

© Коллектив авторов, 2020

Гурьянова С.В.^{1,2}, Хаитов Р.М.³

Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики)

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, 117198, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Представлен анализ эффективности клинического применения препарата Ликопид[®], субстанцией которого является глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП. Многолетний опыт использования ГМДП при заболеваниях, ассоциированных со слизистыми оболочками организма, формирующих систему мукозального иммунитета, показал его высокую эффективность при терапии и профилактике. На примере работ, показывающих системное использование препарата Ликопид[®] в офтальмологии, лечении заболеваний дыхательных путей, включая острые респираторные заболевания у детей и взрослых, туберкулез, а также при заболеваниях желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Продемонстрировано, что препарат эффективен при иммунопрофилактике различных заболеваний, предотвращает рецидивы острых респираторных инфекций, бактериальных и герпетических инфекций у детей и взрослых, проявляет эффективность в лечении и профилактике сезонных и аллергических заболеваний. Изученность механизма действия препарата, значительный спектр активности и отсутствие побочных эффектов являются основанием для рекомендаций широкого применения ГМДП в медицинской практике, иммунотерапии и иммунопрофилактике.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет; глюкозаминилмурамилдипептид; врожденный иммунитет; иммунотерапия; иммунопрофилактика

Статья поступила 20.01.2020. Принята в печать 20.02.2020.

Для цитирования: Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). Иммунология. 2020, 41 (2): 174–183. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Guryanova S.V.^{1,2}, Khaitov R.M.³

Glucosaminylmuramyldipeptide – GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis)

¹ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences, 117997, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, 117198, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medico-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

Abstract

The analysis of the clinical application effectiveness of the drug Licopid[®] (the substance is glucosaminylmuramyldipeptide – GMDP), is discussed. Many years of experience using the

Для корреспонденции
Гурьянова Светлана Владимировна –
кандидат биологических наук,
научный сотрудник ФГБУН
«Институт биоорганической химии
им. акад. М.М.Шемякина
и Ю.А.Овчинникова» РАН,
Москва, Российская Федерация
E-mail: svgur@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

drug Licopid in diseases associated with the mucous layers of the body, forming the mucosal immunity system, has shown high efficiency in therapy and prevention. On the example of clinical application showing the systemic use of the drug Licopid® in ophthalmology, the treatment of respiratory diseases, including acute respiratory children and adults infections, tuberculosis; diseases of the gastrointestinal and urogenital tracts, it has been demonstrated that Licopid® is effective in the immunoprophylaxis of various diseases, prevents relapse of acute respiratory infections, bacterial and herpetic children and adults infections, and is effective in the treatment and prevention of seasonal and allergic diseases. The study of the mechanism of Licopid® action, a wide range activity and the side effects absence are the basis for recommendations on the widespread use of GMDP in medical practice, immunotherapy and immunoprophylaxis.

Keywords: mucosal immunity; glucosaminyl muramyl dipeptide; innate immunity; immunotherapy; immunoprophylaxis

Received 20.01.2020. Accepted 20.02.2020.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

For citation: Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide – GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 174–83. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183 (in Russian)

For correspondence
Svetlana V. Guryanova –
PhD, Research Scientist,
Shemyakin-Ovchinnikov
Institute of Bioorganic Chemistry,
Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russian Federation
E-mail: svgur@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

Введение

Эпителий слизистых оболочек и кожных покровов является первой линией защиты от инфекции и препятствует проникновению патогенов [1–4]. Существует система многоуровневой защиты организма, которая реализуется как секреторными компонентами (слезная жидкость, слизь, слюна и т.д.), так и клеточными. Более 100 лет известно, что в состав эпителия желудочно-кишечного тракта и бронхов входит лимфоидная ткань: в 1875 г. Э.Э. Клейн обнаружил в структуре бронхов ткань, аналогичную открытой ранее в 1677 г. И.К. Пейером в слизистой кишечника [5]. В настоящее время слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной и урогенитальной систем, конъюнктивы рассматриваются как единая система мукозального иммунитета. Это дает основание использовать комплексный подход в диагностике и лечении заболеваний, обусловленных вовлечением слизистых оболочек в патологический процесс. При выборе способов терапии и профилактики необходимо ориентироваться на лекарственные средства, оказывающие системное действие. Таким препаратом является Ликопид®, активная субстанция которого глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) на протяжении нескольких десятилетий служит объектом научных исследований. В результате фундаментальных исследований обнаружен и хорошо изучен механизм действия ГМДП через NOD2-рецепторы врожденного иммунитета [6].

NOD2 рассматривается как ключевой рецептор врожденного иммунитета [7], осуществляющий регуляцию экспрессии TLR- и NLR-рецепторов, цитокинов, иммуноглобулинов, в том числе IgA, активность клеток макрофагального ряда, НК-клеток, нейтрофильных гранулоцитов, обеспечивающих первую линию защиты от инфекции [8]. NOD2-рецепторы представлены в имму-

нокомпетентных клетках [9] и в эпителиоцитах слизистых [10], что стало основанием для комплексного анализа воздействия ГМДП на слизистые оболочки организма.

Эффективность использования ГМДП при терапии слизистой оболочки глаз

При анализе воздействия ГМДП на слизистые оболочки глаз большинство исследований относится к коррекции вторичных иммунодефицитных состояний [11–14]. Есть также данные по применению ГМДП в офтальмологии при первичном иммунодефиците [15].

Наиболее значимые работы, показавшие эффективность ГМДП в офтальмологии, относящиеся к лечению вторичных иммунодефицитных состояний, были проведены в ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Клинические испытания ГМДП были проведены в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз в ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России с участием 95 пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями глаз различной этиологии и сопровождающимися признаками вторичной иммунологической недостаточности: постгерпетической кератопатией, бактериальными, грибковыми, акантамебными, инфекционно-аллергическими кератитами, весенним и атопическим кератоконъюнктивитом. В том числе было проведено двойное слепое контролируемое исследование под международным мониторингом с участием 70 пациентов со стромальным герпетическим кератитом [11, 12]. При включении ГМДП в комплексное лечение тяжелых герпетических кератитов и кератоконъюнктивитов отмечался выраженный клинический эффект. Значительно быстрее купировался воспалительный процесс в тканях глаза: сокращались сроки эпителизации роговицы ($8,14 \pm 0,76$ до $5,75 \pm 0,42$ дней; $p < 0,05$), резорб-

ции роговичной инфильтрации ($с\ 15,02 \pm 0,89$ до $10,54 \pm 0,5$ дней; $p < 0,001$), наблюдалось исчезновение ирита ($с\ 7,96 \pm 0,99$ до $5,78 \pm 0,43$; $p < 0,05$), повышалась острота зрения; сокращалась частота обнаружения антигена вируса простого герпеса в конъюнктиве больного глаза после курса лечения; сокращалось число рецидивов, удлинялись сроки ремиссии; сокращалась длительность лечения $с\ 15,2 \pm 0,87$ до $11,4 \pm 0,37$ дней [13].

Особый интерес представляет клинический случай X-сцепленной агаммаглобулинемии [15]. Несмотря на регулярную заместительную терапию при внутривенном введении иммуноглобулинов с поддержанием претрансфузионного уровня IgG не менее 8 г/л у пациента продолжали регистрироваться эпизоды обострения хронического конъюнктивита до 10 раз в год. Применение ГМДП в дополнение к внутривенному введению иммуноглобулинов способствовало улучшению качества жизни, снижению частоты обострений и симптоматики конъюнктивита, а также длительности использования антибиотиков. Настоящий пример иллюстрирует роль клеточных компонентов врожденного иммунного ответа в клинической манифестации недостаточности гуморального звена адаптивного иммунитета, а также подтверждает возможность дополнительной коррекции этих параметров для повышения эффективности стандартной заместительной терапии. Исследование было проведено в ФГОБУ ВО РостГМУ Минздрава России и МБУЗ «Городская больница №7» города Таганрога [15].

Таким образом, в многочисленных исследованиях терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки глаз вирусной и бактериальной этиологии, показана эффективность включения ГМДП в комплексную терапию как при вторичных иммунодефицитных состояниях [11–14], так и при первичном иммунодефиците [15].

Повышение эффективности терапии слизистой ротовой полости

Слизистые оболочки полости рта являются частью интегральной системы мукозального иммунитета [2, 16]. Одной из важнейших функций является защита от проникновения чужеродных антигенов и патогенных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы, простейшие. Известно, что микробиом ротовой полости чрезвычайно разнообразен и насчитывает от нескольких сотен до несколько тысяч видов, включая даже *Archaea* [17]. В ротовой полости обитают условно-патогенные микроорганизмы, которые в случае ослабления иммунной системы хозяина могут стать причиной заболеваний не только ротовой полости, но и всего организма. В частности, *Porphyromonas gingivalis*, существующая в норме в ротовой полости, в случае значительного роста может стать причиной парадонтита, оказывать существенное влияние на иммунитет хозяина [18] и даже может поражать плаценту [19]. Участие *Staphylococcus epidermidis* регистрируется при акне, экземах, аллергических заболеваниях [20]. Слизистые ро-

товой полости должны не только обеспечивать защиту от патогенов и антигенов, но и регулировать интенсивность этого ответа. В случае неадекватно сильного ответа возможна острая воспалительная реакция или аллергизация процесса, при недостаточном ответе – переход в хроническую стадию, а при недостаточности иммунного надзора – появление опухолей. Координирование реакций организма на внешние стимулы осуществляется с помощью рецепторов на поверхности эпителиоцитов и иммунокомпетентных клеток и, в частности рецепторов врожденного иммунитета. Такое координирование возможно поддержать с помощью ГМДП: активация NOD2-рецептора приводит к коррекции нарушений гуморальных и клеточных факторов иммунитета, изменению состава микрофлоры.

Согласно опыту применения ГМДП при лечении заболеваний слизистой оболочки рта в ФГБУ «НМИЦ СЧЛХ» Минздрава России и ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, при терапии заболевания слизистой оболочки полости рта рецидивирующего герпетического стоматита (РГС), красного плоского лишая (КПЛ) и дисбактериоза у 45 пациентов применение ГМДП в комплексном лечении РГС позволило устранить симптомы интоксикации и болевого синдрома в первые дни болезни, скорректировать основные иммунологические параметры: синтез специфических антигенов и цитокинов [21–23].

ГМДП при назначении 1 мг 2 раза в день в течение 14 дней при дисбиотическом состоянии полости рта 76 пациентам способствовал увеличению бактерицидной активности ротовой жидкости, нормализации микробного пейзажа, исчезновению условнопатогенных микроорганизмов [24].

Показано, что профилактическое сублингвальное использование ГМДП увеличивает разнообразие комменсальной микрофлоры и уменьшает количество *Candida albicans*, *Clostridium* spp. и *Porphyromonas gingivalis*. Увеличение разнообразия комменсальной микрофлоры способствует формированию нормобиоценоза, препятствуя заселению ротовой полости патогенной микрофлорой [25].

Исследована терапевтическая эффективность препарата Ликопид® при лечении детей в возрасте от 1 года до 14 лет, страдающих РГС и аллергическими заболеваниями. Показано, что ГМДП в комплексе с традиционными методами лечения нормализует иммунологические показатели, благоприятно влияет на течение РГС и позволяет добиться устойчивой ремиссии аллергических заболеваний ($p < 0,001$) [26].

В клинических испытаниях показано, что при использовании ГМДП происходит коррекция гуморальных и клеточных факторов иммунитета, восстановление функций нейтрофильных гранулоцитов и нормализация микрофлоры [27]. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать профилактическое применение ГМДП с целью усиления защиты слизистых оболочек как от бактериальной, так и от вирусной инфекции.

Таблица 1. Динамика заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в группах через 1 год после проведенного лечения в рамках плацебо-контролируемого исследования [прием препарата Ликопид® 1 мг (или плацебо) осуществляли 3 раза в день в течение 10 дней]

Группа (число пациентов)	До лечения	После лечения, %		
	4 эпизода ОРИ и более	отсутствие эпизодов ОРИ в течение года	1–2 эпизода ОРИ в течение года	3 эпизода ОРИ в течение года
Ликопид® (n = 100)	100	63	31	6
Плацебо (n = 50)	100	8	28	64

Оптимизация лечения заболеваний респираторного тракта

Особое место в системе мукозального иммунитета занимают слизистые оболочки респираторного тракта. Ежедневно через дыхательную систему человека проходит более 15 000 литров воздуха, содержащего бактерии, вирусы, механические частицы, чужеродные антигены, которые должны элиминироваться слизистой бронхолегочной системы, причем по силе реакции ответ должен быть адекватным стрессорному воздействию, в противном случае возможно развитие патологических состояний, в том числе аллергических. Заболевания, связанные со слизистыми респираторного тракта, наиболее распространены [28], особенно в регионах с развитым промышленным производством, не удивительно, что именно в этом направлении сделано наибольшее количество исследований с использованием ГМДП. В общей сложности опубликовано более 300 научных публикаций, где описаны исследования с участием 1200 пациентов. Клиницистами отмечен положительный эффект ГМДП на коррекцию факторов гуморального, в том числе цитокинов и иммуноглобулинов, и клеточного иммунитета, включая нормализацию соотношения популяций иммунных клеток [29] и повышение их функциональной активности [30]. Регистрировали положительное влияние ГМДП при терапии и профилактике заболеваний вирусной, грибковой, бактериальной этиологии [31, 32], в том числе туберкулеза взрослых и детей [33–39].

Профилактика ГМДП острых респираторных инфекций

Большой интерес вызывает плацебо-контролируемое исследование, проведенное Институтом иммунологии и клиницистами Нижнего Тагила [40], в котором показано, что применение ГМДП приводило к достоверному снижению (более чем в 7 раз) уровня респираторной заболеваемости в течение 1 года после проведенного курса иммунотерапии (табл. 1) и нормализации нарушенных параметров иммунного статуса (рис. 1).

В данном исследовании приняли участие 150 работников вредного коксохимического производства со стажем работы более 5 лет. У каждого участника частота эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ), а также обострений хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей составляла не менее 4 раз в год. Иммунологическое обследование выявило вторичное иммунодефицитное состояние, проявлявшееся в воспалительных, а также аллергических реакциях в носоглотке, бронхах и легких. Необходимо отметить, что все участники к началу исследования находились в периоде ремиссии. Все пациенты получали по 1 табл. препарата Ликопид® 1 мг сублингвально в основной группе (100 участников), а в группе сравнения 50 человек получали плацебо 3 раза в день в течение 10 дней. Таблетки с препаратом и плацебо были идентичны по внешнему виду и произведены с учетом требований GMP (АО «Пептек», Москва, Российская Феде-

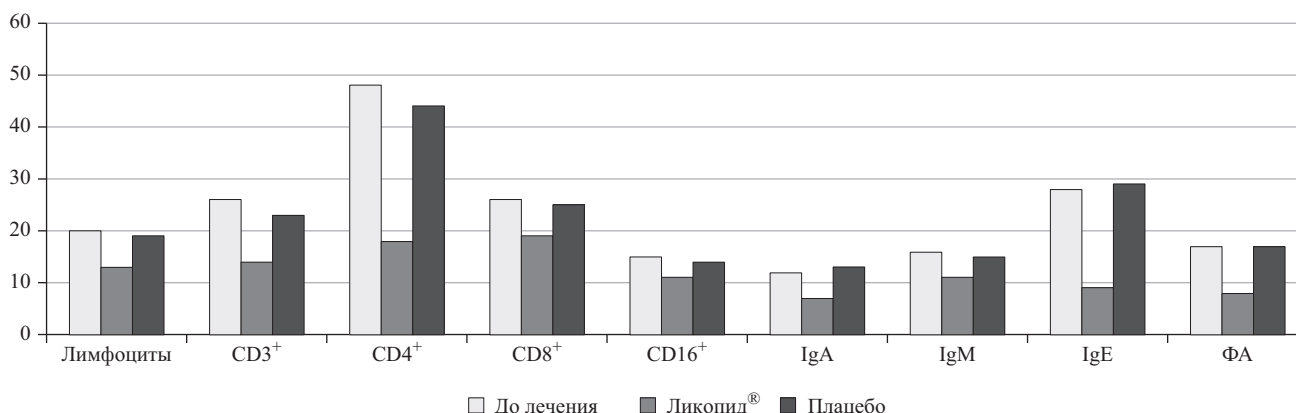


Рис. 1. Частота отклонений показателей иммунного статуса от референсных значений до и после лечения острых респираторных инфекций в группах реципиентов препарата Ликопид® и плацебо (в %) через 1 год после проведенного лечения в рамках плацебо-контролируемого исследования (прием препарата Ликопид® 1 мг или плацебо 3 раза в день в течение 10 дней)

Лимфоциты – абсолютное число лимфоцитов; ФА – фагоцитарная активность.

рация). Перед началом приема препарата или плацебо проводился осмотр, сбор анамнеза, лабораторно-иммунологические исследования. Повторные лабораторно-иммунологические исследования назначались через 12 дней после проведенной терапии. Все участники исследования находились под наблюдением в течение 1 года. Критерием эффективности стало количество обострений острых респираторных заболеваний в течение года после проведенной терапии. В качестве дополнительного критерия эффективности использовали динамические показатели иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE, уровни лимфоцитов и их субпопуляций, а также индекса фагоцитарной активности (ФА), определяемой с помощью оценки поглощения *S. aureus* нейтрофилами и моноцитами. При первичном лабораторном исследовании выявлено, что основные показатели иммунного статуса работников коксохимического производства отличаются от нормы. Основной особенностью является снижение абсолютного числа лимфоцитов и их субпопуляций, а также гиперглобулинемия IgA, IgM, и IgE. Эти изменения возникают на фоне воздействия на организм человека всего спектра неблагоприятных экологических факторов, характерных для данного производства. Такие изменения иммунного статуса характерны при нарушении активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

После проведения профилактической терапии выявлено достоверное улучшение иммунологических показателей в основной группе обследованных, принимавших препарат Ликопид®, в отличие от группы реципиентов плацебо, у которых показатели остались без статистически значимых изменений (см. табл. 1). Так, число лиц, имевших пониженный уровень CD3⁺ и CD4⁺-Т-лимфоцитов, после лечения Ликопидом® снизилось почти в 3 и 3,5 раза соответственно, также снизилось в 3 раза число лиц с повышенным уровнем IgE. В течение года наблюдений число лиц, имеющих пониженную фагоцитарную активность, снизилось в 4 раза после приема Ликопида®. Положительная динамика показателей иммунитета коррелировала с клиническими проявлениями у пациентов, получавших Ликопид® и плацебо (см. рис. 1).

У 63 % пациентов, получавших Ликопид®, в течение года не было отмечено ни одного случая заболевания респираторного тракта, а в группе реципиентов плацебо этот показатель составлял лишь 8 %. Число болеющих ОРЗ в основной группе и группе сравнения составило 6 и 64 % соответственно. В результате исследования влияния Ликопида® на профилактику острых респираторных инфекций были сделаны следующие выводы:

- Прием препарата Ликопид® пациентами с выраженной сезонной заболеваемостью, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, приводит к практически полному восстановлению нарушенных параметров иммунного статуса.
- Частота сезонной заболеваемости после проведенного курса лечения Ликопидом® снижается более

чем на 50 % по сравнению с группой реципиентов плацебо.

- Ликопид® показан для профилактики сезонной заболеваемости у жителей экологически неблагоприятных регионов.

При сравнении эффективности лечения взрослых пациентов с часто рецидивирующими острыми респираторными инфекциями при использовании двух схем применения Ликопида® – в дозе 1 мг/сут (30 пациентов) и 3 мг/сут (30 пациентов) в течение 14 дней установлено, что применение Ликопида® в дозе 3 мг/сут способствует более быстрой регрессии клинических проявлений острых респираторных заболеваний, усилению поглотительной способности, метаболической и протеазной активности нейтрофильных фагоцитов за счет активизации миелопероксидазы и катионных белков.

В другом исследовании оценивали целесообразность назначения ГМДП у часто и длительно болеющих детей (ОРВИ – 76,7%, хронический бронхит – 7,5%, тонзиллит – 6%) вне обострения [41]. Количество случаев заболевания оценивали до применения ГМДП и через 1 год после курса терапии. При снижении общего количества случаев заболеваний, уменьшении числа детей, относящихся к группе часто болеющих (ЧБД), выявлено достоверное изменение тяжести заболеваний за счет перехода средних форм в легкие. Через год после иммунокоррекции с применением ГМДП достоверно уменьшились не только частота заболеваний, но и длительность их течения.

В рамках проспективного, сравнительного, контролируемого, открытого исследования оценивали влияние использования различных иммунокорректирующих препаратов на частоту респираторных инфекций и их осложнений у 548 ЧБД младшего школьного возраста [42]. К ЧБД относили детей, переносящих четыре и более инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей в год. Применение ГМДП привело к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций, их осложнений и частоты использования антибиотиков, а также к восстановлению нарушенных параметров иммунного статуса: увеличилось число CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺-клеток, снизились изначально повышенные уровни ФНОα и IgG. Авторы сделали вывод, что ГМДП предпочтителен для проведения профилактической иммунокоррекции у ЧБД младшего школьного возраста.

В другом проспективном, сравнительном, контролируемом, открытом исследовании с участием 76 детей раннего возраста (2,4 ± 0,16 года) с рецидивирующим риносинуситом (не менее 3 эпизодов риносинусита в течение года) продемонстрировали преимущество комплексной терапии с ГМДП по сравнению с традиционной терапией – системной антибактериальной терапией амоксициллином/клавуланатом, местной противовоспалительной терапией мометазона фууроатом и ирригационной терапией изотоническими солевыми растворами: клинические признаки в группе пациентов, не получавших ГМДП, сохранялись на 3–4 дня дольше [43]. Таким образом, раннее назначение иммуностропной те-

рапии ГМДП при рецидивирующем риносинусите способствует более легкому течению заболевания, позволяет сократить сроки лечения и лекарственную нагрузку.

ГМДП активно используется для профилактики туберкулеза и в составе комплексной терапии у детей и взрослых [33–39]. В Республике Саха (Якутия) разработан метод комплексного превентивного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей. Применение противотуберкулезных препаратов совместно с ГМДП позволило повысить эффективность лечения, которое оценивали по пяти критериям и результатам динамического наблюдения за детьми в течение двух лет с момента использования метода. Авторы разработанного метода отмечают, что комплексное превентивное лечение с применением двух противотуберкулезных препаратов в лечебных дозировках совместно с ГМДП позволяет достичь снижения туберкулиновой чувствительности, нормализации показателей иммунитета, снижения частоты заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, прироста весо-ростового показателя и предупреждения развития лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей. Также показано, что ГМДП в комплексе с противотуберкулезными препаратами хорошо переносится детьми и не вызывает побочных эффектов. Применение ГМДП в противотуберкулезной практике у инфицированных лекарственно-устойчивыми штаммами детей доказало высокую эффективность этого средства для профилактики заболевания, что способствовало снижению заболеваемости туберкулезом в Республике Саха (Якутия) [33].

Обоснованием клинической эффективности ГМДП при комплексном лечении туберкулеза легких может служить обнаруженная в результате фундаментальных исследований способность мурамилпептидов влиять на выход микобактерий из dormantной формы. В результате микобактерии становятся доступными для противотуберкулезных лекарственных препаратов [44].

Эффективность ГМДП в лечении аллергических заболеваний респираторного тракта обусловлена нормализацией Th1/Th2-баланса [45] и широко описана в многочисленных исследованиях, в том числе на этапе санаторно-курортного лечения для иммунопрофилактики атопической бронхиальной астмы [46–51].

Включение ГМДП в терапию заболеваний желудочно-кишечного тракта

В слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) крайне необходимо своевременное выявление патогена и мобилизация иммунного ответа для предотвращения

дальнейшего развития инфекционного процесса. Важные результаты были получены в исследовании использования ГМДП при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности, с применением ГМДП при проведении антихеликобактерной терапии [52]. Работы проводились в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Республики Беларусь. В исследовании участвовал 101 пациент (67 мужчин и 34 женщины, возраст – 18–65 лет, средний возраст – $43,7 \pm 13,4$ года) с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*. Клинические исследования показали, что прием ГМДП при проведении классической 7-дневной схемы антихеликобактерной терапии повышает эрадикацию *Helicobacter pylori* без увеличения числа побочных эффектов. При этом установлено, что у пациентов-носителей *H. pylori* с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки ГМДП целесообразно назначать при проведении 7-дневной схемы эрадикационной терапии, как альтернативу 14-дневной схемы лечения.

В связи с актуальностью проблемы своевременной диагностики и оптимальной терапии постинфекционного бактерионосительства при сальмонеллезах у детей в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора были проведены исследования клинической и иммунологической эффективности ГМДП при сальмонеллезном постинфекционном бактерионосительстве [53]. В исследовании участвовали 28 детей, преимущественно 3-летнего возраста, с постинфекционным носительством сальмонелл *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. infantis*, *S. virchow* в течение длительного времени и при неэффективности предшествующей терапии. Установлена saniрующая эффективность ГМДП у 96 % детей, что сопровождалось повышением фагоцитарных индексов, иммунорегуляторного индекса и усилением миграции лейкоцитов. Кроме того, показана целесообразность применения ГМДП для предотвращения осложнений при хирургических вмешательствах в области желудочно-кишечного тракта [54–56].

Применение ГМДП в лечении заболеваний урогенитального тракта

Поддержание нормоценоза слизистых урогенитального тракта имеет большое значение для поддержания здоровья взрослого населения и сохранения его репродуктивных функций. Большое количество исследований влияния ГМДП на слизистые оболочки урогенитального тракта обусловлено его способностью к активации местного и системного иммунитета и, как следствие,

Таблица 2. Частота рецидивов папилломавирусной инфекции шейки матки у пациенток, получавших лазеродеструкцию и через 7 дней 100 (1-я группа) или 200 мг (2-я группа) ГМДП или плацебо

терапия	Группа				
	1-я		2-я		
	через 6 мес	через 12 мес	терапия	через 6 мес	через 12 мес
ГМДП (n = 24)	–	2 (8,3 %)	ГМДП (n = 28)	–	1 (3,6 %)
Плацебо (n = 6)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	Плацебо (n = 5)	2 (40 %)	1 (20 %)

Таблица 3. Результаты комплексного лечения пациентов с папилломавирусной инфекцией с применением ГМДП после лазеро-деструкции (1 и 2-я группы) или до лазеродеструкции (3-я группа)

Результат лечения	Группа, n (%)			
	1-я	2-я	3-я	Плацебо 1-я группа / 2-я группа
Полное выздоровление	23 (76,7 %)	28 (93,3 %)	15 (75,5 %)	6 (60 %) / 5 (50 %)
Положительная динамика	7 (23,3 %)	2 (7,7 %)	5 (25 %)	2 (20 %) / 3 (30 %)
Отсутствие эффекта	0	0	0	2 (20 %) / 2 (20 %)

эффективностью в терапии данных заболеваний. ГМДП позволяет повысить эффективность комплексной терапии, снизить количество рецидивов и широко используется специалистами в комплексе с лазеродеструкцией папиллом и кондилом [57–64].

В плацебо-контролируемом лечении 100 пациентов с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки показана эффективность применения ГМДП в курсовой дозе 100 и 200 мг после лазеродеструкции [61]. Через 6 и 12 мес после проведенного лечения у пациентов с полным выздоровлением рецидивы были выявлены у 8,3 % (1-я группа – ГМДП в курсовой дозе 100 мг) и 3,6 % (2-я группа – ГМДП в курсовой дозе 200 мг) пациентов. В соответствующих группах сравнения (только лазеродеструкция) рецидивы выявлялись гораздо чаще: 66,6 % – в 1-й группе, 60 % – во 2-й (табл. 3). Полученные данные демонстрируют гораздо более эффективное воздействие ГМДП в курсовой дозе 200 мг (по 20 мг/сут в течение 10 дней после лазеродеструкции).

Показана высокая эффективность ГМДП при профилактике и терапии заболеваний не только вирусной, но и бактериальной этиологии, в частности при профилактике гнойных воспалительных заболеваний придатков матки [62], при лечении бактериального вагиноза [63], хламидийной инфекции [64], в комплексном лечении миомы матки [65].

Таким образом, препарат действует на весь спектр патологий слизистых оболочек и заболеваний, сопутствующим этим патологиям.

Заключение

Анализ проведенных исследований позволяет утверждать, что ГМДП, который взаимодействует с NOD2-

рецепторами врожденного иммунитета, осуществляет многоуровневое воздействие на мукозальный иммунитет, регулирует деятельность эпителиоцитов слизистых покровов на уровне местного и системного иммунитета, корректируя его гуморальное и клеточное звено. Муцины и секреторный IgA, присутствующие в слизистых оболочках, взаимодействуют с патогенами и препятствуют их адгезии на эпителиоцитах. Активация внутриклеточных NOD2-рецепторов приводит к увеличению синтеза иммуноглобулинов, хемокинов, интерферонов и других цитокинов, которые привлекают нейтрофилы и натуральные киллеры для уничтожения зараженных клеток.

Препарат на основе мурамилпептида ГМДП – Ликопид® – успешно используется для активации противомикробной защиты у детей и взрослых, является безопасным и эффективным индуктором интерферонов, иммуноглобулинов и цитокинов. Препарат эффективен при иммунопрофилактике заболеваний, предотвращает рецидивы острых респираторных инфекций, бактериальных и герпетических инфекций, проявляет эффективность в иммунотерапии и профилактике сезонных и аллергических заболеваний.

К основным достоинствам препарата следует отнести его эффективность, высокий профиль безопасности, хорошую изученность механизма действия, основанную на исследовании функционирования специфического NOD2-рецептора врожденного иммунитета. Многочисленные зарубежные и отечественные фундаментальные научные исследования участия NOD2-рецептора в регуляции врожденной и адаптивной иммунной системы являются основанием для разработки новых рекомендаций, расширения показаний и дальнейшего применения ГМДП в медицинской практике, иммунотерапии и иммунопрофилактике.

Литература

1. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник. 3-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016: 496 с.
2. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология : атлас. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020: 416 с.
3. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. Иммунология. 2020; 41 (2): 107–113.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммунотропных средств. Иммунология. 2020; 41 (2): 107–113.
5. Bienenstock J., Befus D. Gut- and bronchus-associated lymphoid tissue. Am. J. Anat. 1984; 170 (3): 437–45.
6. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic

- derivatives of N-acetylglucosaminy N-acetylmuramyl peptides. Vaccine. 2007; 25: 4515–20.
7. Negroni A., Pierdomenico M., Cucchiara S., Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. J. Inflamm. Res. 2018; 11: 49–60.
8. Al Nabhani Z., Dietrich G., Hugot J.-P., Barreau F. NOD2: the intestinal gate keeper. PLoS Pathog. 2017; 13 (3): e1006177. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006177.
9. Okumura S., Yuki K., Kobayashi R., Okamura S., Ohmori K., Saito H. et al. Hyperexpression of NOD2 in intestinal mast cells of Crohn's disease patients: preferential expression of inflammatory cell-recruiting molecules via NOD2 in mast cells. Clin. Immunol. 2009; 130: 175–85. DOI: 10.1016/j.clim.2008.08.027.
10. Sidiq T., Yoshihama S., Downs I., Kobayashi K.S. Nod2: a critical regulator of ileal microbiota and Crohn's disease. Front. Immunol. 2016; 7: 367.

11. Майчук Ю.Ф. Десятилетний опыт применения иммуномодулятора Ликопада в комплексной терапии воспалительных заболеваний глаз. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2005; 5 (2): 52–7.
12. Майчук Ю.Ф. Аллергические конъюнктивиты и аллергическая астма. Диагностика, клиника, лечение. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2005; 5 (4): 24–30.
13. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Позднякова В.В. Комплексная терапия тяжелых воспалительных заболеваний глаз с применением иммуномодуляторов и средств специфического лечения. Москва, 2010: 18 с.
14. Иванова О.Н., Софронеева О.Л. Лечение вирусного кератита. Уральский медицинский журнал. 2019; 6 (174): 128–32.
15. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Петручик С.В. Оптимизация терапии пациента с генетическим дефектом антителопродукции. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019; 23 (4): 405–11. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411.
16. Афанасьев С.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: 6–12.
17. Wade W.G. Detection and culture of novel oral Bacteria. In: N.S. Jakobovics, R.J. Palmer (eds). Oral Microbial Ecology – Current Research and New Perspectives. Norfolk : Caister Academic Press, 2013: 212 p.
18. Mysak J., Podzimek S., Sommerova P., Lyuya-Mi Y., Bartova J., Janatova T., Prochazkova J., Duskova J. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. J. Immunol. Res. 2014; 2014: 4760688. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/4760688>.
19. Ye C., Katagiri S., Miyasaka N., Kobayashi H., Khemwong T., Nagasawa T., Izumi Y. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. Clin. Oral Investig. 2020 Apr 24. DOI: 10.1007/s00784-020-03287-4.
20. Claudel J.P., Auffret N., Leccia M.T., Poli F., Corvec S., Dréno B. A potential new player in the physiopathology of acne? Dermatology. 2019; 235 (4): 287–94.
21. Hon K.L., Tsang Y.C., Pong N.H., Leung T.F., Ip M. Exploring Staphylococcus epidermidis in atopic eczema: friend or foe? Clin. Exp. Dermatol. 2016; 41 (6): 659–63. DOI: 10.1111/ced.12866.
22. Рабинович О.Ф., Ханухова Л.М., Пинегин Б.В. Влияние иммуномодулятора ликопада на синтез цитокинов и активационные молекулы лимфоцитов периферической крови больных с красным плоским лишаем. Стоматология. 2000; 79 (2): 6–9.
23. Петрова Л.В., Ильина Л.В. Местное применение циклоспорина А в терапии различных клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Вестник дерматологии и венерологии. 2005; 2: 12–5.
24. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Применение ликопада в комплексной терапии дисбактериоза полости рта. Стоматология. 2013; 92 (1): 40–2.
25. 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.
26. Балаболкин И.И., Кузнецова Н.И., Кузнецова О.Ю. Изменения на фоне лечения ликопадом иммунного статуса детей с рецидивирующим герпетическим стоматитом, страдающих аллергическими заболеваниями. Стоматология. 2004; 3: 49–52.
27. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Неделько Н.А. Способ иммунокоррекции ликопадом нарушений местного иммунитета у больных с острыми одонтогенными периоститами. Стоматолог-практик. 2006; 12 (148): 30–1.
28. Burney P., Jarvis D., Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2015; 19 (1): 10–20.
29. Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. Иммунология. 2019; 3: 65–71.
30. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Новые подходы к проведению интерферон- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями. Лечащий врач. 2014; 4: 107–11.
31. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. Медицинская иммунология. 2015; 17 (5): 423–30.
32. Филатова С.В., Пинегин Б.В., Симонова А.В., Артемьев М.Е., Голубева Н.М. Клинико-иммунологическая эффективность Ликопада при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом. Вестник оториноларингологии. 2001; 5: 26–8.
33. Лугинова Е.Ф. Методика превентивного лечения детей, инфицированных лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и с проявлениями иммунобиологических нарушений. Якутский медицинский журнал. 2007; (1): 16–20.
34. Сухов В.М., Гнездилова Е.В. О целесообразности использования Ликопада в комплексной терапии туберкулезной инфекции. Terra Medica. 2003; 1: 27–9.
35. Андропова Т.М. Применение иммуномодулятора ликопада в комплексном лечении туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза. 2002; 3: 21–5.
36. Кисина Т.Е., Фрейдлин И.С., Петрова А.А. Влияние иммуномодулятора ликопада in vitro на гранулоциты периферической крови больных туберкулезом. Медицинский академический журнал. 2004; 4 (4): 29.
37. Свистунова А.С., Аршинова С.С., Климова С.В., Симонова А.В., Мазуров Д.В., Голубева Н.Н., Андропова Т.М. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора ликопада при туберкулезе легких. Иммунология. 2000; 21 (5): 59–62.
38. Ющенко А.А. Сравнительная оценка влияния лейкинферона и ликопада на факторы микробичности фагоцитов при экспериментальной лепре. В кн.: Иммунодиагностика и иммуно-реабилитация при лепре, туберкулезе и других хронических заболеваниях. 1998: 96–7.
39. Литвинов В. И. Применение в комплексной терапии туберкулеза иммуноотропного средства ликопада. В кн.: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. 1998: 299.
40. Серкова Н.А., Серков И.Л., Кулаков А.В. Использование нового отечественного иммуномодулятора Ликопада для снижения сезонной заболеваемости. Иммунология. 2000; 3: 62–3.
41. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А., Шенюгина Н.А., Львов А.В., Чумакова М.М., Андропова Т.М. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликопадом. Российский педиатрический журнал. 2001; 5: 27–9.
42. Майоров Р.В., Черешнева М.В., Верзилин С.Д., Черешнев В.А. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. Медицинская иммунология. 2013; 15 (3): 255–62.
43. Чопя В.В., Потемкина Г.А. Сравнительная характеристика эффективности лечения больных с часто рецидивирующими острыми респираторными инфекциями на фоне иммунодефицитных нарушений с использованием препарата Ликопад. Врачебное дело. 2013; 2: 106–17.
44. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., Kaprelyants A.S. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. FEBS J. 2015; 282 (13): 2500–11. DOI: 10.1111/febs.13292.
45. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме. Иммунология. 2009; 5: 305–8.
46. Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Андропова Т.М. Мурамилпептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплексной терапии аллергических заболеваний. Российский аллергологический журнал. 2015; 5: 59–67.
47. Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2013; 14 (4): 281–7.
48. Ягубян Р.С., Сизякина Л.П. эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у больных сезонным аллергическим ринитом, осложненным синдромом вторичной иммунной недостаточности. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012; 2: 55–8.
49. Баранова Н.И., Молотилова Б.А., Костина Е.М. Иммуно-терапия у больных с бронхиальной астмой и аллергическим ри-

нитом. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008; (4): 32–8.

50. Вебер В.Р., Мороз Б.Т. Противоаллергические средства и иммуномодуляторы. В кн.: Клиническая фармакология для стоматологов. Санкт-Петербург: Человек, 2008.

51. Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А., Черешнев В.А. Эффективность комплексной иммунотерапии при инфекционно-аллергической бронхиальной астме (БА). *International Journal of Immunorehabilitation*. 1997; 7: 105–7.

52. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора ликопада при проведении антихеликобактерной терапии первого выбора. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 1: 45–50.

53. Милюткина Л.Н., Голубев А.О. Опыт применения Ликопада для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 4: 100–8.

54. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Бутаков А.А. Иммунотерапия инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора гликопина. *Иммунология*. 1994; 2: 47–50.

55. Карсонова М.И., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммунокорректирующая терапия при хирургической инфекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 1999; 4 (1): 88–96.

56. Чернецова Л.Ф., Зотов П.Б., Сабиров А.Х. Применение Ликопада в лечении больных с распространенным желудочно-кишечного тракта. *Медицинская панорама*. 2003; 5: 44–5.

57. Макацария А.Д. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилпептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019; 13 (2): 132–54.

58. Иванова О.Н., Аргунова Е.Ф. Изучение особенностей иммунитета у детей с множественными папилломами. *Якутский медицинский журнал*. 2018; (3): 107–9.

59. Пинегин Б.В., Минкина Г.Н. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на иммунный статус и клиническое состояние больных с поражением шейки матки вирусом папилломы человека. *Иммунология*. 1994; 3: 46–9.

60. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф. Комплексное лечение папилломовирусной инфекции шейки матки. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2014; 16 (4): 1456–8.

61. Манухин И.Б., Минкина Г.М., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Комплексное лечение пациентов с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 4 (4): 22–6.

62. Смирнова И.В. Профилактика гнойных воспалительных заболеваний придатков матки с помощью иммуномодулятора «Ликопид». *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2004; 2: 25–8.

63. Пынзарь М.А., Агикова Л.А., Минкина Г.Н., Андропова Т.Н., Пинегин Б.В. Опыт клинического применения иммуномодулятора ликопада у больных с бактериальным вагинозом. *Иммунология*. 1998; 5: 63–4.

64. Чернецова Л.Ф., Болтович А.В., Зорина Л.И., Субач Е.Б. Ликопид и циклоферон в комплексном лечении хламидийной генитальной инфекции у женщин. *Ремедиум. Приволжье*. 2003; 6: 30–1.

65. Тихомиров А.Л., Хольнов А.И. Иммунологические аспекты и клиническое значение применения Ликопада в комплексном консервативном лечении больных с миомой матки. *Качество жизни. Медицина*. 2008; 2: 45–8.

■ References

1. Khaitov R.M. *Immunology*. Textbook. 3rd ed. Moscow: GEO-TAR-Media, 2016: 496 p. (in Russian)

2. Khaitov R.M., Garib F.Yu. *Immunology*. Atlas. Moscow: GEO-TAR-Media, 2020: 416 p. (in Russian)

3. Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 101–6. (in Russian)

4. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential target for immunotropic drugs. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 107–13. (in Russian)

5. Bienenstock J., Befus D. Gut- and bronchus-associated lymphoid tissue. *Am. J. Anat.* 1984; 170 (3): 437–45.

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

7. Negroni A., Pierdomenico M., Cucchiara S., Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J. Inflamm. Res.* 2018; 11: 49–60.

8. Al Nabhani Z., Dietrich G., Hugot J.-P., Barreau F. NOD2: the intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (3): e1006177. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006177.

9. Okumura S., Yuki K., Kobayashi R., Okamura S., Ohmori K., Saito H., et al. Hyperexpression of NOD2 in intestinal mast cells of Crohn's disease patients: preferential expression of inflammatory cell-recruiting molecules via NOD2 in mast cells. *Clin. Immunol.* 2009; 130: 175–85. DOI: 10.1016/j.clim.2008.08.027.

10. Sidiq T., Yoshihama S., Downs I., Kobayashi K.S. Nod2: a critical regulator of ileal microbiota and Crohn's disease. *Front. Immunol.* 2016; 7: 367.

11. Maychuk Yu.F. Ten years of experience with the use of the Lycopid immunomodulator in the treatment of inflammatory eye diseases. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2005; 5 (2): 52–7. (in Russian)

12. Maychuk Yu.F. Allergic conjunctivitis and allergic asthma. Diagnosis, clinic, treatment. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2005; 5 (4): 24–30. (in Russian)

13. Maychuk Yu.F., Pozdnyakov V.I., Pozdnyakova V.V. Complex therapy of severe inflammatory eye diseases using immunomodulators and specific treatment agents. Moscow, 2010: 18 p. (in Russian)

14. Ivanova O.N., Sofroneeva O.L. Treatment of viral keratitis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 6 (174): 128–32. (in Russian)

15. Szyakina L.P., Andreeva I.I., Petrukhin S.V. Optimization of therapy for a patient with a genetic defect in antibody production. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2019; 23 (4): 405–11. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411. (in Russian)

16. Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanas'ev M.S., Slobodenyuk V.V., Karaulov A.V. Microbiocenoses of open cavities and mucosal immunity. *Effektivnaya farmakologiya*. 2013; 27: 6–12. (in Russian)

17. Wade W.G. Detection and culture of novel oral Bacteria. In: N.S. Jakobovics, R.J. Palmer (eds). *Oral Microbial Ecology – Current Research and New Perspectives*. Norfolk: Caister Academic Press, 2013: 212 p.

18. Mysak J., Podzimek S., Sommerova P., Lyuya-Mi Y., Bartova J., Janatova T., Prochazkova J., Duskova J. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 4760688. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/4760688>.

19. Ye C., Katagiri S., Miyasaka N., Kobayashi H., Khemwong T., Nagasawa T., Izumi Y. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. *Clin. Oral Investig.* 2020 Apr 24. DOI: 10.1007/s00784-020-03287-4.

20. Claudel J.P., Auffret N., Leccia M.T., Poli F., Corvec S., Dréno B. A potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology*. 2019; 235 (4): 287–94.

21. Hon K.L., Tsang Y.C., Pong N.H., Leung T.F., Ip M. Exploring *Staphylococcus epidermidis* in atopic eczema: friend or foe? *Clin. Exp. Dermatol.* 2016; 41 (6): 659–63. DOI: 10.1111/ced.12866.

22. Rabinovich O.F., Hanukhova L.M., Pinegin B.V. The effect of the immunomodulator of lycopid on the synthesis of cytokines and activation molecules of peripheral blood lymphocytes in patients with lichen planus. *Stomatologiya*. 2000; 79 (2): 6–9. (in Russian)

23. Petrova L.V., Il'ina L.V. Topical use of cyclosporin A in the treatment of various clinical forms of lichen planus. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2005; 2: 12–5. (in Russian)

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

25. Guryanova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. The effect of muramyl peptide on the microbial composition of the microflora of the oral cavity. *Immunologiya*. 2019; 40 (6): 34–40. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16005. (in Russian)

26. Balabolkin I.I., Kuznetsova N.I., Kuznetsova O.Yu. Changes during treatment with lycopide in the immune status of children with recurrent herpetic stomatitis, suffering from allergic diseases. *Stomatologiya*. 2004; 3: 49–52. (in Russian)
27. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Nedel'ko N.A. Method for immunocorrection of lycopide with local immunity disorders in patients with acute odontogenic periostitis. *Stomatolog-praktik*. 2006; 12 (148): 30–1. (in Russian)
28. Burney P., Jarvis D., Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2015; 19 (1): 10–20.
29. Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Muramyl peptide immunostimulants in the treatment and prevention of infectious and inflammatory processes. *Immunologiya*. 2019; 3: 65–71. (in Russian)
30. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshchenko E.I., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Shinkareva O.N., Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N. New approaches to conducting interferon and immunomodulating therapy in immunocompromised children with recurrent acute respiratory viral infections associated with herpesvirus infections. *Lechashchii vrach*. 2014; 4: 107–11. (in Russian)
31. Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. The effectiveness of immunomodulating therapy in patients with rhinosinusitis. *Meditinskaya immunologiya*. 2015; 17 (5): 423–30. (in Russian)
32. Filatova S.V., Pinegin B.V., Simonova A.V., Artem'ev M.E., Golubeva N.M. Clinical and immunological efficacy of Lycopid in the conservative treatment of patients with chronic tonsillitis and chronic sinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2001; 5: 26–8. (in Russian)
33. Luginova E.F. Methods of preventive treatment of children infected with drug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis and with manifestations of immunobiological disorders. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; (1): 16–20. (in Russian)
34. Sukhov V.M., Gnezdilova E.V. On the feasibility of using Licopid in the treatment of tuberculosis infection. *Terra Medica*. 2003; 1: 27–9. (in Russian)
35. Andronova T.M. The use of the immunomodulator lycopid in the complex treatment of pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza*. 2002; 3: 21–5. (in Russian)
36. Kisina T.E., Freidlin I.S., Petrova A.A. In vitro effect of an immunomodulator of lycopid on granulocytes of the peripheral blood of tuberculosis patients. *Meditinskiy akademicheskii zhurnal*. 2004; 4 (4): 29. (in Russian)
37. Svistunova A.S., Arshinova S.S., Klimova S.V., Simonova A.V., Mazurov D.V., Golubeva N.M., Andronova T.M. Clinical and immunological efficiency of immunomodulator licopide in pulmonary tuberculosis. *Immunologiya*. 2000; 21 (5): 59–62. (in Russian)
38. Yushchenko A.A. Comparative evaluation of the effect of leukiniferon and lycopid on phagocytic microbicidal factors in experimental leprosy. In: *Immunodiagnosis and Immunorehabilitation for Leprosy, Tuberculosis and Other Chronic Diseases*. 1998: 96–7. (in Russian)
39. Litvinov V. I. The use of immunotropic lycopide in the treatment of tuberculosis. In: *Current Problems of Allergology, Clinical Immunology and Immunopharmacology*. 1998: 299. (in Russian)
40. Serkova N.A., Serkov I.L., Kulakov A.V. The use of a new domestic immunocommodator Licopid to reduce seasonal incidence. *Immunology*. 2000; 3: 62–3. (in Russian)
41. Kiryukhin A.V., Parfenova N.A., Maksimova T.A., Shenogina N.A., L'vov A.V., Chumakova M.M., Andronova T.M. Optimization of treatment for frequently and long-term ill children: immunocorrection with lycopid. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2001; 5: 27–9. (in Russian)
42. Mayorov R.V., Cheresheva M.V., Verzilin S.D., Chereshev V.A. The effectiveness of the use of immunocorrective drugs for the prevention of respiratory infections and their complications in frequently ill children of primary school age. *Meditinskaya immunologiya*. 2013; 15 (3): 255–62. (in Russian)
43. Chopyak V.V., Potemkina G.A. Comparative characteristics of the effectiveness of the treatment of patients with frequently recurring acute respiratory infections against the background of immunodeficiency disorders using the drug Licopid. *Vrachebnoe delo*. 2013; 2: 106–17. (in Russian)
44. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., Kaprelyants A.S. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS J*. 2015; 282 (13): 2500–11. DOI: 10.1111/febs.13292.
45. Guryanova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide normalizes the Th1 / Th2 balance in atopic bronchial asthma. *Immunologiya*. 2009; 5: 305–8. (in Russian)
46. Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Muramyl peptides and other agonists of innate immunity receptors in the treatment of allergic diseases. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2015; 5: 59–67. (in Russian)
47. Kozlov I.G., Kolesnikova N.V., Voronina E.V., Guryanova S.V., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide and other innate immunity receptor agonists in the pathogenetic treatment of allergic diseases. *Allergologiya and immunologiya*. 2013; 14 (4): 281–7. (in Russian)
48. Yagubyan R.S., Sizyagina L.P. the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis complicated by secondary immune deficiency syndrome. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2012; 2: 55–8. (in Russian)
49. Baranova N.I., Molotilov B.A., Kostin E.M. Immunotherapy in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Immunopatologiya, allergologiya, infectologiya*. 2008; (4): 32–8. (in Russian)
50. Weber V.R., Moroz B.T. Antiallergic drugs and immunomodulators. In: *Clinical Pharmacology for Dentists*. Sankt Petersburg: Chelovek, 2008.
51. Kevorkov N.N., Bakhmet'ev B.A., Chereshev V.A. The effectiveness of complex immunotherapy for infectious-allergic bronchial asthma (BA). *International Journal of Immunorehabilitation*. 1997; 7: 105–7. (in Russian)
52. Konorev M.R. The use of an immunomodulator of Lycopid when conducting anti-Helicobacter therapy of the first choice. *Immunopatologiya, allergologiya, infectologiya*. 2012; 1: 45–50. (in Russian)
53. Milyutina L.N., Golubev A.O. Experience with the use of Lycopid for the rehabilitation of post-infectious salmonella bacterial carriage in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 4: 100–8. (in Russian)
54. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Butakov A.A. Immunotherapy of infectious postoperative complications using a new glycopine immunostimulator. *Immunologiya*. 1994; 2: 47–50. (in Russian)
55. Karsonova M. I., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Immunocorrective therapy for surgical infection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 1999; 4 (1): 88–96. (in Russian)
56. Chernetsova L.F., Zotov P.B., Sabirov A.Kh. The use of Lycopid in the treatment of patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract. *Meditinskaya panorama*. 2003; 5: 44–5. (in Russian)
57. Makatsaria A.D. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl peptide in the treatment of diseases associated with human papillomavirus: a systematic review. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya*. 2019; 13 (2): 132–54. (in Russian)
58. Ivanova, O.N., Argunova, E.F. Study of the characteristics of immunity in children with multiple papillomas. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (3): 107–9. (in Russian)
59. Pinegin B.V., Minkin G.N. The effect of glucosaminylmuramyl dipeptide on the immune status and clinical condition of patients with cervical lesions of the human papilloma virus. *Immunologiya*. 1994; 3: 46–9. (in Russian)
60. Stolyarova U.V., Khvorostukhina N.F. Comprehensive treatment of cervical papillomavirus infection. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2014; 16 (4): 1456–8. (in Russian)
61. Manukhin I.B., Minkina G.M., Vysotskiy M.M., Kharlova O.G. Comprehensive treatment of patients with local and common condylomatosis of the cervix. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005; 4 (4): 22–6. (in Russian)
62. Smirnova I.V. Prevention of purulent inflammatory diseases of the uterine appendages using the Licopid immunomodulator. *Immunopatologiya, allergologiya, infectologiya*. 2004; 2: 25–8. (in Russian)
63. Pynzar' M.A., Agikova L.A., Minkin G.N., Andronova T.N., Pinegin B.V. The clinical experience of the immunomodulator lycopid in patients with bacterial vaginosis. *Immunologiya*. 1998; 5: 63–4. (in Russian)
64. Chernetsova L.F., Boltovich A.V., Zorina L.I., Subach E.B. Lycopid and cycloferon in the complex treatment of chlamydial genital infections in women. *Remedium. Privolzh'e*. 2003; 6: 30–1. (in Russian)
65. Tikhomirov A.L., Khol'nov A.I. Immunological aspects and clinical significance of the use of Lycopid in the complex conservative treatment of patients with uterine myoma. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2008; 2: 45–8. (in Russian)