вещества с иммуностропной активностью. Разработка алгоритмов персонализации иммуномодуляции обеспечит ее максимальную эффективность.

1.3. Роль микробиоты в поддержании иммунного гомеостаза

Необходимость учета физиологической роли микробиоты при разработке методов иммуномодуляции, на которую указывал Комитет, становится еще более очевидной в свете существенного прогресса в понимании молекулярных механизмов диалога микробов и макроорганизма. Человек существует не просто как изолированный вид *Homo sapiens*, а как сложная экосистема, в которой хозяин взаимодействует с десятками, а то и сотнями триллионов колонизировавших его разнообразных комменсалов и симбионтов. Установлено, что микробиота играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза макроорганизма, препятствуя гиперергическим реакциям и укрепляя противоинфекционную защиту [Калюжин О.В. 2013]. Заселение экологических ниш человека, особенно слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), резидентными микробами, начинающееся во время родов и особо интенсивно происходящее в первые 1-2 года жизни, в значительной степени определяет возрастную эволюцию иммунной системы. С другой стороны иммунная система обеспечивает контроль над микробиомом. Нарушение нормальных взаимодействий между резидентными бактериями и иммунной системой может приводить к развитию иммунозависимых заболеваний и недостаточности защиты от патогенов. В последние годы раскрыты многие молекулярные события, обеспечивающие тонкую регуляцию этих взаимодействий. Считается, что один из ключевых механизмов поддержания кишечного гомеостаза обусловлен сигналами, запускаемых в результате взаимодействия NLR и включающих их инфламмасом с продуктами распада клеточных стенок бактерий [Hirota S.A. 2011]. К этим и другим механизмам действия NLR-агонистов мы вернемся в разделе, посвящённом мурамилпептидам как перспективной группе иммунодуляторов, обладающих плейотропным влиянием на иммунные реакции организма.

Резидентная микробиота за счет механизмов колонизационной резистентности образует первую линию защиты от инвазии патогенов. Кроме того, кишечные бактерии поддерживают противоинфекционный ответ и за пределами ЖКТ, в частности в

респираторном тракте. Не вызывает сомнения необходимость сохранения здорового баланса микробиоты для эффективной борьбы с инфекциями [Калужин О.В. 2012].

Сообщество индигенных бактерий в результате широкого применения антибиотиков не только существенно страдает, но и накапливает гены устойчивости к противомикробным средствам, что, в свою очередь, может стать причиной горизонтальной передачи лекарственной резистентности патогенам [Penders J., 2013]. Это еще один аргумент в пользу целесообразности разработки методов лечения и профилактики инфекционных болезней, альтернативных применению антибактериальных средств.

2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МОДУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА

Анализ многочисленных работ, посвященных разработке эффективных и безопасных иммуномодуляторов для лечения инфекционных заболеваний и опубликованных после выхода в свет экспертного мнения Комитета [Treating... 2006], и личный опыт позволяют заключить, что основные рациональные направления модуляции иммунных реакций остаются прежними:

- 1) модуляция приобретенного иммунитета,
- 2) коррекция количественного и качественного состава кишечной микробиоты,
- 3) модуляция врожденного иммунитета.

2.1. Модуляция приобретенного иммунитета

Наиболее заметные даже для неспециалиста практические успехи человечества в борьбе с патогенами были достигнуты, именно благодаря активной и пассивной специфической модуляции иммунитета. Чтобы с оптимизмом смотреть в будущее, достаточно вспомнить о победе над натуральной оспой и взятие под контроль целого ряда инфекционных заболеваний в результате вакцинации, а также разработку методов терапии антителами как первой антимикробной стратегии в лечении различных заболеваний, начиная с пневмококковой пневмонии и заканчивая бешенством [Buchwald,]. С учетом того, что антимикробная химиотерапия находится в ситуации близкой к тупиковой, терапия антителами может явиться действенной альтернативой.

2.1.1. Пассивная терапия антителами

На рубеже веков вновь возрос интерес к методам пассивной иммунотерапии с использованием специфических антител. Причем препараты на базе специфических иммуноглобулинов зачастую стали рассматриваться как препараты выбора первого ряда в

лечении некоторых аутоиммунных, инфекционных и опухолевых заболеваний. Десятки иммуноглобулиновых препаратов, в том числе ряд моноклональных антител (МАТ), активно используются в клинике. Еще больше препаратов находятся на стадии клинических испытаний [Casadevall 2011].

Любопытна историческая спираль, которую описывает развитие этого направления. Впервые пассивная терапия антителами была применена еще в конце XIX века вслед за открытием того факта, что введение иммунных сывороток может предотвратить инфекционные болезни у экспериментальных животных. Существенный шаг вперед был сделан в 20-е и 30-е годы XX века. В это время был создан целый ряд сывороточных препаратов для лечения пневмококковой пневмонии, менингококкового менингита, дифтерии, скарлатины, кори, туберкулеза и других инфекционных заболеваний. В связи с тем, что большинство из этих препаратов были основаны на кроличьих и лошадиных иммунных сыворотках, пассивная терапия антителами получила название “сывороточная терапия”. Несмотря на клиническую эффективность, введение гетерогенных сывороток вызывало существенные побочные эффекты, связанные в первую очередь с аллергическими реакциями немедленного и замедленного типов. Были и другие проблемы, тормозящие развитие пассивной иммунотерапии: эффективность только в ранний период инфекционного заболевания, высокая стоимость, неопределенность дозировки, необходимость внутривенного введения и так далее. Все это послужило причиной того, что с открытием сульфаниламидных препаратов в 1935 году и пенициллина в 1942 году, антибактериальная химиотерапия быстро вытеснила большинство видов сывороточной терапии бактериальных заболеваний [Casadevall A. 1999].

Антителные препараты продолжали использоваться в лечении токсин-обусловленных болезней, таких как столбняк, ботулизм и дифтерия. Специфические антитоксические сыворотки и антитела сохраняли приоритетное значение и в лечении последствий укусов ядовитых животных. Так или иначе, во второй половине XX века пассивная терапия антителами уже не играла той первостепенной роли, которую она имела в начале века.

Возобновление интереса к пассивной специфической иммунотерапии явилось следствием не только значительных успехов в технологии производства антител и открытия новых функций иммуноглобулинов, но и проблемы селекции MDR-штаммов патогенов. Таким образом, антибиотики в свое время увели в сторону от терапии антителами, а затем именно они и создали условия для ренессанса этого направления.

Совершенствование методов очистки препаратов сделало возможным создание низкотоксичных иммуноглобулиновых препаратов для внутривенного введения. Иммуноглобулины оказались высокоэффективными в предотвращении инфекционных

заболеваний у детей с агаммаглобулинемией. Появление в середине 70-х гибридной технологии создало возможность синтезировать неограниченное количество моноклональных антител с одной специфичностью и одним изотипом. В 80-е годы успехи молекулярной биологии позволили модифицировать мышинные моноклональные антитела и создавать мышино-человеческие химерные и гуманизированные антитела. Мышино-человеческие антитела включают человеческую константную часть и мышинные переменные участки. Гуманизированные антитела состоят в основном из человеческих последовательностей за исключением областей, непосредственно вступающих в контакт с антигеном, которые заимствованы из мышинных последовательностей. Указанные модифицированные молекулы имеют меньшую иммуногенность и больший период полужизни в сравнении с мышинными иммуноглобулинами и обеспечивают значительные преимущества в клиническом применении [Casadevall A. 1999].

В дальнейшем стало возможным выращивать мышей, экспрессирующих человеческие антитела. Эти и другие технологические успехи позволили производить антительные препараты, лишенные побочных эффектов, характерных для гетерогенных сывороточных лекарственных средств доантибиотиковой эры.

В настоящее время подвергаются ревизии парадигмы гуморального иммунитета, господствовавшие во второй половине XX века. Доказана способность антител защищать организм от внутриклеточных патогенов, таких как *M. tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *C. neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Модернизируются представления о роли иммуноглобулинов слизистых различных биотопов: все больше подтверждений находит тезис о том, что основная функция антител этой локализации заключается в поддержании индигенной микробиоты. Пересматриваются старые взгляды, касающиеся относительной функциональной независимости структурных компонентов молекулы иммуноглобулина: доказано участие C-домена вместе с V-регионом в связывании антигена. Все это неизбежно отражается на подходах к разработке новых методов пассивной терапии [Casadevall 2011].

Наиболее перспективными направлениями разработки пассивной терапии антителами остаются: (1) разработка моноклональных антител для лечения бактериальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, и (2) разработка антител к тем или иным ключевым компонентам или медиаторам системы врожденного иммунитета с целью ее эффективной модуляции для контроля повреждения и стимуляции ответа в отношении широкого спектра возбудителей.

Для прогресса в этой области необходимо продолжить работу по установлению связей между специфичностью, аффинностью, изотипом, дозой и протективной активностью антител при инфекционных заболеваниях, что обеспечит разработку антител с большей

эффективностью связывания и медленным клиренсом. Дальнейшие исследования по выявлению механизмов взаимодействия антител с врожденными и приобретенными звеньями иммунитета обеспечит разработку действенных специфических средств контроля над повреждением и активации противоинфекционного ответа, а также неспецифических модуляторов врожденного иммунитета, действующих как адъюванты. В свете персонализации иммунотерапевтических подходов возрастает актуальность разработки быстрых и специфичных диагностических методов, направленных на идентификацию возбудителя и определение иммунного статуса пациента, что позволит быстро выявить пациентов-респондеров, а также определить правильную дозу и время проведения пассивной терапии антителами.

2.1.2. Терапевтические вакцины

Другим типом вмешательства, использующим преимущества системы приобретенного иммунитета, является активная иммунизация в форме терапевтической вакцинации. Большинство известных вакцин направлены на профилактику инфекционных заболеваний. Однако вакцина против бешенства вводится после инфицирования и вызывает развитие протективного иммунного ответа до манифестации заболевания. Еще одним примером терапевтической вакцинации является активная иммунизация против вируса ветряной оспы у пожилых пациентов с опоясывающим лишаем. Вакцина против бешенства и вакцина против ветряной оспы служат яркими примерами эффективности лечебной вакцинации при инфекционных заболеваниях.

Целью дальнейших исследований в данной области, помимо улучшения дизайна самих вакцин, является разработка более эффективных адъювантов. В этом плане перспективной группой представляются лиганды PRR. в частности агонисты TLR (например, монофосфорил-липид А) и NLR (мурамилпептиды), которые воспроизводят природные механизмы регуляции адаптивного иммунного ответа.

Крайне востребована разработка вакцин для лечения хронических инфекций, в том числе заболеваний, вызванных простейшими, микобактериями, грибами, ВИЧ и другими вирусами. При целом ряде хронических инфекций естественный иммунный ответ и химиотерапевтические воздействия не позволяют устранить возбудителя, вследствие чего происходит хроническое повреждение тканей, обусловленное воздействием патогена или развитием воспалительного ответа на персистенцию микроорганизма. Определение антигенов, способных вызывать эффективный иммунный ответ носит преимущественно эмпирический характер. Углубление знаний о молекулярном строении эпитопов патогенов и рецепторов В- и Т-клеток. феноменах процессинга и презентации антигена, комплексе ко-

стимулирующих сигналов позволят разработать вакцины, которые, возможно, будут индуцировать адекватные адаптивные иммунные реакции, достаточно эффективные для эрадикации возбудителя или контроля хронических инфекций.

Существующие вакцины вызывают выработку антител преимущественно изотипа IgG, тогда как при естественном течении инфекции вырабатываются иммуноглобулины нескольких изотипов, и формируется долгосрочная иммунологическая память [Holmgren et al. 2005]. Одним из объяснений этих различий, является то, что вакцина минует слизистую оболочку, которая в естественных условиях является местом проникновения многих возбудителей и в которой запускается выработка антител других изотипов. Кроме того, поскольку действующие методы вакцинации не позволяют точно воспроизвести процесс инфицирования, создаваемая ими защита действует не столь длительно.

Так как дендритные клетки являются ключевым звеном системы врожденного иммунитета, запускающим также реакции приобретенного иммунитета, вакцинация дендритными клетками и разработка антигенов для дендритных клеток, представляют собой перспективные подходы к увеличению эффективности вакцин.

2.2. Восстановление или использование эволюционно сложившейся иммуногомеостатической функции микробиоты

В 2005 году члены Комитета сошлись во мнении о том, что результаты взаимодействия между человеком и колонизирующими его бактериями в целом являются благоприятными для здоровья хозяина и с разных точек зрения взаимовыгодными [Tretting 2006]. Исследования экосистемы человек-бактерии рассматривались как многообещающий источник информации для разработки иммуномодуляторов. Но если эти исследования 8 лет назад находились во многих аспектах на начальных этапах, то сегодня можно констатировать существенный прогресс в этой области. Во-первых, уточнена информация о количественном и качественном составе кишечной микробиоты человека. Во-вторых, модернизированы представления о механизмах взаимодействия бактерий с иммунной системой хозяина в контексте их влияния на баланс ТН1/Тй2/Тй17/Тй¹⁷-супбопуляций лимфоцитов. В-третьих, выявлены многие лиганд-рецепторные системы, обеспечивающие укрепление противоифекционного ответа и иммунную толерантность макроорганизма. В-четвертых, пересмотрена роль преобладающего мукозального изотипа иммуноглобулинов - IgA - как фактора поддерживающего симбионтную колонизацию слизистых. Таким образом, были получены ответы на важнейшие вопросы, сформулированные в 2005 году. Детальный анализ иммуногомеостатической роли кишечных бактерий и современных подходов/принципов модуляции микробиоты с целью повышения эффективности борьбы с инфекционными заболеваниями представлен в этом же

выпуске журнала [Калюжин 2013]. В связи с этим кратко остановимся только на роли NLR. в частности NOD2 и входящего в состав инфламмасом NLRP3 как сенсоров амбивалентных сигналов со стороны микробиоты. Лигандом этих рецепторов являются низкомолекулярные фрагменты пептидогликана клеточных стенок бактерий — мурамилпептиды. Через другие паттерн-распознающие рецепторы (PRR) бактерии либо передают стимулирующие сигналы (например, TLR), либо индуцируют иммунную толерантность (например, DC-SIGN), тогда как NLR проводят как активирующие, так и толерогенные импульсы. Понимание этого пришло в результате изучения патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Альтернативные варианты генов NOD2 и NLRP3, ассоциированные с гипофункцией этих рецепторов, ведут к развитию болезни Крона [Correa, Hirota]. Кроме того, дефекты проведения сигналов через эти рецепторы провоцируют дисбиотические изменения, в том числе избыточный бактериальный рост, в связи с недостаточной продукцией антимикробных пептидов эпителиоцитами [Biswas A, Couturier-Maillard A., Hirota]. Мутации генов NLR, которые приводят к их гиперфункции, являются причиной криопирин-ассоциированных периодических синдромов, сопровождающихся диффузным воспалением [Shinkai K 2008.].

Таким образом, NLR и их лиганды обеспечивают тонкую регуляцию кишечного гомеостаза, включающего микробный и иммунный компоненты. Если раньше считалось, что влиять на эту сложную систему можно только за счет пре- и пробиотических препаратов, то сейчас отрывается потенциал целенаправленной регуляции кишечной микробиоты за счет модуляции сигналов, проводимых через NLR. при этом в зависимости от клинической ситуации оправдано использование как агонистов, так и ингибиторов этих рецепторов [Correa].

2.3. Модуляция врожденного иммунитета

Предполагается, что модуляторы врожденного иммунитета в меньшей степени по сравнению с антибактериальными препаратами способны вызывать развитие микробной резистентности, поскольку их действие направлено не непосредственно на микроорганизм, а на различные эффекторные клетки и медиаторы.

Отдельные микроорганизмы вызывают повреждение тканей хозяина посредством факторов вирулентности, нарушающих или блокирующих врожденный иммунный ответ. В других случаях повреждение тканей является следствием избыточного ответа, либо невозможности его прекращения после устранения угрозы [Casadevall 2003]. Поэтому для модуляции врожденного иммунитета необходимы как средства, подавляющие избыточные воспалительные реакции, так и стимуляторы/реактиваторы противоинфекционного ответа.

Ключевое значение для эффективной иммуномодуляции имеет выбор времени вмешательства, поскольку препарат, обладающий протективным действием при превентивном применении, может увеличивать вероятность повреждения тканей в случае его введения на фоне уже развившейся инфекции. В связи с этим не менее важной задачей является разработка экспресс-методик выявления стадии заболевания и фазы иммунного для целенаправленного и оперативного выбора адекватного средства коррекции врожденного иммунного ответа.

Система врожденного иммунного ответа человека включает широкий круг PRR. в том числе TLR, NLR, RIG 1-подобные рецепторы (RLR), скавенджер-рецепторы, рецепторы к СЗВ-компоненту комплемента и некоторые другие молекулы, которые реагируют на различные классы микробных сигналов. Открытие PRR вызвало широкий интерес к активирующим их веществам (агонистам) как перспективным средствам модуляции врожденного иммунного ответа, который приводит движение и адаптивные звенья иммунной системы. Перечень потенциальных молекулярных мишеней для модуляторов системы врожденного иммунитета весьма широк [Beutler 2004].

Комитет отметил три наиболее перспективных пути стимуляции системы врожденного иммунитета: (1) агонисты PRR и вещества, модулирующие пути ответа PRR, (2) катионные белки макроорганизма и (3) непосредственная экспансия эффекторных клеток, в норме активируемых системой врожденного иммунитета.

Агонисты TLR уже зарекомендовали себя как многообещающие иммуномодуляторы. Так, CpG-олигонуклеотиды, действующие через TLR9, способны усиливать сопротивляемость макроорганизма к бактериальным и вирусным инфекциям, не вызывая явных нежелательных эффектов посредством гиперпродукции провоспалительных цитокинов [Klinman 2004]. Эффективность CpG установлена на моделях инфекций, вызванных *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes* и *Cryptococcus neoformans*, а также на модели полимикробного абдоминального сепсиса [Ito et al. 2005; Rice et al. 2005; Krieg 2002].

Взаимодействием с PRR обусловлены биологические и фармакологические эффекты входящего в состав ЛПС монофосфил-липида А, бета-глюканов клеточной стенки грибов и различных синтетических агонистов TLR [O'Neill 2003].

Биологически активные субъединицы пептидогликана клеточной стенки бактерий будут рассмотрены подробнее в отдельном разделе.

Катионные защитные пептиды способны модулировать врожденный иммунный ответ и защищать от инфекции, не только не вызывая воспалительного ответ, но и подавляя его [Bowdish et al. 2005; Finlay and Hancock 2004]. Пептиды данного обширного семейства секретируются фагоцитами и эпителиальными клетками, а также содержатся в слизи и других жидкостях, находящихся на границе между клетками хозяина и окружающей средой. В

высокой концентрации (например, в гранулах фагоцитов) эти пептиды способны непосредственно воздействовать на микроорганизмы. В меньших концентрациях (например, на слизистых) они выполняют роль регуляторов системы врожденного иммунитета. Не обладающие прямой антимикробной активностью производные также могут защищать от инфекции (Leist and Jaattela 2002).

Результатом активации «сторожевых» факторов системы врожденного иммунитета, таких как TLR, является экспансия различных эффекторных клеток системы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В этой связи, возможным подходом к модуляции врожденного иммунитета представляется разработка методов увеличения популяции соответствующих клеток путем введения колониестимулирующих факторов (таких, как Г-КСФ, ГМ-КСФ), либо путем совершенствования технологий трансфузии лейкоцитов, контроля апоптоза иммунокомпетентных клеток, использования «обученных» *ex vivo* или модифицированы* эффекторных клеток.

Исследования, направленные на изучение хитросплетений системы врожденного иммунитета значительно облегчат разработку потенциальных терапевтических подходов. Комитет рекомендовал провести исследования, направленные в поддержку разработки подходов к стимуляции системы врожденного иммунитета, в следующих областях:

- 1) Изучение агонистов PRR, их нисходящих сигнальных путей и эффекторных механизмов.
- 2) Изучение механизмов, регулирующих равновесие между провоспалительными и противовоспалительными звеньями врожденного иммунитета.
- 3) Изучение селективных иммуномодулирующих эффектов катионных пептидов.
- 4) Идентификация биомаркеров состояния системы врожденного иммунитета.

В анализируемом документе, подготовленном Комитетом [], наиболее перспективные подходы к подавлению и стимуляции врожденного иммунного ответа рассмотрены отдельно.

В настоящем сообщении мы оставим без комментариев методы подавления избыточных воспалительных реакций, которые, безусловно, востребованы во многих клинических ситуациях.

Вместе с тем, через призму плеiotропности биологических эффектов мурамилпептидов раскроем тезис о принципиальной возможности использования одного иммуномодулятора как для стимуляции противомикробной защиты, так и для контроля над воспалением.

3. МУР АМИЛДИПЕПТИД И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

М-ацетилмурамил-Ь-аланил-О-изоглутамин (мурамилдипептид, МДП) (рис. 2) - компонент пептидогликана группы А клеточной стенки бактерий - уже около 40 лет является объектом пристального внимания иммунофармакологов как молекула, модификации химической структуры которой привели к созданию нескольких иммуностропных препаратов и большой группы перспективных фармакологических веществ, активирующих противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет [Андропова 2006, Калюжин 1998, Пинегин 1997; Половинкина 2012, Kotani S., 1983, Kotani S., 1986 Ogawa C.2011].

Начало исследованиям биологических и терапевтических свойств мурамилпептидов (МП) было положено в начале 70-х годов XX века открытием того факта, что МДП является минимальным компонентом, обуславливающим иммуностимулирующее действие полного адьюванта Фрейнда и способным заменить в его составе микобактерию туберкулеза для стимуляции как клеточного, так и гуморального иммунного ответа [Ellouz 1974].

МП постоянно попадают в организм животных и человека в результате деградации клеточных стенок бактерий и присутствуют во многих тканях в малых концентрациях, оказывая различные нейро- и иммунорегуляторные эффекты [Adam A., 1984]. Это важно с тех позиций, что экзогенное, в частности пероральное, введение производных МДП воспроизводит физиологические и эволюционно закреплённые механизмы модуляции иммунного ответа.

3.1. Биологическая активность и клиническая эффективность мурамилпептидов

Спектр выявленных иммуностропных эффектов МП весьма широк.

МП стимулировали дифференцировку и созревание дендритных клеток, их антиген-презентирующую и цитокин-продуцирующую функции [Schenk M 2012. Wang LZ, 2011], усиливали цитотоксичность естественных киллеров (NK) [Калюжин О.В., 1994. Kalyuzhin O.V., 1996] и NKT-клеток [Chattree, 2008], продукцию иммуноглобулинов [Akasaki M 1987], активировали лимфопролиферативный ответ на Т- и В-клеточные митогены [Калюжин О.В., 1994. Kalyuzhin O.V., 1996, Akasaki], а также цитостатическую и цитотоксическую функцию макрофагов [Saiki I].

МДП и его синтетические аналоги стимулировали выработку интерлейкина-1 (ИЛ-1) [Калюжин О.В., Нелюбов М.В 2002], ИЛ-2 [Калюжин О.В., Земляков А.Е., 2002], ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 [Михайлова], ИЛ-8 [Yang S 2001], ИЛ-10, ИЛ-12 [Михайлова], ИЛ-18, ИЛ-32 [Schenk M.], ФНО [Калюжин О.В., Нелюбов М.В., 2002, Михайлова], ИФН-у [Михайлова], М-КСФ и ГМ-КСФ [Broudy V 1990.], коллагеназы [Sismey-Durrant HJ, 1989] и некоторых других биологически активных молекул; регулировали продукцию простагландинов, при

этом реактивируя функцию Т-клеток и макрофагов, подавленную хронической микобактериальной инфекцией [Edwards СК 1986].

Некоторые производные МДП внедрены в клиническую практику.

Отечественный препарат N-ацетилглюкозаминил-МДП (ГМДП, Ликопид) с успехом используется в тактических схемах лечения и профилактики целого ряда болезней у взрослых и детей [Андропова Т.М., 2009]. Наличие в структуре этого гликопептида N-ацетилглюкозаминина увеличивает биологическую активность молекулы и обеспечивает высокую клиническую эффективность при пероральном приеме [Андропова 2006, Иванов В.Т 1997, Несмеянов В.А. 1998, Пинегин Б.В 1997]. Сфера клинического применения Ликопида выходит за рамки состояний, требующих стимуляции противoinфекционной защиты и включает аутоиммунные и опухолевые заболевания. Однако в контексте настоящего сообщения приведем только данные, касающиеся применения этого иммуномодулятора при инфекциях.

Продемонстрирована целесообразность использования Ликопида в лечении и профилактике инфекционных послеоперационных осложнений [Винницкий Л.И., 1997, Хаитов Р.М, 1994.], в комплексной терапии хронического рецидивирующего фурункулеза [Баранова И.Д. 1998], бактериальных, акантамебных и грибковых поражений роговицы глаза [Майчук Ю.Ф. 2005,], туберкулеза легких [Свистунова А.С 2005], неонатальной пневмонии [Дегтярева М.В. 2000], шигеллезов и сальмонеллезов [Улуханова Л.А. 2012]. острого гематогенного остеомиелита [Минаев] и при некоторых других инфекционных заболеваниях, сопровождающихся или вызванных вторичной иммунной недостаточностью [Андропова Т.М., 2009, Иванов В.Т., 1996, Пинегин Б.В 1997].

Следует выделить выраженную превентивную и терапевтическую эффективность МП при вирусных заболеваниях. Десятидневный профилактический курс приема Ликопида достоверно снижал заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями в течение целого года как у взрослых [Воронина Е.В. 2011], так и часто и длительно болеющих детей [Кирюхин А.В 2001,]. Кроме того, иммуномодулятор существенно улучшал результаты комплексного лечения папилломавирусной инфекции [Пинегин Б.В., Минкина Г.Н., 1997], герпетических кератитов [Майчук Ю.Ф. 2005], генитального и лабиального герпеса, цитомегаловирусного гепатита [Н.Г. Соболева, 2009,], а также гепатитов А, В и С [М.В. Дегтярева, 2000].

Эффективными при социально-значимых вирусных заболеваниях были и некоторые другие производные МДП. Французскими учеными получены обнадеживающие данные по использованию МДП-а-п-бутилового эфира (Мурабутида) в иммунотерапии ВИЧ/СПИД-инфекции, в том числе сочетанной с гепатитом С [23,25]. β-Гептилгликозид МДП (С7МДП)

потенцировал эффективность стандартной противовирусной терапии хронического гепатита С [Турьянов М.Х 2004.] и лабиального герпеса [Лобанов].

Многообещающими представляются данные по использованию МП на экспериментальных моделях гриппа. Превентивное внутривенное введение МДП снижало летальность мышей, инфицированных вирусом гриппа А (IAV) сероподтипа H1N1, легочные титры IAV, а также ускоряло эрадикацию возбудителя и появление к нему антител [Masih KN 1983]. Выявлены профилактический и терапевтический эффекты Мурабутида при интраназальном и подкожном применении у животных, зараженных IAV (H3N2) [Chomel JJ, 1988]. И МДП, и Мурабутид действовали синергично с полиинозин-полицитидиловой кислотой, снижая титры возбудителя в легких и летальность мышей с IAV-инфекцией [Wyde PR, 1990]. Ликопид уменьшал вирусные титры в легких и печени при терапевтическом применении у IAV(H3N2)-инфицированных животных и, кроме того, проявлял адьювантную активность при использовании в сочетании с гриппозной вакциной. С7МДП проявлял выраженный протективный эффект как при терапевтическом, так и при профилактическом пероральном использовании у мышей, зараженных IAV (H3N2). Превентивное интраназальное введение этого гликозида МДП дозозависимо защищало мышей от инфицирования IAV (H1N1). N-ацетил-МДП и особенно N-гликолил-МДП при терапевтическом внутривенном применении существенно снижали летальность мышей с IAV/H1N1-инфекцией, выраженность воспаления и вирусную нагрузку в легочной ткани, что коррелировало с привлечением в нижние отделы респираторного тракта $Ly6C^{high}$ моноцитов [Coulombe F., 2012].

Некоторые МП проявляли и прямые противовирусные эффекты. Мурабутид подавлял репликацию вируса иммунодефицита человека I типа в макрофагах и дендритных клетках [Darcissac E.C.]. С7МДП в дозозависимой манере угнетал репликацию ВИЧ-1 в культуре Т-лимфобластоидных клеток СЕМ SS, при этом практически не влияя на жизнеспособность клеток. Этот же гликопептид оказывал умеренную виростатическую активность в культуре клеток почки собаки MDCK, инфицированных различными штаммами вируса гриппа А сероподтипов H1N1 и H3N2.

Помимо иммуномодулирующих и противовирусных эффектов, интенсивно изучается нейротропная активность МП, включающая в себя антиноцицептивное действие, индукцию медленно- и быстро-волнового сна, частичный серотонинергический агонизм, а также пирогенность [Masek K. 1986]. Последний эффект связан как с индукцией выработки иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО), так и с непосредственным нейротропным действием МП. Описана способность МДП индуцировать эндогенный синтез морфина в различных регионах головного мозга и периферических

тканях, что позволяло в эксперименте существенно снижать физическую зависимость и выраженность синдрома отмены у животных, длительно получающих морфин [Munjaj I.D],

МП минимизировали поражение печени при воздействии ряда гепатотоксинов, что было связано со стабилизацией мембран гепатоцитов [Farghali H.], а также в условиях экспериментальных моделей ишемии *in vivo* [Cursio R.]. Противоишемический эффект был обусловлен регуляцией функции купферовских клеток и снижением продукции ими провоспалительных веществ, таких как ФНО- α . Выраженное гепатопротективное действие в условиях конканавалин-А-индуцированного гепатита оказывал С7МДП [Понежева Ж.Б., 2010, Понежева Ж.Б., 2010].

Нейтротропные и некоторые другие эффекты МП, которые на первый взгляд не связаны с инфекционным процессом, представлены в настоящем сообщении не случайно. Они в той или иной степени могут оказаться полезными при разработке методов модуляции иммунного ответа, направленных на укрепление противоинфекционной защиты. Например, гепатопротективная активность и способность снижать выраженность морфиновой зависимости представляются ценными качествами при выборе эффективных средств иммунотерапии больных с вирусными гепатитами, учитывая высокую частоту наркозависимости в этой группе пациентов. Гепатопротекция является полезным свойством и при любом другом инфекционном заболевании, химиотерапия которого вызывает поражение печени. Принимая во внимание, что воспалительные инфекционные заболевания зачастую сопровождаются нарушением сна и болевым синдромом, описанные выше нейрофармакологические эффекты МП могут быть весьма востребованными. Выраженная противоопухолевая активность производных МДП, от описания которой мы сознательно ушли в этой статье, также представляет интерес в контексте высокого риска возникновения неоплазий при некоторых вирусных заболеваниях (гепатоцеллюлярная карцинома при вирусных гепатитах, рак шейки матки при папилломавирусной инфекции и др.).

Завершая описания биологических свойств и фармакологических эффектов МП отметим, что большинство продуктов иммунокомпетентных клеток, выработку которых индуцируют МП, обладают провоспалительной активностью, а в сфере клинического применения преобладают состояния, при которых клиническая эффективность этих веществ связана со стимуляцией противоинфекционного ответа. Вместе эти факты указывают, что основной областью применения МП при инфекционной патологии сегодня являются заболевания, ассоциированные с недостаточностью противоинфекционной защиты. Вместе с тем, есть определенные перспективы и для использования производных МДП в лечении заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет гиперпродукция провоспалительных веществ. Имеются серьезные основания рассматривать МП как

амбивалентные иммуномодуляторы, у которых направленность действия зависит от генетически детерминированной иммунореактивности организма, исходного функционального состояния клеток-мишеней, стадии инфекционного процесса, а также дозы и схемы применения этих соединений. На крысиных и мышинных моделях доказана способность МДП снижать выраженность острых воспалительных реакций при его введении вместе с различными флогенными веществами [Zidek Z.,]. МДП-глицеролдипальмитат подавлял *in vitro* и *in vivo* экспрессию мРНК NO-синтазы, ФНО и ИЛ-1 β в активированных макрофагах [Zunic M.]. МП потенцировали выработку важнейших противовоспалительных цитокинов: трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и антагониста рецептора ИЛ-1. На мышинной модели септического шока доказана способность аналога МДП ограничивать воспаление за счет снижения уровня циркулирующих флогенных медиаторов [Wardowska 2009]. Явные противовоспалительные свойства выявлены у синтетического деривата МДП - DFK1012. Это вещество подавляло продукцию макрофагами ИЛ-6, ФНО и ИЛ-12 p40, индуцированную другими лигандами TLR и NLR, в том числе и самим МДП [Lee К-Н. 2011]. Повторные введения С7МДП мышам индуцировали выработку спленocyтaми *ex vivo* как про-, так и противовоспалительных цитокинов [Михайлова Л.П. 2004], а в условиях экспериментального сепсиса, вызванного различными грамположительными и грамотрицательными микробами, это вещество подавляло выработку ФНО и ИЛ-1, достоверно увеличивая выживаемость животных [Калюжин О.В. Авт. 2002]. Приведенные примеры высокой эффективности МП на моделях гриппа *in vivo*, в условиях которых повреждение макроорганизма определяется не только патогенными факторами вируса, но и гиперергическим ответом хозяина, подтверждают бифункциональные свойства этих соединений.

3.2. Молекулярные механизмы действия мурамилпептидов

Одной из важнейших составляющих доказанной эффективности и безопасности любого препарата, в том числе иммуномодулятора, является изученность молекулярных механизмов его действия. С этих позиций МП представляют собой положительный пример и выгодно отличаются от многих других иммуностропных средств.

Основные молекулярные механизмы действия мурамилпептидов связаны с его способностью взаимодействовать с PRR - представителями суперсемейства NLR [M. Windheim, 2007]. Наиболее известным сенсором МДП и его производных являются цитозольный протеин NOD2/CARD15. Проникновение МДП в цитоплазму и связь с LRR-доменом этого рецептора ведет к конформационным изменениям последнего и взаимодействию CARD-домена NOD2 с аналогичным доменом протеина RIP2 (рис. 3). В

дальнейшем с участием еще нескольких адаптерных молекул происходит активация киназного комплекса ИКК, состоящего из нескольких субъединиц, который фосфорилирует ингибитор транскрипционного фактора NF-κB (IκBα). Последующая деградация IκBα 268-протеасомами ведет к высвобождению NF-κB и его перемещению в ядро, где этот фактор активирует экспрессию генов важнейших для противоионфекционного ответа цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α и некоторых других медиаторов [Correa, 2012].

Помимо RIP2-, ИКК-, NF-κB-зависимой стимуляции выработки цитокинов, существует и другой активационный путь, который запускается после связывания МДП с NOD2. В этом случае каскад биологических событий, включающий последовательные RIP2-, TAV/ТАК-1-, MAPK-опосредованные этапы, в конечном итоге ведет к активации другого фактора транскрипции - AP-1 (рис. 3) [Correa, 2012].

Синтетические и природные МП, имеющие в своем составе олигопептидной цепи у-D-глутамил-диаминопимелиновую кислоту взаимодействуют, кроме того, с цитозольными рецепторами NOD1, которые также при участии RIP2 индуцируют NF-κB- и AP-1-зависимую транскрипцию генов провоспалительных цитокинов.

Установлено, что МП способны стимулировать продукцию интерферонов (ИФН) I типа по NOD2-, RIP2-, TIKK1/ИКК8- и IRF5(wин 1BP7)-опосредованному пути [Chang Foreman H-C, 2012], что вероятно вносит вклад с описанную выше эффективность этих соединений при вирусных инфекциях.

Доказано участие и других рецепторно-сигнальных систем в реализации биологических эффектов МДП и его производных, в частности NALP1- и ПАБР3-инфламмасом (рис. 3). Взаимодействие мурамилпептидов с этими системами ведет к активации каспазы-1, важнейшего фактора превращения неактивных проциитокинов - про-ИЛ-1β, про-ИЛ-18 и про-ИЛ-33 - в биологически зрелые молекулы [Fitzgerald K.A.]. Таким образом, МП обеспечивают одновременно MOO2-опосредованные сигналы, стимулирующие экспрессию молекул-предшественников, и ПАБЧ/ЛАТР3-инфламмасома-зависимое созревание соответствующих цитокинов [Li-Chung Hsu, 2008].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* обнаружена способность NOD1- и ПОЭ2-агонистов вызвать Л1P2-независимую активацию аутофагии - процесса лизосома-опосредованного разрушения внутриклеточных микробов [Cooney, R; Travassos, L. H., Cameiro, L. A., Ramjeet, M. et al.]. Роль этого процесса как важного компонента врожденной противоионфекционной защиты уже не вызывает сомнений [Deretic, V. 2012]. В биологическом каскаде МДП-индуцированной аутофагии пока остаются «черные ящики», но некоторые ключевые молекулярные события расшифрованы [Cooney, R; Travassos, L. H., Cameiro, L. A., Girardin, S.].

Плейотропность биологических эффектов МП позволяет предположить, что в ближайшем будущем будут открыты и другие, возможно NOD-независимые, механизмы действия этой группы иммуномодуляторов. Выявление новых и уточнение известных молекулярных путей реализации фармакологических эффектов МП призваны оптимизировать разработку методов регуляции противоинфекционной защиты и воспалительных реакций нашего организма. Открытие основных сенсоров низкомолекулярных фрагментов бактериального пептидогликана, а также зависимости характера и последствий взаимодействия с рецепторами от структуры МП создало основу для целенаправленного выделения и синтеза новых биологически активных молекул, перспективных в плане клинического применения, например, включающих одновременно NOD1- и КОЭ2-лиганды [Girardin SE.et al., 2003.]

Заключение

Невозможность эффективного контроля над инфекционными заболеваниями с помощью химиотерапевтических этиотропных средств определяет актуальность поиска альтернативных подходов, в частности основанных на модуляции противоинфекционного иммунитета. Разработка действенных и безопасных средств иммуномодуляции и методов их применения может в корне изменить тактические схемы лечения многих инфекций. Есть основания предполагать, что в определенных случаях иммуномодулирующая терапия станет не только важным дополнением к имеющемуся арсеналу этиотропных средств, но и будет основным подходом к достижению контроля над инфекционным процессом. Некоторые иммуномодуляторы уже нашли клиническое применение. Среди них с позиции детальной изученности клеточных и молекулярных механизмов действия выделяются МП. Целесообразность клинического применения этих иммуномодуляторов при многих заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью противоинфекционной защиты, уже давно не вызывает сомнения. Продемонстрирована принципиальная возможность использования МП и для предотвращения избыточных воспалительных реакций на инвазию патогенов. Необходимы дополнительные исследования для выявления четкого круга заболеваний, их стадий и этиопатогенетических особенностей, при которых МП могут реализовывать свой противовоспалительный потенциал. Какой бы ни была цель иммуномодуляции, залогом ее эффективности является персонализация схем применения иммуномодуляторов. Выявление биомаркеров, отражающих иммунный статус и другие особенности пациента и заболевания, позволит лучше прогнозировать конечный эффект использования иммуноотропных средств. Сложность устройства иммунной системы,

комплексность и неполная изученность взаимодействий в системе «микроб—хозяин» не должны останавливать нас от продолжения развития иммуномодулирующей терапии.

Литература

1. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.
 2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007.
 3. Караулов А.В., Сокурченко С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 1. С. 7-13.
 4. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 5th edition. New York: Garland Publishing, 2001.
 5. Casadevall A., Pirofski L.-A. The damage-response framework of microbial pathogenesis // Nat. Rev. Microbiol. 2003. Vol. 1. P. 17-24.
 6. Калюжин О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противоифекционной защиты в свете иммуногемеостатической роли микробиоты // Эффективная фармакотерапия: Аллергология и иммунология. 2013. № 2. С. 4-17.
 7. Couturier-Maillard A., Secher T., Rehman A. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer J Clin Invest. 2013 February 1; 123(2): 700-711. doi: 10.1172/JCI62236
 8. Hirota S.A., Ng J., Lueng A. The NLRP3 inflammasome plays key role in the regulation of intestinal homeostasis // Inflamm. Bowel Dis. 2011. V. 17 (6). P. 1359-1372. doi :10.1002/ibd.21478.
 9. Biswas A., Petnicki-Ocwieja T., Kobayashi K.S. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity // J. Mol. Med. (Berl). 2012. Vol. 90 (1). P. 15-24. doi: 10.1007/s00109-011 -0802-y.
 10. Shinkai K., McCalmont T.H., Leslie K.S. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation// Clin. Exp. Dermatol. 2008. Vol. 33. P. 1-9.
- И. Калюжин О.В. Пробиотики как современные средства укрепления противоифекционной защиты: миф или реальность? Русский медицинский журнал. 2012. №28. С. 1395-1401.

12. Penders J., Stobberingh E.E., Savelkoul P.H.M., Wolffs P.F.G. The human microbiome as a reservoir of antimicrobial resistance // *Front. Microbiol.* 2013. Vol. 4. Art. 87. doi: 10.3389/fmicb.2013.00087.
13. Buchwald U.K., Pirofski L. Immune therapy for infectious diseases at the dawn of the 21st century: the past, present and future role of antibody therapy, therapeutic vaccination and biological response modifiers // *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9. P. 945-968.
14. Casadevall A., Pirofski L.-A. A new synthesis for antibody-mediated immunity // *Nat Immunol.* 2011. December 16. Vol. 13 (1). P. 21-28. doi: 10.1038/ni.2184.
15. Casadevall A. Passive antibody therapies: progress and continuing challenges // *Clin. Immunol.* 1999. Vol. 93 (1). P. 5-15.
16. Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Мурамилдипептиды - иммуностимулирующие лекарственные средства нового поколения // *Венеролог.* 2006. № 6. С. 11-15.
17. Калюжин О.В. Производные мурамилдипептида в эксперименте и клинике // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1998. № 1. С. 104-108.
18. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И. Препараты мурамилдипептидового ряда - иммуностимулирующие лекарственные средства нового поколения // *Int. J. Immunorehabilitation.* 1997. № 6. С. 27-34.
19. Половкина В.С., Марков Е.Ю. Иммуноадъювантные свойства мурамилдипептида // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2012. № 1 (83). С. 149-153.
20. Bahr G.M., Chedid L. Immunological activities of muramyl peptides. // *Federat. Proc.* 1986. Vol. 45 (11). P. 2541-2544.
21. Kotani S., Azuma I., Tacada H. et al. Muramyl dipeptides: prospect for cancer treatment and immunostimulation // Klein T., Specter S., Feldman H., Szentivanyi A., eds. *Biological response modifiers In human oncology and Immunology.* N.Y.: Plenum. 1983. P. 117-158.
22. Kotani S., Tsujimoto M., Koga T. et al. Chemical structure and biological activity relationship of bacterial cell walls and muramyl peptides // *Federat. Proc.* 1986. Vol. 45 (11). P. 2534-2540.
23. Ogawa C., Liu Y.-J., Kobayashi K.S. Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant in immunological disorders and cancer therapy // *Curr. Bioact. Compd.* 2011. Vol. 7(3). P. 180-197. doi: 10.2174/157340711796817913.
24. Ellouz F., Adam A., Ciobaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1974. Vol. 59. P. 1317-1325.

25. Adam A., Lederer E. Muramyl peptides: Immunomodulators, sleep factors, and vitamins. // Stevens D.G., ed. Medical research reviews. Vol. 4. N.Y.: Wiley and Sons. 1984. P. 111-152.
26. Schenk M., Krutzik S. R., Sieling P. A. et al. NOD2 triggers an interleukin-32-dependent human dendritic cell program in leprosy // Nat. Med. 2012. Vol. 18. P. 555-563.
27. Wang L.Z., Li X.L., Pang X.Y., Sun L.R. Muramyl Dipeptide modulates differentiation, maturity of dendritic cells and anti-tumor effect of DC-mediated T cell in acute leukemia children // Hum. Vaccin. 2011. Vol. 7 (6). P. 618-24.
28. Калюжин О.В., Фукс Б.Б., Бовин Н.В. и др. Иммуномодулирующая активность новых производных мурамилдипептида in vitro. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994. Т. 117. № 5. С. 510-513.
29. Kalyuzhin O.V., Zemlyakov A.E., Fuchs B.B. Distinctive immunomodulating properties and interactivity with model membranes and cells of two homologous muramyl dipeptide derivatives // Int. J. Immunopharmacol. 1996. Vol. 18 (11). P. 651-659.
30. Chattree V., Khanna N., Bisht V., Rao D.N. Inhibition of apoptosis, activation of NKT cell and upregulation of CD40 and CD40L mediated by M. leprae antigen(s) combined with Murabutide and Trat peptide in leprosy patients // Mol. Cell. Biochem. 2008. Vol. 309 (1-2). Vol. 87-97.
31. Akasaki M., Takasaki T., Kita Y., Tsukada W. Augmentation of immune responses by a muramyl dipeptide analog, MDP-Lys (L18) // Agents and Actions. 1987. Vol. 22 (1/2). P. 144-150.
32. Saiki L, Saito S., Fujita C. et al. Induction of tumoricidal macrophages and production of cytokines by synthetic muramyl dipeptide analogues // Vaccine. 1988. Vol. 6 (3). P. 238-244.
33. Калюжин О.В., Нелюбов М.В., Калюжина Е.В. и др. Влияние конфигурации гликозидной связи и структуры агликона гликозидов мурамилдипептида на их способность стимулировать продукцию интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли макрофагами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 134. № 9. С. 326-328.
34. Калюжин О.В., Земляков А.Е., Калюжина Е.В. и др. Действие гликозидов мурамилдипептида на пролиферацию лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 134. № 8. С. 186-190.

35. Михайлова Л.П., Макарова О.В., Калюжин О.В. и др. Влияние глимурида на продукцию цитокинов спленоцитами мышей C57BL/6 и BALB/c // Иммунология. 2004. Т. 25. №3. С. 152-154.
36. Yang S., Tamai R., Akashi S. et al. Synergistic effect of muramyl dipeptide with lipopolysaccharide or lipoteichoic acid to induce inflammatory cytokines in human monocytic cells in culture // Infect. Immun. 2001. Vol. 69 (4). P. 2045-2053.
37. Broudy V.C., Kaushanovsky K., Shaemaker S.G. et al. Muramyl dipeptide induces production of hemopoietic growth factors in vivo by mechanism independent of tumor necrosis factor//J. Immunol. 1990. Vol. 144 (10). P. 3789-3794.
38. Sismey-Durrant H.J., Atkinson S.J., Hopps R.M., Heath J.K. The effect of lipopolysaccharide from bacteroides gingivalis and muramyl dipeptide on osteoblast collagenase release // Calcif. Tissue Int. 1989 Vol. 44 (5). P. 361-363.
39. Edwards C.K. 3rd, Hedegaard H.B., Zlotnik A. et al. Chronic infection due to Mycobacterium intracellulare in mice: association with macrophage release of prostaglandin E2 and reversal by injection of indomethacin, muramyl dipeptide, or interferon-gamma // J. Immunol. 1986. Vol. 136 (5). P. 1820-1827.
40. Андропова Т.М., Пинегин Б.В., Козлов И.Г. Ликопид (ГМДП) - современные представления, 5-е изд., доп. и перераб. М., 2009.
41. Иванов В.Т., Андропова Т.М., Несмеянов В.А. и др. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамил дипептида (ликонида) // Клиническая медицина. 1997. № 3. С. 11-15.
42. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // International Journal of Immunorehabilitation. 1998. No 10. С. 19-29.
43. Винницкий Л.И., Бунатян К.А., Пинегин Б.В. и др. Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике // Вестник РАМН. 1997. № 11. С. 46-48.
44. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Бутаков А.А. и др. Иммунотерапия инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора гликопина // Иммунология. 1994. № 2. С. 47-50.
45. Баранова И.Д. Эффективность применения ликонида у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХФР) // Int. J. Immunorehabilitation. 1998. № 8. С. 97.

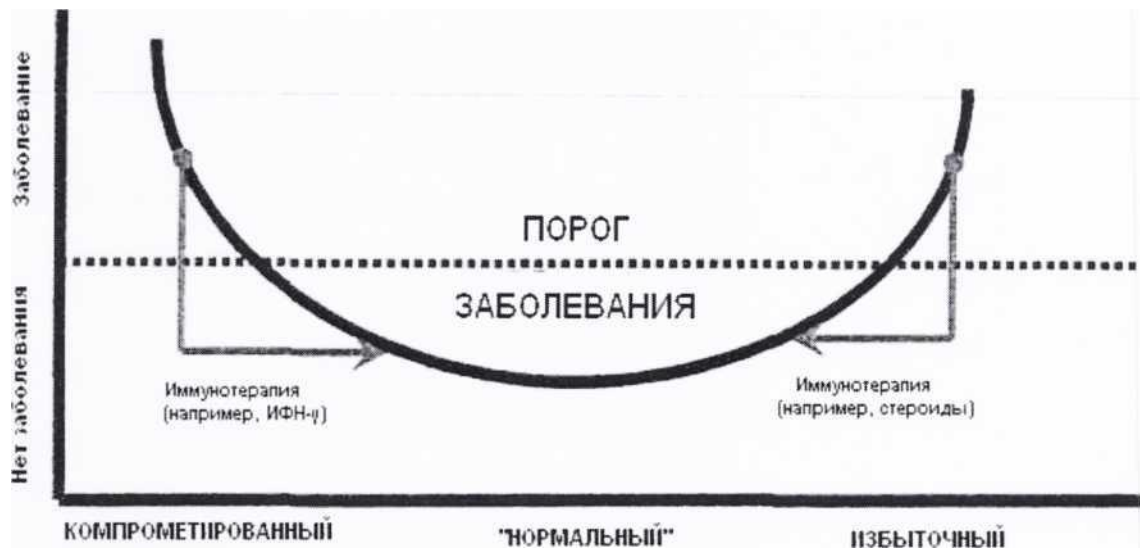
46. Майчук Ю.Ф. Десятилетний опыт применения иммуномодулятора Ликопида в комплексной терапии воспалительных заболеваний глаз // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2005. Т. 5. № 2. С. 52-56.
47. Свистунова А.С., Пинегин Б.В., Литвинов В.И. и др. Ликопид в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Пособие для врачей. М. 2005.
48. Дегтярёва М.В., Володин Н.Н., Бахтиян К.К. и др. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2. № 1. С. 69-76
49. Улуханова Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика шигеллезов и сальмонеллезов у детей. Оптимизация тактики терапии (на примере Республики Дагестан. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2012.
50. Минаев С.В., Моторина Р.А., Тимофеев С.В. Применение иммуномодулирующей терапии у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 5. С. 93-97.
51. Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Ликопид (ГМДП) - новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунной недостаточностью // Иммунология. 1996. №2. С. 4-6.
52. Воронина Е.В. ГМДП (Ликопид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования) // Практическая медицина. Оториноларингология. Ааллергология. Пульмонология. 2011. № 1 (48). С. 2-4.
53. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликопидом // Российский педиатрический журнал. 2001. № 5. С. 27-29.
54. Пинегин Б.В., Минкина Т.Н., Агикова Л.А. и др. Использование нового иммуномодулятора ГМДП при лечении больных папилломавирусной инфекции шейки матки // Иммунология. 1997. № 1. С. 49-51.
55. Соболева Н.Г., Шаповалова Т.И., Осипова И.Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 100-103.

56. Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Учайкин В.Ф. и др. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида в педиатрии. Методическое пособие для врачей. М., 2000.
57. Bahr G.M. Non-specific immunotherapy of HIV-1 infection: potential use of the synthetic immunodulator murabutide // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003. Vol. 51. P. 5-8.
58. Bahr G.M., De La Tribonniere X., Darcissac E. et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with murabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003. Vol. 51. P. 1377-1388.
59. Турьянов М.Х., Калюжин О.В., Нелюбов М.В. и др. Комплексная противовирусная терапия гепатита С. Учебно-методическая разработка. М.: РМАПО, 2004.
60. Лобанов Д.С. Гликозиды мурамилдипептида: иммуномодулирующая активность и возможность использования при вирусных болезнях. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
61. Masihi K.N., Brehmer W., Lange W., Ribi E. Effects of mycobacterial fractions and muramyl dipeptide on the resistance of mice to aerogenic influenza virus infection // *Int. J. Immunopharmacol.* 1983. Vol. 5. P. 403-410. doi: 10.1016/0192-0561(83)90015-2.
62. Chomel J.J., Simon-Lavoine N., Thouvenot D. et al. Prophylactic and therapeutic effects of murabutide in OF1 mice infected with influenza A/H3N2 (A/Texas/1/77) virus // *J. Biol. Response Mod.* 1988. Vol. 7. P. 581-586. doi: 10.1016/0192-0561(85)90307-8.
63. Wyde P.R., Six H.R., Ambrose M.W., Throop B.J. Muramyl peptides and polyinosinic-polycytidylic acid given to mice prior to influenza virus challenge reduces pulmonary disease and mortality// *J. Biol. Response Mod.* 1990. Vol. 9. P. 98-102.
64. Coulombe F., Fiola S., Akira S. et al. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection// *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (5). Art. e36734. doi: 10.1371/journal.pone.0036734.
65. Darcissac E.C., Truong M.J., Dewulf J. et al. The synthetic immunomodulator murabutide controls human immunodeficiency virus type 1 replication at multiple levels in macrophages and dendritic cells // *J. Virol.* 2000. Vol. 74 (17). P. 7794-7802.
66. Masek K. Multiplicity of biological effects of muramyl dipeptide // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 8 (2). P. 97-99.
67. Munjal I.D., Schmidt D., Spector S. Role of endogenous morphine in the attenuation of opiate withdrawal syndrome by N-acetylmuramyl-L-alanine-D-isoglutamine (MDP) // *Neuropsychopharmacology*. 1996. Vol. 15 (1). P. 99-103.

68. Farghali H., Machkova Z., Kamenikova L. et al. The protection from hepatotoxicity of some compounds by the synthetic immunomodulator muramyl dipeptide (MDP) in rat hepatocytes and in vivo // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1984. Vol. 6/8. P. 449-454.
69. Cursio R., Gugenheim J., Panaia-Ferrari P. et al. Improvement of normothermic rat liver ischemia/reperfusion by muramyl dipeptide//*J. Surg. Res.* 1998. Vol. 80(2). P. 339-344.
70. Понежева Ж.Б., Обернихин С.С., Данилова И.Г., Калюжин О.В. Динамика морфологических и иммунологических проявлений Кон А-индуцированного гепатита у мышей Balb/c при профилактическом и лечебном введении глимурида // *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2010. № 2 (30). С. 108-109.
71. Понежева Ж.Б., Обернихин С.С., Калюжин О.В., Караулов А.В. Влияние β-гептилгликозида мурамилдипептида на альтеративные изменения печени и пролиферацию спленоцитов и тимоцитов мышей с гепатитом, индуцированным конканавалином А // *Российский иммунологический журнал.* 2010. Т. 4 (13). № 3. С. 243-247.
72. Zidek Z., Masek K., Sedivy F. Anti-inflammatory effects of muramyl dipeptide in experimental models of acute inflammation // *Agents Actions.* 1984. Vol. 14. P. 72-75.
73. Zunic M., Bahr G.M., Mudde G.C. et al. MDP(Lysyl)GDP, a nontoxic muramyl dipeptide derivative, inhibits cytokine production by activated macrophages and protects mice from phorbol ester- and oxazolone-induced inflammation // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 111 (1). P. 77-82.
74. Wardowska A., Dzierzbicka K., Szarynska M. et al. Analogues of muramyl dipeptide (MDP) and tuftsin limit infection and inflammation in murine model of sepsis // *Vaccine.* 2009. Vol. 27 (3). P. 369-374. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.017.
75. Lee K.-H., Liu Y.-J., Biswas A., Ogawa C., Kobayashi K.S. A novel aminosaccharide compound blocks immune responses by Toll-like receptors and nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat proteins // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286 (7). P. 5727-5735.
76. Калюжин О.В. Поиск эффективных направлений синтеза и разработка высокоэффективных иммуномодуляторов-мурамилпептидов. Автореф. дисс. до кт. мед. наук. М., 2002.
77. Windheim M., Lang C., Peggie M. et al. Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide // *Biochem. J.* 2007. Vol. 404 (Pt 2). P. 179-190. doi: 10.1042/BJ20061704.
78. Correa R.G., Milutinovic S., Reed J.C. Roles of NOD1 (NLRC1) and NOD2 (NLRC2) in innate immunity and inflammatory diseases // *Biosci. Rep.* 2012. Vol. 32. P. 597-608.

79. Chang Foreman H.-C., Van Scoy S., Cheng T.-F., Reich N.C. Activation of interferon regulatory factor 5 by site specific phosphorylation // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7 (3). Art. e33098. doi:10.1371/journal.pone.0033098.
80. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation // *European Journal of Immunology*. 2010, Vol. 40 (3). P. 595-598. doi: 10.1002/eji.201040331.
81. Hsu L.-C., Ali S.R., McGillivray S. et al. A NOD2—NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105 (22). P. 7803-7808. doi: 10.1073/pnas.0802726105.
82. Cooney R., Baker J., Brain O. et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16. P. 90-97.
83. Travassos L.H., Cameiro L.A., Ramjeet M. et al. NOD1 and NOD2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11. P. 55-62.
84. Deretic, V. Autophagy as an innate immunity paradigm: expanding the scope and repertoire of pattern recognition receptors // *Curr. Opin. Immunol.* 2012. Vol. 24. P. 21-31.
85. Travassos L.H., Cameiro L.A., Girardin S., Philpott D.J. NOD proteins link bacterial sensing and autophagy // *Autophagy*. 2010. Vol. 6 (3). P. 409-411.
86. Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M. et al. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nodi and Nod2 // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278 (43). P. 41702-41708.
87. Abreu M.T., Ardiri M. Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research // *Pediatr.* 2004. Vol. 144. P. 421-429.
88. Andersson U., Tracey K.J. HMGB1 in sepsis // *Scand. J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 35. P. 577-584.
89. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29. P. 1303-1310.

Повреждение тканей хозяина



Иммунный ответ

Рисунок 2

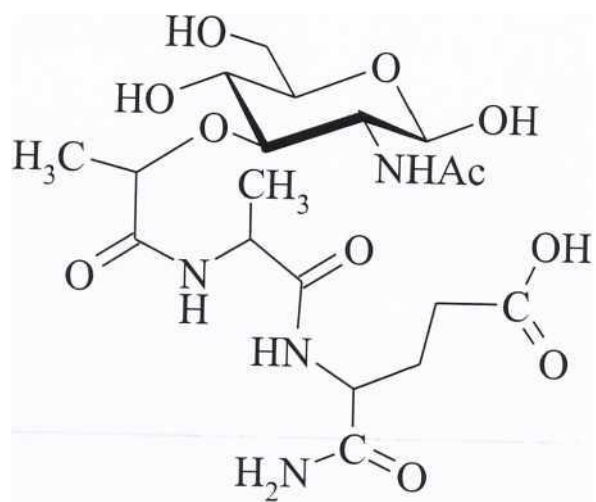


Рисунок 3
Мурамылпептиды

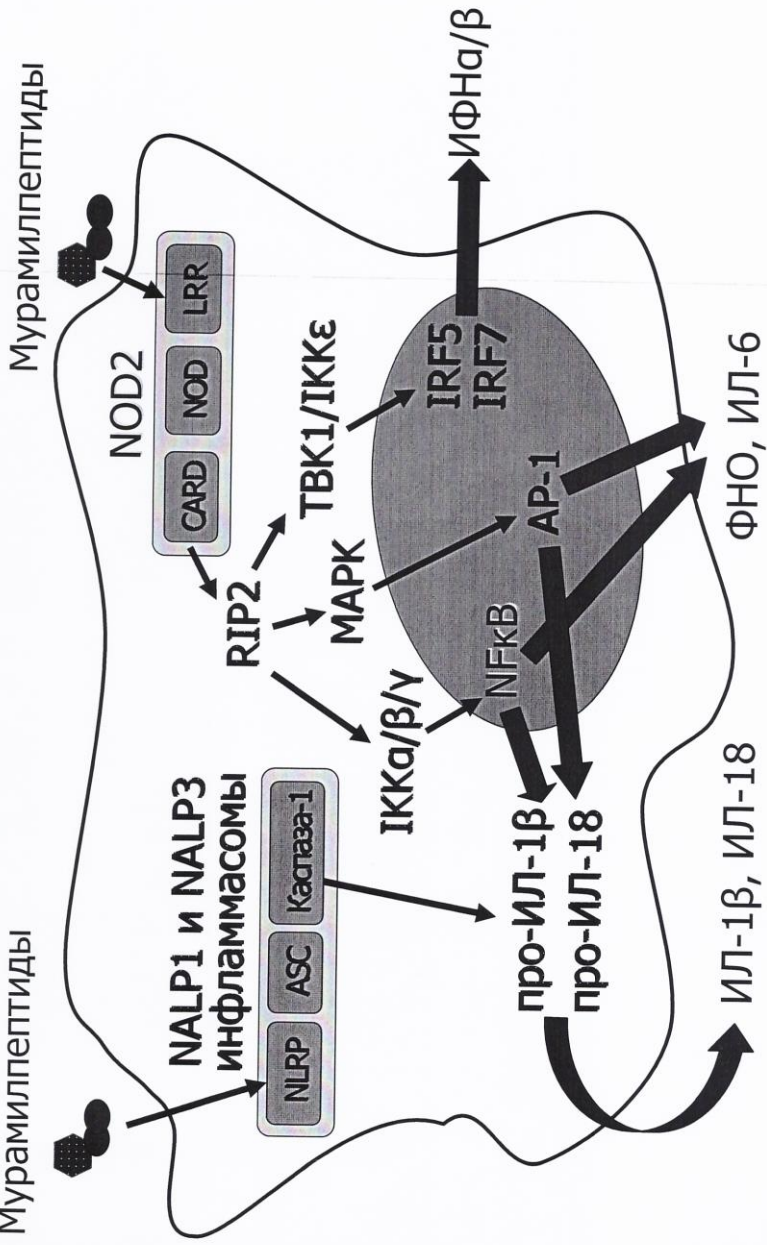


Рисунок 1

Кривая «повреждение-ответ»

Рисунок 2

Структура 1\3-ацетилмурамил-Е-аланил-О-изоглутамина

Рисунок 3

Молекулярные механизмы действия мурамилпептидов

Примечание: ASC - apoptosis-associated speck-like protein containing CARD; AP-1 - activator protein 1; CARD - caspase recruitment domain; ИКК. - inhibitory κ B kinase; IRF - interferon regulatory factor; LRR - leucine-rich repeat domain; NALP - NACHT domain-, leucine-rich repeat-, pyrin domain-containing protein; NLRP - NLR-pyrin domain containing; NOD - nucleotide binding and oligomerization domain; NF- κ B - nuclear factor- κ B; MAPK - mitogen-activated protein kinase; RIP2 - receptor-interacting protein 2; TBK1 - [tumour-necrosis-factor-receptor-associated factor-associated nuclear factor- κ B activator-binding kinase 1.