

Обзоры

© Коллектив авторов, 2019

Пинегин Б.В., Хайтов Р.М.

Современные принципы создания иммуотропных лекарственных препаратов

National Research Center – Institute of immunology of Federal Medico-Biological Agency, 115522, Moscow, Russia

Резюме

В настоящее время показано, что включение иммуностимуляторов в комплексную терапию заболеваний, связанных с нарушением иммунной системы, позволяет в ряде случаев существенно повысить эффективность этиотропной терапии и быстрее достичь клинического эффекта. Эти данные стали основой для создания ряда лекарственных препаратов, направленных на усиление функциональной активности клеток иммунной системы. В то же время возникла необходимость стандартизации и разработки определенных требований к лекарственным препаратам, относящимся к иммуностимуляторам, чему и посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: иммунофармакология; этиотропная терапия; иммуностимуляторы; патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; врожденный иммунитет; обзор

Статья поступила 02.08.2019. Принята в печать 16.10.2019.

Для цитирования: Пинегин Б.В., Хайтов Р.М. Современные принципы создания иммуотропных лекарственных препаратов. Иммунология. 2019; 40 (6): 57–62. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16008

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Пинегин Борис Владимирович –
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделом
клинической иммунологии
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»
ФМБА России,
Москва, Россия
E-mail: bvpinegin@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-8329-212X>

Pinegin B.V., Khaitov R.M.

Modern principles of immunotropic drugs creation

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, 115522, Moscow, Russia

Abstract

It has now been shown that the inclusion of immunostimulators in the complex therapy of diseases associated with impaired immune system, can significantly increase in some cases the effectiveness of etiotropic therapy and reach the clinical effect quicker. These data were the basis for the creation of a number of therapeutic drugs aimed at activating the functional activity of the cells of the immune system. At the same time, as a result of these data, it became necessary to standardize and develop certain requirements for therapeutic drugs, defined as immunostimulators, which this review is devoted to.

Keywords: immunopharmacology; etiotropic therapy; immunostimulators; pathogen-associated molecular patterns; innate immunity; review

Received 02.08.2019. Accepted 16.10.2019.

For citation: Pinegin B.V., Khaitov R.M. Modern principles of immunotropic drugs creation. Immunologiya. 2019; 40 (6): 57–62. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16008

Funding. The study had no sponsor support.

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

For correspondence
Pinegin Boris V. – MD, Professor,
Head of the Clinical immunology
department,
NRC Institute of Immunology
FMBA of Russia,
Moscow, Russia
E-mail: bvpinegin@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-8329-212X>

В настоящее время стало ясно, что практически при всех заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы происходят изменения в функционировании иммунной системы. Эти изменения могут происходить как со знаком минус, так и со знаком плюс. Может происходить как понижение иммунной реактивности организма и соответственно антиинфекционного и противоопухолевого иммунитета,

следствием чего становятся повышенная инфекционная заболеваемость и склонность к развитию хронических инфекционно-воспалительных процессов, а также онкологических заболеваний, так и активация. Во втором случае происходит повышение иммунной реактивности организма, что на первый взгляд представляется положительным явлением, в результате которого активируется антиинфекционный иммунитет и снижается

инфекционная заболеваемость. Следует помнить, что повышение иммунной реактивности лежит в основе практически всех серьезных аутоиммунных и аутореактивных воспалительных заболеваний нервной ткани, желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, практически всех систем организма [1]. Существует достаточно тонкая грань в поддержании баланса между иммунокомпетентными клетками, учитывая то разнообразие регуляторных факторов, включая дефензины, кателицидины, цитокины и их рецепторы, низкомолекулярные медиаторы и др., которые они синтезируют, и эта грань носит сугубо индивидуальный характер. Это положение следует помнить, когда главной целью научно-исследовательской работы является создание нового иммуностропного лекарственного средства, направленного на изменение функциональной активности иммунной системы. Это положение надо также помнить при назначении с лечебной или лечебно-профилактической целью практически любого иммуностропного препарата.

На основании функциональной активности иммуностропные препараты можно разделить на две большие группы: иммуностимуляторы и иммунодепрессанты. В первом случае целью является повышение функциональной активности иммунной системы, во втором случае – понижение функциональной активности иммунной системы.

В настоящее время наиболее интенсивно развивается положение об иммуностимуляторах. В результате фундаментальных биохимических и молекулярно-генетических работ выявлена важная, а иногда и ведущая роль понижения активности иммунной системы в этиологии и патогенезе ряда тяжелых заболеваний человека, и показано, что включение иммуностимулирующих препаратов в этиотропную терапию может существенно повысить эффективность лечения. Это понимание явилось толчком для многочисленных исследований, результатом которых было создание ряда иммуностимулирующих препаратов, направленных на активацию врожденного иммунитета. Такая направленность исследований была вполне логичной, так как первой линией защиты организма от инфекции является врожденный иммунитет. Очевидно, что чем выше, до определенных пределов, функциональная активность клеток врожденного иммунитета слизистых оболочек дыхательного, желудочно-кишечного и респираторного трактов, тем меньше вероятность развития инфекционного заболевания любой этиологии. По мнению А.М. Безредки – основоположника учения о местном иммунитете, теоретически вообще существует возможность значительного снижения инфекционной заболеваемости, вплоть до полной ликвидации только на основе активации клеток врожденного иммунитета [2].

Так как микроорганизмы – главные и естественные активаторы врожденного иммунитета, микробы, их компоненты и продукты жизнедеятельности служили основным исходным материалом для создания иммуно-

стимулирующих препаратов. Исходя из этой логической посылки для стимуляции врожденного иммунитета и повышения антиинфекционной резистентности были созданы и применяются лекарственные препараты:

- на основе лизатов микроорганизмов – бронхомунал, имудон, ИРС-19, паспат;
- на основе частично очищенных компонентов бактериальной клетки, таких как липополисахариды – продигозан, пирогенал, лентинан;
- на основе рибосом – рибомунил;
- на основе нуклеиновых кислот – нуклеинат натрия, ридостин;
- на основе фрагментов пептидогликанов клеточной стенки микроорганизмов – Ликопид®, полимурамил и иммуномакс [3].

Все указанные препараты зарегистрированы как иммуностропные лекарственные средства и рекомендуются для лечения ряда заболеваний с нарушениями иммунитета и прежде всего с понижением функциональной активности иммунной системы. Перечисленные препараты обладают иммуностимулирующими свойствами и, без сомнения, могут оказывать определенный лечебный эффект при грамотном применении. Однако многие из этих препаратов имеют один существенный недостаток, который является принципиальным на современном этапе развития иммунологической науки, а именно: за небольшим исключением, не установлен механизм действия лекарственного средства на клеточном и молекулярном уровне, не идентифицирован и не выделен в чистом виде активный компонент. Этот недостаток особенно очевиден, когда в теоретической иммунологии сделан принципиальный рывок в изучении биохимических и молекулярно-генетических механизмов взаимодействия клеток иммунной системы и чужеродных агентов как экзогенной (микроорганизмы), так и эндогенной (аутоантигены), природы, что дало возможность сформулировать основные требования к создаваемым иммуностимулирующим препаратам. Эти требования основываются на трех положениях: о патоген/микроб-ассоциированных молекулярных паттернах (pathogen/microbial-associated molecular pattern – PAMP/MAMP), о паттерн-распознающих рецепторах (pattern-recognition receptor – PRR) и о сигнальных путях, активируемых при взаимодействии лиганда (PAMP) с рецептором (PRR).

Практически у всех микроорганизмов, в том числе и у патогенных, идентифицированы биологически активные компоненты – паттерны (PAMP/MAMP), ответственные за связывание с рецепторами клеток врожденного иммунитета. Это связывание вызывает в клетках врожденного иммунитета активацию соответствующих сигнальных путей и экспрессию соответствующих генов, что в конечном итоге ведет к повышению антиинфекционной резистентности организма. Задачей теоретической иммунологии является идентификация таких фрагментов и разработка методов их выделения. Если поставлена цель создания нового иммуностропного лекарственного средства, направленного на

активацию иммунитета, то современное состояние иммунологической науки требует получения препаратов МАМР/РАМР в химически чистом виде. Эти препараты должны представлять собой минимальные биологически активные фрагменты исходного микроба, воспроизводящие его иммуностимулирующие эффекты, но не оказывающие токсического и пирогенного эффекта на организм. Преимуществом пользуются препараты, имеющие достаточно простую химическую структуру, позволяющую получать их с помощью химического синтеза. Следует отметить, что эффективными иммуностимуляторами являются сами бактериальные клетки. Наибольшей иммуностимулирующей активностью в составе бактериальной клетки обладают ДНК, содержащая неметирированные CpG-последовательности, и клеточная стенка, главным компонентом которой является пептидогликан, содержащий мурамилпептидные соединения. Эти вещества являются уникальными для прокариотов.

Принципиально важным как для фундаментальной, так и для клинической иммунологии оказалось обнаружение на поверхности и в цитоплазме клеток иммунной системы сигнальных паттерн-распознающих рецепторов (PRR), ответственных за взаимодействие с различными чужеродными агентами, прежде всего – с МАМР/РАМР. Среди PRR наибольшее значение в норме и патологии человека имеют три семейства: Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR) и RIG-подобные рецепторы (RLR). Все эти рецепторы экспрессируются на профессиональных иммунных клетках врожденной иммунной системы (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки и др.) [4–8]. Важно отметить, что практически все виды PRR, а также компоненты инфламмосомы, лектины С-типа, протеин-киназные рецепторы PRRs экспрессируются и на эпителиальных клетках дыхательного, желудочно-кишечного, урогенитального трактов, и на кератиноцитах [9]. Все эти клетки условно можно рассматривать как часть врожденной иммунной системы. С помощью всех этих рецепторов профессиональные и непрофессиональные клетки иммунной системы могут распознавать практически любые консервативные структуры как патогенных, так и непатогенных микробов, а также эндогенные структуры данного организма, видоизмененные ксенобиотиками, в результате мутаций, в течение воспалительного процесса и пр.

Взаимодействие PRR, локализованного на профессиональных и непрофессиональных клетках врожденного иммунитета, с лигандами МАМР/РАМР ведет к последовательной активации соответствующих сигнальных путей, приводящих к активации факторов транскрипции семейства NF-κB. При активации фактора NF-κB в клетках врожденного иммунитета, как профессиональных, так и непрофессиональных, происходит усиление экспрессии нескольких сотен генов, в результате чего индуцируется синтез воспалительных цитокинов и хемокинов, антимикробных

белков и пептидов, коагуляционных факторов и метаболических регуляторов [10], а также активных форм кислорода [11–13]. Следствием этих изменений является существенное повышение антиинфекционной резистентности, что является главной целью иммуностимулирующей терапии.

Разработка понятий PRR и МАМР/РАМР сняло иммунофармакологию с эмпирических рельсов и поставило ее на сугубо научную основу, где можно четко обозначить цели и задачи исследования, прогнозировать результаты и оценивать значимость полученных результатов. Идентификация конкретных сигнальных путей, активированных соответствующим иммуностимулятором, позволяет существенно снизить вероятность развития побочных эффектов (токсических и пирогенных), возможных при проведении иммуностимулирующей терапии. Поэтому мы считаем, что на современном этапе развития иммунофармакологии для препарата, который применяется у человека с целью повышения иммунитета, должны, как минимум, быть определены:

1. химическая структура активного начала лекарственного средства и разработаны методы его синтеза, максимально простые и промышленно приемлемые;
2. рецептор клеток иммунной системы, с которым связывается активное начало;
3. сигнальный путь, который возникает при связывании лекарственного средства с рецептором клеток иммунной системы.

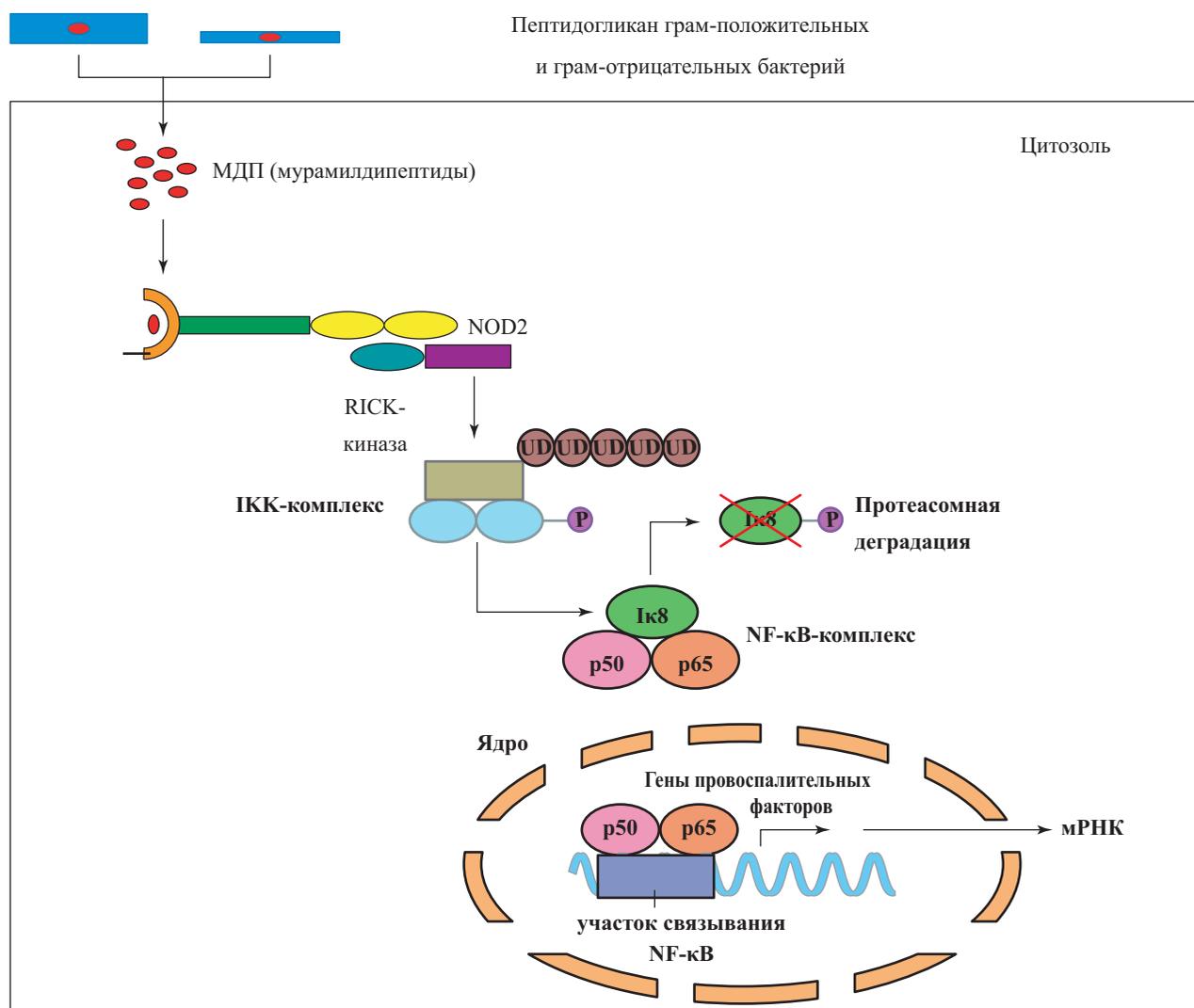
Анализируя иммуностимулирующие лекарственные средства, разрешенные к медицинскому применению в Российской Федерации, следует констатировать, что, за небольшим исключением, в нашей стране нет препаратов, которые полностью соответствуют сформулированным выше требованиям. Исключение составляет препарат Ликопид[®], представляющий собой химически чистое вещество, воспроизводящее фрагмент пептидогликана клеточной стенки бактерий. Основанием для его создания являлись данные, цитированные выше, о способности пептидогликана стимулировать иммунитет. В результате поиска компонента, ответственного за иммуностимулирующий эффект, был выделен минимальный фармакологически активный фрагмент пептидогликана мурамилдипептид – N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine, МДП/MDP), воспроизводящий полностью иммуностимулирующие свойства исходного пептидогликана [14, 15], но сохраняющий повышенную пирогенность, что препятствовало применению его в лечебных целях. Присоединение остатка глюкозамина к МДП позволило впервые получить вещество глюкозаминилмурамил дипептид (ГМДП/GMDP), полностью идентичное повторяющемуся фрагменту углеводной части клеточной стенки всех известных бактерий, лишенное токсических и пирогенных свойств при полном сохранении иммуностимулирующих свойств исходного пептидогликана. ГМДП является лечебным началом (действующим веществом) иммуностимулятора Ликопид[®] [16].

Прежде всего у Ликопада® полностью охарактеризован химический состав и он является полным аналогом природного фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех бактерий. Охарактеризован клеточный рецептор, с которым Ликопад® связывается при попадании в организм. Этим рецептором является цитозольный NOD2-рецептор. Важно отметить, что NOD2-рецептор выявляется не только в клетках иммунной системы, но и в эпителиальных клетках слизистых оболочек, которые обладают практически всеми защитными свойствами клеток врожденного иммунитета, за исключением фагоцитоза. Связывание Ликопада® с NOD2-рецептором ведет к активации нескольких сигнальных путей, наиболее важным из которых является путь, связанный с транскрипционным фактором NF-κB. Активация его происходит в профессиональных и непрофессиональных клетках врожденного иммунитета [16–20] (см. рисунок).

Главной мишенью Ликопада® являются клетки врожденного иммунитета: усиливается функциональная активность нейтрофилов, моноцитов/макрофагов,

НК-клеток, повышается синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6, ИНФ 1-го типа и ИНФγ. Особо хочется отметить способность Ликопада® напрямую повышать антимикробную активность организма путем индукции активных форм кислорода и синтеза бактерицидных белков и пептидов.

Согласно официальной инструкции по медицинскому применению, Ликопад®, таблетированная форма, относится к фармакологической группе иммуномодулирующих средств. Он разрешен к медицинскому применению у детей (1 мг) и взрослых (1 и 10 мг) в комплексе с этиотропными препаратами при терапии хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей, дыхательных путей, при герпесе, туберкулезе, а также при псориазе у взрослых. Применение Ликопада® в комплексной терапии этих заболеваний позволяет значительно повысить эффективность антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии, сократить продолжительность лечения и существенно снизить дозу химиотерапевтических средств.



Активация NOD2-рецептора мурамилдипептидами (по Strober et al., 2006 [20] с изменениями)

Помимо лечебного, Ликопид® оказывает профилактическое действие в отношении ряда заболеваний. Так, сублингвальное применение Ликопида® в группе часто и длительно болеющих детей позволяет снижать частоту респираторных инфекций более чем в 2 раза [21]. Перспективным является применение новых схем назначения Ликопида®. Показано, что у мышей, зараженных вирусом гриппа, внутривенное введение МДП вызывает миграцию моноцитов в легкие, повышенную продукцию в легких ИНФ-1 и повышенную выживаемость животных. У мышей с нокаутом по гену *NOD2* не происходило миграции моноцитов в легкие, продукции ИНФ-1 и повышения выживаемости [22]. Эти данные стимулируют изучение возможностей применения Ликопида® для лечения и профилактики гриппа и респираторных инфекций. Ликопид® имеет такой же, как и МДП, механизм действия, но, в отличие от МДП, обладает рядом преимуществ, в частности – отсутствием пирогенного эффекта. Не исчерпаны перспективы применения иммуностимуляторов при лечении и профилактике онкологических заболеваний. Учитывая положительный опыт применения мифамуртида (Mifamurtide), синтетического аналога МДП, при лечении сарком [23], является целесообразным исследование схем приме-

нения Ликопида®, имеющего аналогичный механизм действия на иммунную систему, для лечения онкологических заболеваний. В экспериментальных исследованиях на моделях перевиваемых опухолей продемонстрирована способность препарата Ликопид® угнетать рост опухолевых клеток и их метастазирование, увеличивая продолжительность жизни животных [24], а также восстанавливать гемопоэз после химио- и лучевой терапии [25]. Нейтропения и тромбоцитопения являются основными причинами неэффективности противовирусной терапии, в том числе хронического гепатита С, не позволяющими пациентам провести весь курс лечения. Применение препарата Ликопид® позволило скорректировать цитопению и завершить курс противовирусной терапии [26].

Таким образом, большой интерес, возникший в 1970-х годах в России, Франции, Японии и других странах, к препаратам мурамилпептидного ряда для лечения и профилактики инфекционных и злокачественных заболеваний, нашел подтверждение в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, а открытие специфических рецепторов послужило патогенетическим обоснованием их применения при широком спектре заболеваний.

■ Литература

- Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010; 140: 900–17.
- Безредка А.М. О значении раздражителей в инфекции и иммунитете. *Журн. эксперим. биол. и мед.* 1927; 7 (18): 265–70.
- Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *РМЖ*. 2018; 8 (1): 19–27.
- Du X., Poltorak A., Wei Y., Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur. Cytokine Netw*. 2000; 11: 362–71.
- Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M. et al. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 41 702–8.
- Lemaire B., Nicolas E., Michaut L. et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86: 973–83.
- Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N. Engl. J. Med*. 2000; 343: 338–44.
- Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-I-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Biol. Chem*. 2007; 282: 15 315–8.
- Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol*. 2001; 2: 675–80.
- Foster S.L., Hargreaves D.C., Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modification. *Nature*. 2007; 447: 972–8.
- Kim H.J., Kim C.H., Kim M.J., Ryu J.H. et al. The induction of pattern-recognition receptor expression against influenza A virus through Duox2-derived reactive oxygen species in nasal mucosa. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2015; 53: 525–35.
- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Immunol*. 2001; 1: 135–45.
- 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: 81–94.
- Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1974; 59: 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.
- Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М. Пинегин Б.В. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высоко эффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология*. 1996; 2: 4–6.
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. *Иммунология*. 1998; 18: 60–3.
- Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Иммуномодуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Иммунология*. 2019; 40: 75–80.
- Mijošek V., Lasitschka F., Warth A., Zabeck H. et al. Endoplasmic reticulum stress is a danger signal promoting innate inflammatory responses in bronchial epithelial cells. *J. Innate Immun*. 2016; 8 (5): 464–78.
- Strober W., Murray P., Kitani A. et al. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat. Rev. Immunol*. 2006; (6): 9–20. <https://doi.org/10.1038/nri1747>
- Кириухин А.В., Парфёнова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. В кн.: Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. М., 2005: 57–64.
- 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.
- Anderson P.M. Immune therapy for sarcomas. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 995: 127–40.
- Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И., Симонова М.А. и др. Ликопид в иммунотерапии опухолей обзор экспериментальных исследований. *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011; 10 (2): 32–8.
- Андропова И.Е., Филимонова Г.И., Андропова Т.М. Влияние иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида на кровяное тельце мышей с экспериментальной цитопенией. *Радиобиология*. 1992; 32 (4): 566–70.
- Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Гурьянова С.В. Цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1. *Вопр. вирусол*. 2017; 62 (4): 174–8.

■ References

- Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010; 140: 900–17.
- Bezredka A.M. On the importance of irritants in infection and immunity. *Zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 1927; 7 (18): 265–70. (in Russian)
- Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the fineness of the interaction. *RMZh*. 2018; 8 (1): 19–27. (in Russian)
- Du X., Poltorak A., Wei Y., Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur. Cytokine Netw*. 2000; 11: 362–71.
- Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M., et al. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 41 702–8.
- Lemaire B., Nicolas E., Michaut L., et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86: 973–83.
- Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N. Engl. J. Med*. 2000; 343: 338–44.
- Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-I-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Biol. Chem*. 2007; 282: 15 315–8.
- Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol*. 2001; 2: 675–80.
- Foster S.L., Hargreaves D.C., Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modification. *Nature*. 2007; 447: 972–8.
- Kim H.J., Kim C.H., Kim M.J., Ryu J.H., et al. The induction of pattern-recognition receptor expression against influenza A virus through Duox2-derived reactive oxygen species in nasal mucosa. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2015; 53: 525–35.
- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Immunol*. 2001; 1: 135–45.
- 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: 81–94.
- Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1974; 59: 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.
- Ivanov V.T., Khaitov R.M., Andronova T.M. Pinegin B.V. Likopid (glucosaminylmuramyl dipeptide) is a new domestic highly effective immunomodulator for the treatment and prevention of diseases associated with secondary immunological deficiency. *Immunologiya*. 1996; 2: 4–6. (in Russian)
- Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of the clinical use of the immunomodulator lycopid. *Immunologiya*. 1998; 18: 60–3. (in Russian)
- Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Muramyl peptide immunomodulators in the treatment and prevention of infectious and inflammatory processes. *Immunologiya*. 2019; 40: 75–80. (in Russian)
- Mijošek V., Lasitschka F., Warth A., Zabeck H., et al. Endoplasmic reticulum stress is a danger signal promoting innate inflammatory responses in bronchial epithelial cells. *J. Innate Immun*. 2016; 8 (5): 464–78.
- Strober W., Murray P., Kitani A., et al. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol*. 2006; (6): 9–20. <https://doi.org/10.1038/nri1747>
- Kiryukhin A.V., Parfyonova N.A., Maksimova T.A., et al. Optimization of treatment for frequently and long-term ill children: immunocorrection with *Lycopidum*. In: *Lycopid in the complex treatment and prevention of immunodeficiency states*. Moscow, 2005: 57–64. (in Russian)
- 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.
- Anderson P.M. Immune therapy for sarcomas. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 995: 127–40.
- Kozlov I.G., Voronina E.V., Valyakina T.I., Simonova M.A., et al. Licopid in immunotherapy of tumors: Review of experimental research (review of literature). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2011; 10 (2): 32–8. (in Russian)
- Andriyanova I.E., Filimonova G.I., Andronova T.M. The effect of the immunomodulator glucosaminyl muramyl dipeptide on hematopoiesis of mice with experimental cytopenia. *Radiobiology*. 1992; 32 (4): 566–70. (in Russian)
- Manapova E.R., Fazylov V.Ch., Guryanova S.V. Cytopenias and their correction during antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with genotype 1. *Voprosy virusologii*. 2017; 62 (4): 174–8. (in Russian)