

© Коллектив авторов, 2019

Гурьянова С.В.¹, Борисова О.Ю.^{2,3}, Колесникова Н.В.⁴, Лежава Н.Л.¹,
Козлов И.Г.⁵, Гудима Г.О.⁶

Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, 117198, г. Москва, Россия² ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, г. Москва, Россия³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия⁴ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия⁵ ФГБУ «Национальный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117198, г. Москва, Россия⁶ ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, 115522, г. Москва, Россия

Резюме

Введение. Состав микробиоты полости рта имеет определяющее значение в формировании нормального микробиоценоза, а его дисбаланс может быть причиной патофизиологических процессов не только полости рта, но и всего организма. Нарушение разнообразия микрофлоры ротовой полости, уменьшение в количественном отношении представленности условно-патогенной микрофлоры способствуют заселению патогенными штаммами и коррелируют с различными заболеваниями ротовой полости, такими, как кариес и пародонтиты, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы.

Цель исследования – определить влияние мурамилпептида ГМДП (Ликопид® 1 мг) на микробный пейзаж ротовой полости здоровых добровольцев.

Материал и методы. При информированном согласии у 48 здоровых добровольцев 18–23 лет проводили забор ротовой жидкости до приема ГМДП (профилактический прием, Ликопид® 1 мг) и через 4 дня после 10-дневного курса 1 таблетка сублингвально 1 раз в день. Микробиологическое исследование ротовой жидкости выполняли с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.

Результаты. Иммуномодулирующее средство на основе мурамилпептида способствует увеличению разнообразия микрофлоры ротовой полости, уменьшению в количественном выражении *Candida albicans*, *Clostridium difficile* и *Porphyromonas gingivalis*.

Заключение. Применение иммуномодулирующего средства на основе мурамилпептида целесообразно для формирования нормального сбалансированного микробиоценоза с целью предотвращения заселения патогенами.

Ключевые слова: микробиота; ротовая полость; мурамилпептид; ГМДП; биоценоз; иммуномодуляторы; мукозальный иммунитет

Статья поступила 10.09.2019. Принята в печать 16.10.2019.

Для цитирования: Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., Лежава Н.Л., Козлов И.Г., Гудима Г.О. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости. Иммунология. 2019, 40 (6): 34–40. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16005

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Guryanova S.V.¹, Borisova O.Yu.^{2,3}, Kolesnikova N.V.⁴, Lezhava N.L.¹,
Kozlov I.G.⁵, Gudima G.O.⁶

The effect of muramyl peptide on the microbial landscape of the oral cavity

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, 117198, Moscow, Russia² G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 125212, Moscow, Russia

Для корреспонденции

Гурьянова Светлана Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
E-mail: svgur@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russia

⁴ Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russia

⁵ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117198, Moscow, Russia

⁶ National Research Center – Institute of immunology of Federal Medico-Biological Agency, 115522, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The composition of the microbiota of the oral cavity is crucial in the formation of a normal biocenosis, its imbalance can be the cause of pathophysiological processes not only of the oral cavity, but also of the whole organism. Disorder of the microbiome diversity in the oral cavity, a quantitative decrease in the presence of opportunistic microflora contributes to the population of pathogenic strains and correlates with various diseases of the oral cavity, such as caries and periodontitis, diseases of the gastrointestinal tract and bronchopulmonary system.

The aim of the study was to determine the effect of muramyl peptide GMDP (Likopid 1 mg) on the microbial landscape of the oral cavity of healthy volunteers.

Material and methods. With informed consent, 48 healthy volunteers aged 18–23 years were taken oral fluid before taking the GMDP (prophylactics with Likopid® 1 mg) and 4 days after a 10–day course, 1 tablet sublingually 1 time per day. A microbiological study of the oral fluid was carried out using gas chromatography-mass spectrometry of microbial markers.

Results. The use of an immunomodulating agent based on muramyl peptide increases the diversity of the microflora of the oral cavity, and reduces in quantitative terms *Candida albicans*, *Clostridium difficile* and *Porphyromonas gingivalis*.

Conclusion. The use of an immunomodulating agent based on muramyl peptide is advisable for the formation of a normal balanced microbiocenosis in order to prevent pathogen colonization.

Keywords: microbiota; oral cavity; muramyl peptide; GMDP; immunomodulators, mucosal immunity

Received 10.09.2019. **Accepted** 16.10.2019.

For citation: Guryanova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. Effect of muramyl peptide on the microbial landscape of the oral cavity. *Immunologiya*. 2019, 40 (6): 34–40. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16005

Funding. The study has not sponsor support.

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

For correspondence

Guryanova Svetlana V. – PhD,
Associate Professor
of Department of Biology
and General Genetics,

Peoples' Friendship University of Russia
(RUDN University), Medical Institute,
Moscow, Russia

E-mail: svgur@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

Введение

Микроорганизмы, населяющие кожные покровы и слизистые человека, являются необходимым условием поддержания гомеостаза, и принимают участие во всех процессах жизнедеятельности организма человека с момента рождения [1–4]. В стерильных условиях в экспериментальной модели животные не способны сформировать адекватную систему защиты от патогенов [5], нарушаются процессы метаболизма, приводящие к ожирению [6, 7], онкологическим заболеваниям [8, 9], формированию фенотипа аутизма [10].

Установление определяющего значения микроорганизмов в формировании и поддержании гомеостаза человека послужило основанием для формирования понятия «суперорганизм» [11, 12], учитывая эволюционно сформировавшиеся связи между макроорганизмом и населяющими его микроорганизмами; геном микробиоты рассматривается как третий основной геном у человека наряду с ядерным и митохондриальным [13] и превышает по объему геном хозяина в 10 раз [14].

Предпринимаются усилия для выяснения сложности композиции микроорганизмов, составляющих уникальную экосистему желудочно-кишечного тракта, его слизистых, эпидермиса, исследуются механизмы регуляции микроорганизмами нормобиоценоза, их участия в инфекционном процессе, выраженности клинических проявлений, исходе заболевания: излечения или хронизации [15]. Особое внимание уделяется микробному составу ротоглотки как прогностическому маркеру стоматологического статуса и ЛОР-патологии [16, 17].

Анализ микробиома полости рта здоровых людей с использованием последних достижений в технологии секвенирования выявил, что большая часть видов бактериальных микроорганизмов у здоровых людей, не состоящих в родстве, идентична [18]. Показано, что наличие микробных ассоциаций и разнообразный состав микрофлоры биотопов полости рта свидетельствуют о нормоценозе и являются благоприятным прогностическим фактором излечения [19, 20]. В то же время

охарактеризованы микроорганизмы и их ассоциации, оказывающие патологическое действие на слизистую ротовой полости, пародонт и ткани зуба. В полости рта выделяют три основных сообщества: а) микроорганизмы, населяющие слизистую оболочку щеки, орговеющую десну и твердое небо; б) микроорганизмы, населяющие суб- и супрагингивальные бляшки; в) микроорганизмы, находящиеся в слюне и на языке [21]. Слюна является наиболее удобным объектом изучения и широко используется в клинических исследованиях для выявления корреляции между составом микробиоценоза и развитием местного или системного патофизиологического процесса, в том числе инфекционной природы.

В данном исследовании ставились задачи изучения разнообразия микрофлоры, представленной в ротовой полости, и выявления возможности регуляции микробиоценоза с помощью низкомолекулярных биорегуляторов бактериального происхождения. К числу наиболее изученных низкомолекулярных компонентов бактериальной природы относятся мурамилпептиды. Они представляют собой фрагменты пептидогликана бактерий и реализуют свою активность через NOD2-рецепторы врожденного иммунитета, запуская провоспалительный ответ организма [22]. По современным представлениям NOD2-рецептор является основным рецептором врожденного иммунитета, регулируя активность реакций не только врожденного, но и адаптивного иммунитета [23]. Активация NOD2-рецептора приводит к продукции ИЛ-1, ИЛ-6, интерферона- γ , а также дефензинов и кателицидинов – основных факторов противоинфекционного процесса [24]. Показано также влияние мурамилпептидов на представителей микробного сообщества: аналог глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) способствует индукции факторов Rfps у *Micobacterium tuberculosis*, ответственных за выход бактерии из дормантной формы, обеспечивая эффективность химиотерапии туберкулеза [25], что является теоретическим обоснованием полученных ранее на практике результатов эффективного лечения туберкулеза ликолипидом в составе комплексной терапии [26].

Материал и методы

Участники исследования. В исследовании принимали участие 48 здоровых добровольцев в возрасте 18–23 лет: 28 женщин и 20 мужчин. Исследование проходило в Медицинском центре РУДН. У всех участников исследования получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и обработку персональных данных [27]. *Критерием включения* стало отсутствие заболеваний полости рта, в том числе кариеса и пародонтита, и ЛОР-органов; все пациенты не употребляли антибиотики в последние 2 мес до проведения исследования и во время эксперимента, не курили, не употребляли продукты, содержащие

алкоголь. Материалом для исследования служила ротовая жидкость. 1 мл слюны забирали стерильным шприцем из подъязычной области в стерильные пробирки до применения ГМДП (препарат Ликолипид® 1 мг, АО «Пептек», Москва, Россия) и через 4 дня после 10-дневного курса препарата. Препарат применяли согласно инструкции сублингвально 1 раз в день за 30 мин до еды в течение 10 дней.

Анализ микробиологического состава ротовой жидкости проводили с помощью стандартного метода газовой хромато-масс-спектрометрии с определением количественного содержания специфических маркеров: альдегидов, стероинов, карбоновых кислот [28]. Нижний предел чувствительности метода составляет 10^4 КОЕ/мл.

Статистический анализ. Для сравнения групп использовали непараметрический T-критерий Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование микрофлоры ротовой жидкости здоровых лиц молодого возраста (18–23 года) до приема иммуномодулятора ГМДП (Ликолипид® 1 мг, 10 дней, 1 раз в день) и через 4 дня после 10-дневного курса показало его влияние на состав микробного пейзажа 30 человек, что составляет 62,5% от общего количества участников исследования (табл.1). У 18 (37,5%) человек отсутствовал статистически значимый эффект ГМДП на микробный состав ротовой жидкости. Состав их микробиоценоза максимально приближался к нормоценозу: отсутствовали представители *Candida albicans* и грам-отрицательной микрофлоры, преобладали *Firmicutes*.

Достоверные изменения обнаружены для грибковой микрофлоры: количество лиц, у которых регистрировался *Candida albicans*, уменьшилось более чем в 5 раз (табл.1), при этом произошло замещение грибковой микрофлоры представителями лактобактерий и бифидобактерий. Статистически значимые изменения также зафиксированы для *Clostridium* spp: после применения ГМДП уменьшение представленности этого микроорганизма уменьшилось почти вдвое. Разнообразие микрофлоры повысилось у 73% молодых людей, основная доля микроорганизмов была представлена *Streptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*. Наши данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым в ротовой жидкости здоровых взрослых преобладающие таксоны принадлежали к *Firmicutes* (род *Streptococcus*; семейство *Veillonellaceae*, род *Granulicatella*), *Proteobacteria* (рода *Neisseria*, *Haemophilus*), *Actinobacteria* (рода *Corynebacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*), *Bacteroidetes*, что дало основание E. Zaura и соавт. [18] выдвинуть концепцию «основного микробиоценоза» в состоянии здоровья. Достоверно уменьшилась обсемененность ротовой полости *Porphyromonas gingivalis*, присутствие которых часто регистрируется при заболеваниях пародонта [29], верхних отделов желу-

Таблица 1. Частота встречаемости микроорганизмов в ротовой жидкости человека (возраст 18–23 года)

Виды микроорганизмов	До приема ГМДП (Ликопид® 1 мг) (n = 48), ротовая жидкость		После приема ГМДП (Ликопид® 1 мг) (n = 48), ротовая жидкость	
	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus</i> spp.	48	100	48	100
<i>Streptococcus mutans</i>	47	97,92	48	100
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	44	91,66	47	97,92
<i>Veillonella</i> spp.	40	83,33	43	89,58
<i>Candida albicans</i>	28	58,33	5	10,41*
<i>Neisseria</i> spp.	18	37,5	16	33,33
<i>Bifidobacterium</i> spp.	29	60,41	35	72,92*
<i>Eubacterium</i> spp.	5	10,41	7	14,58
<i>Lactobacterium</i> spp.	27	56,25	41	85,42*
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	6	12,5	2	4,17*
<i>Clostridium</i> spp.	39	81,25	21	43,75*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31	64,58	25	58,14*
<i>Actinomyces</i> spp.	19	39,58	26	54,17

Примечание. * – $p < 0,05$.

дочно-кишечного тракта, дыхательных путей, толстой кишки, при болезни Альцгеймера и ревматоидном артрите [30].

Наблюдаемые под действием ГМДП изменения могут быть обусловлены воздействием препарата на иммунную систему человека, а также воздействием на представителей микробного сообщества. Известно, что ГМДП реализует свою активность через NOD2-рецепторы [31]. Поскольку мурамилпептиды – лиганды NOD2-рецептора – консервативны как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий, NOD2 обнаруживает реагирование на большое разнообразие микроорганизмов [32]. Исследованы также другие сенсоры мурамилпептидов, ответственные за реализацию противомикробной защиты врожденного иммунитета [33]. Мурамилпептиды эффективны при лечении аллергических заболеваний [34] за счет смещения баланса Th1/Th2 [35], они используются в патогенетической терапии псориаза [36] и коррекции цитопений [37], потенцируют действие цитостатиков в терапии опухолей [38]. Анализ бактерицидной активности ротовой жидкости продемонстрировал эффективность использования препарата ГМДП в терапии заболеваний полости рта у пациентов с дисбактериозом слизистой оболочки [39]. В комплексной терапии пациентов с острыми одонтогенными периоститами [40] выявлена высокая клинико-иммунологическая эффективность ГМДП за счет восстановления параметров иммунного статуса в результате прироста числа Т-хелперов, образования адекватного уровня основных классов иммуноглобулинов и ликвидации дефектов фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов.

Эффективность мурамилпептидов и, в частности, ГМДП в коррекции патологий, связанных с иммунной системой, является основанием для широкомасштабных экспериментальных исследований, десятки статей ежегодно публикуются в научных журналах. В то же время

воздействие мурамилпептидов на представителей бактериального сообщества не так широко отражено в научной литературе и, несомненно, представляет интерес. На сегодняшний день факторы, регулирующие состав микробиоценоза ротовой полости, привлекают особое внимание в связи со своей способностью оказывать существенное влияние на возникновение и течение патологического процесса, а также возможностью выступать отягощающим фактором при хирургическом вмешательстве. К изучению этих процессов привлечены эксперты различных специальностей, в том числе системной биомедицины, использующие и формирующие электронные базы данных [41–43], что расширяет возможности экспериментальных и клинических исследований.

Заключение

Мы получили первое представление о влиянии низкомолекулярных регуляторов бактериального происхождения на состав микробиоценоза ротовой полости, имеющее прогностическое значение не только для диагностики воспалительных заболеваний, но и для разработки эффективных лечебно-профилактических мероприятий. Показано, что профилактическое использование препаратов на основе мурамилпептидов увеличивает разнообразие микрофлоры и уменьшает количество *Candida albicans*, *Clostridium* spp. и *Porphyromonas gingivalis*. Увеличение разнообразия способствует формированию нормобиоценоза, препятствуя заселению ротовой полости патогенной микрофлорой. Исследования в этом направлении представляют несомненный интерес, так как клиницисты получают инструмент целенаправленного регулирования микробного состава ротовой полости, что может быть использовано для терапии заболеваний различной этиологии и профилактики инфекционных осложнений при хирургическом вмешательстве.

■ Литература

1. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science*. 2012; 336: 1268–1273.
2. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006; 124: 837–48.
3. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007; 449: 811–8.
4. Macpherson A.J., Harris N.L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 478–85.
5. Lima M. T., Andrade A.C.S.P., Oliveira G.P., Calixto R.S., Oliveira D.B., Souza É.L.S., et al. Microbiota is an essential element for mice to initiate a protective immunity against Vaccinia virus. *FEMS Microbiology Ecology*. 2016; 92 (2); fiv147.
6. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host. Microbe*. 2008; 3: 213–223.
7. Ley R.E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 11070–5.
8. Leystra A.A., Clapper M.L. Gut Microbiota Influences Experimental Outcomes in Mouse Models of Colorectal Cancer. *Genes*. 2019; 10 (11) 900: 1–20. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10110900>
9. Uronis J.M., Muhlbauer M., Herfarth H.H., Rubinas T.C., Jones G.S. et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS ONE*. 2009; 4: e6026.
10. Buffington S.A., Di Prisco G.V., Auchtung T.A., Ajami N.J., Petrosino J.F., Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 2016; 165: 1762–1775. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001
11. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J. Nutr.* 2007; 137 (1 Suppl): 259S–66S.
12. Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000; 288 (5464): 287–293.
13. Carroll I.M., Threadgill D.W., Threadgill D.S. The gastrointestinal microbiome: a malleable, third genome of mammals. *Mamm Genome*. 2009; 20 (7): 395–403. doi: 10.1007/s00335-009-9204-7
14. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32: 834–841. doi: 10.1038/nbt.2942
15. Афанасьев С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Слободенюк В.В., Караулов А.В. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет. Эффективная фармакотерапия. 2013; 27: 6–11.
16. Okereke I.C., Miller A.L., Hamilton C.F., Booth A.L., Reep G.L., Andersen C.L., et al. Microbiota of the Oropharynx and Endoscope Compared to the Esophagus. *Sci Rep*. 2019; 9: 10201. doi: 10.1038/s41598-019-46747-y
17. Lemon K.P., Klepac-Ceraj V., Schiffer H.K., Brodie E.L., Lynch S.V., et al. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *mBio*. 2010; 1 (3): e00129–10. doi: 10.1128/mBio.00129-10.
18. Zaura E., Keijsers B.J., Huse S.M., Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 259. doi: 10.1186/1471-2180-9-259
19. Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю., Нохрин Д.Ю., Тимофеева А.В. Микробный социум экологической ниши: ротовая полость здоровых детей. Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (1): 54–60. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-54-60
20. Борисова О.Ю., Алешкин В.А., Пименова А.С., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Шадрин Г.Б., и соавт. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией. Инфекция и иммунитет. 2015; 5 (3): 225–232. doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-225-232
21. Segata N., Haake S.K., Mannon P., Lemon K.P., Waldron L., Gevers D., Huttenhower C., Izard J. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012; 13 (6): R42. doi: 10.1186/gb-2012-13-6-r42
22. Girardin S.E., Sansonetti P.J., Philpott D.J. Intracellular vs extracellular recognition of pathogens-common concepts in mammals and flies *Trends Microbiol.* 2002; 10 (4): 193–9.
23. Negroni A., Pierdomenico M., Cucchiara S., Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J. Inflamm. Res.* 2018; 11: 49–60. doi: 10.2147/JIR.S137606
24. Biswas A., Liu Y.J., Hao L., Mizoguchi A., Salzman N.H., Bevins C.L., Kobayashi K.S. Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (33): 14739–44. doi: 10.1073/pnas.1003363107.
25. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Kaprelyants A.S., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS Journal*. 2015; 282 (13): 2500–11.
26. Лугинова Е.Ф., Старостин В.П., Капустина М.И. Клинико-лабораторные проявления инфицирования лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза у детей и эффективность комплексного превентивного лечения Дальневосточный медицинский журнал. 2010; (1): 25–8.
27. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013; 310: 2191–2194.
28. Osipov G.A., Boiko N.B., Fedosova N.F., Kasikhina S.A., Lyadov K.V. Comparative gas chromatography-mass spectrometry study of the composition of microbial chemical markers in feces. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2009; 21: 159–171. doi: 10.3109/08910600903462657
29. Naito M., Hirakawa H., Yamashita A. et al. Determination of the Genome Sequence of *Porphyromonas gingivalis* Strain ATCC 33277 and Genomic Comparison with Strain W83 Revealed Extensive Genome Rearrangements in *P. gingivalis*. *DNA Research*. 2008; 15 (4): 215–25.
30. Potempa J., Dragunow M., Curtis M.A., Faull R.L.M., Reynolds E.C., Walker G.D., et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*. 2019; 5 (1): eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333
31. Meshcheryakova E., Makarov E., Andronova T., Ivanov V., Philpott D. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25 (23): 4515–20.
32. Al Nabhani Z., Dietrich G., Hugot J.P., Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (3): e1006177. doi: 10.1371/journal.ppat.1006177
33. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., et al. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun.* 2016; 30: 41–49. doi: 10.1177/1753425916668982
34. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Коков Е.А., Андронova Т.М. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2016; 18 (1): 15–20.
35. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андронova Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме. *Иммунология*. 2009; (5): 305–8.
36. Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylynsky A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: 1275–83. doi: 10.3389/fimmu.2019.01275
37. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Гурьянова С.В. Цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62 (4): 174–8.
38. Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И., Симонова М.А., Гурьянова С.В., Мещерякова Е.А., Андронova Т.М. Ликопид в иммунотерапии опухолей: обзор экспериментальных исследований (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011; 10 (2): 32–8.
39. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Применение ликопида в комплексной терапии дисбактериоза полости рта. *Стоматология*. 2013; 92 (1): 40–2.
40. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Неделько Н.А. Способ иммунокоррекции ликопидом нарушений местного иммунитета у больных с острыми одонтогенными периоститами. *Стоматолог-практик*. 2006; 12 (148): 30–1.
41. Guryanova S.V., Guryanova A.S. Modern Approach to Systems Biology, chapter in: *Biological Networks and Pathway Analysis*. Springer / Eds.: Tatarinova T.V., Nikolsky Yu., Nikolsky

Yu. Publ. Humana Press Inc., Totowa, NJ, United States. 2017. doi: 10.1007/978-1-4939-7027-8_2

42. Namasivayam A.A., Peitsch M.C., Racero M.G., Biryukov M., Talikka M., Pérez M.B. et al. Community-Reviewed Biological Network Models for Toxicology and Drug Discovery Applications.

References

1. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science*. 2012; 336: 1268–73.

2. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006; 124: 837–48.

3. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007; 449: 811–8.

4. Macpherson A.J., Harris N.L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 478–85.

5. Lima M. T., Andrade A.C.S.P., Oliveira G.P., Calixto R.S., Oliveira D.B., Souza É.L.S., et al. Microbiota is an essential element for mice to initiate a protective immunity against Vaccinia virus. *FEMS Microbiology Ecology*. 2016; 92 (2): fiv147.

6. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008; 3: 213–23.

7. Ley R.E., et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 11070–5.

8. Leystra A.A., Clapper M.L. Gut Microbiota Influences Experimental Outcomes in Mouse Models of Colorectal Cancer. *Genes*. 2019; 10 (11) 900; 1–20. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10110900>

9. Uronis J.M., Muhlbauer M., Herfarth H.H., Rubinas T.C., Jones G.S., et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS ONE*. 2009; 4: e6026.

10. Buffington S.A., Di Prisco G.V., Auchtung T.A., Ajami N.J., Petrosino J.F., Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 2016; 165: 1762–75. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001

11. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J. Nutr.* 2007; 137 (1 Suppl): 259S–66S.

12. Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000; 288 (5464): 287–93.

13. Carroll I.M., Threadgill D.W., Threadgill D.S. The gastrointestinal microbiome: a malleable, third genome of mammals. *Mamm. Genome*. 2009; 20 (7): 395–403. doi: 10.1007/s00335-009-9204-7

14. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S., et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32: 834–41. doi: 10.1038/nbt.2942

15. Afanasyev S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasyev M.S., Slobodenyuk V.V., Karaulov A.V. Microbiocenoses of open cavities and mucosal immunity. Effective pharmacotherapy. 2013; 27: 6–11. (in Russian)

16. Okereke I.C., Miller A.L., Hamilton C.F., Booth A.L., Reep G.L., Andersen C.L., et al. Microbiota of the Oropharynx and Endoscope Compared to the Esophagus. *Sci Rep*. 2019; 9: 10201. doi: 10.1038/s41598-019-46747-y

17. Lemon K.P., Klepac-Ceraj V., Schiffer H.K., Brodie E.L., Lynch S.V., et al. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *mBio*. 2010; 1 (3): e00129–10. doi: 10.1128/mBio.00129-10

18. Zaura E., Keijsers B.J., Huse S.M., Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 259. doi: 10.1186/1471-2180-9-259

19. Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu., Nokhrin D.Yu., Timofeeva A.V. Microbial society of environmental niche: oral cavity of the healthy children. *Russian Journal of Infection and Immunity. Infection and immunity*. 2018; 8 (1): 54–60. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-54-60

20. Borisova O.Yu., Aleshkin V.A., Pimenova A.S., Krukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., et al. Microbial landscape of microflora of a pharynx at patients with tonsillitis pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity. Infection and immunity*. 2015; 5 (3): 225–32. doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-225-232 (in Russian)

21. Segata N., Haake S.K., Mannon P., Lemon K.P., Waldron L., Gevers D., et al. Composition of the adult digestive tract bacterial mi-

Gene Regulation and Systems Biology. 2016; 10: 51–66. doi: 10.4137/GRSB.S39076

43. Peterson D.A., Frank D.N., Pace N.R., Gordon J.I. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host. Microbe*. 2008; 3: 417–427.

crobiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012; 13 (6): R42. doi: 10.1186/gb-2012-13-6-r42

22. Girardin S.E., Sansonetti P.J., Philpott D.J. Intracellular vs extracellular recognition of pathogens-common concepts in mammals and flies. *Trends Microbiol.* 2002; 10 (4): 193–9.

23. Negroni A., Pierdomenico M., Cucchiara S., Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J. Inflamm Res.* 2018; 11: 49–60. doi: 10.2147/JIR.S137606

24. Biswas A., Liu Y.J., Hao L., Mizoguchi A., Salzman N.H., Bevins C.L., Kobayashi K.S. Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (33): 14739–44. doi: 10.1073/pnas.1003363107

25. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Kaprelyants A.S., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS Journal*. 2015; 282 (13): 2500–11.

26. Luginova E.F., Starostin V.P., Kapustina M.I. Clinical and laboratory manifestations of infection with drug-resistant mycobacterium tuberculosis in children and the effectiveness of comprehensive preventive treatment. *Far Eastern Medical Journal*. 2010. (1): 25–28. (in Russian)

27. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013; 310: 2191–4.

28. Osipov G.A., Boiko N.B., Fedosova N.F., Kasikhina S.A., Lyadov K.V. Comparative gas chromatography-mass spectrometry study of the composition of microbial chemical markers in feces. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2009; 21: 159–71. doi: 10.3109/08910600903462657

29. Naito M., Hirakawa H., Yamashita A., et al. Determination of the Genome Sequence of *Porphyromonas gingivalis* Strain ATCC 33277 and Genomic Comparison with Strain W83 Revealed Extensive Genome Rearrangements in *P. gingivalis*. *DNA Research*. 2008; 15 (4): 215–25.

30. Potempa J., Dragunow M., Curtis M.A., Faull R.L.M., Reynolds E.C., Walker G.D., et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*. 2019; 5 (1): eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333

31. Meshcheryakova E., Makarov E., Andronova T., Ivanov V., Philpott D. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25 (23): 4515–20.

32. Al Nabhani Z., Dietrich G., Hugot J.P., Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (3): e1006177. doi: 10.1371/journal.ppat.1006177

33. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., et al. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun.* 2016; 30: 41–9. doi: 10.1177/1753425916668982

34. Kolesnikova N.V., Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kokov E.A., Andronova T.M. Clinical and immunological efficacy and prospects for the use of muramyl dipeptides in the treatment of atopic diseases. *Medical immunology*. 2016. 18 (1): 15–20. (in Russian)

35. Guryanova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.O., Andronova T.M. Investigation into the influence of glucosaminylmuramyl dipeptide on the normalization of Th1/Th2 balance in patients with atopic bronchial asthma. *Immunologiya*. 2009; (5): 305–8. (in Russian)

36. Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylnsky A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: 1275–83. doi: 10.3389/fimmu.2019.01275

37. 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. *Problems of Virology, Russian journal*. 2017; 62 (4): 174–8. (in Russian)

38. Kozlov I.G., Voronina E.V., Valyakina T.I., Simonova M.A., Guryanova S.V., Meshcheryakova E.A., Andronova T.M. Lycopid in tumor immunotherapy: a review of experimental studies (literature re-

view). Questions of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. 2011; 10 (2): 32–8. (in Russian)

39. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Abramova E.S. The use of lycopide in the treatment of dysbiosis of the oral cavity. Dentistry. 2013; 92 (1): 40–2. (in Russian)

40. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Nedelko N.A. Method for immunocorrection of lycopide with local immunity disorders in patients with acute odontogenic periostitis. Dentist practitioner. 2006; 12 (148): 30–1. (in Russian)

41. Guryanova S.V., Guryanova A.S. Modern Approach to Systems Biology, chapter in: Biological Networks and Pathway Analy-

sis. Springer/Eds.: Tatarinova T.V., Nikolsky Yu. Publ. Humana Press Inc., Totowa, NJ, United States. 2017. doi: 10.1007/978-1-4939-7027-8_2

42. Namasivayam A.A., Peitsch M.C., Racero M.G., Biryukov M., Talikka M., Pérez M.B., et al. Community-Reviewed Biological Network Models for Toxicology and Drug Discovery Applications. Gene Regulation and Systems Biology. 2016; 12 (10): 51–66. doi: 10.4137/GRSB.S39076

43. Peterson D.A., Frank D.N., Pace N.R., Gordon J.I. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Cell Host. Microbe. 2008; 3: 417–27.