

© Коллектив авторов, 2020

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В.

Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств

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

Резюме

В обзоре анализируется новый взгляд на эпителиальные клетки дыхательных путей как важное звено врожденного иммунитета. В связи с тем, что эпителиальные клетки слизистых оболочек респираторного тракта представляют собой первую линию защиты, препятствующую проникновению микробов во внутреннюю среду организма, представленные данные имеют важное значение в контексте борьбы с вирусными и бактериальными инфекциями путем активации эпителиальных клеток. Большое внимание уделено рецепторному аппарату и сигнальным белкам эпителиальных клеток. Анализ роли эпителиальных клеток дыхательных путей как важного компонента системы врожденного иммунитета ставит вопрос о создании и разработке подходов, позволяющих повысить функциональную активность эпителиоцитов. В заключение рассмотрена возможность использования лекарственных препаратов на основе мурамилдипептидов (МДП) и, в частности, глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), для профилактики и терапии вирусных и бактериальных инфекций дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального тракта.

Ключевые слова: эпителиальные клетки; врожденный иммунитет; иммуотропные средства; активация иммунитета; рецепторы; сигнальные белки

Статья поступила: 12.02.2020. Принята к печати: 19.03.2020.

Для цитирования: Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств. Иммунология. 2020; 41 (2): 107–113. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-10314.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Хаитов Рахим Мусаевич –
академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор,
научный руководитель
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, Москва,
Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>

Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashenkov M.V.

Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs

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

Abstract

A new viewpoint of respiratory epithelial cells as an important part of innate immunity is considered in the review. Due to the fact that epithelial cells of the respiratory tract mucosa are the first line of defense that prevents the penetration of microbes into the internal environment of the body, the data presented are important in the context of fighting viral and bacterial infections by epithelial cells activation. Special attention is devoted to the receptors and signaling proteins of epithelial cells. The analysis of the respiratory epithelial cells' role as an important component of the innate immune response arises the question of creating and developing approaches that can increase the functional activity of epithelial cells. In conclusion,

For correspondence
Rakhim M. Khaitov –
Academician of RAS, MD, Professor,
Scientific Advisor of NRC
Institute of Immunology
of the FMBA of Russia, Moscow,
Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>

the possibility of using medicines based on muramyl dipeptides (MDP) and, in particular, GMDP, for the prevention and treatment of viral and bacterial infections of the respiratory, gastrointestinal and urogenital tracts is considered.

Keywords: epithelial cells; innate immunity; immunotropic drugs; activation of immunity; receptors; signal proteins

Received: 12.02.2020. **Accepted:** 19.03.2020.

For citation: Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 107–13. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113 (in Russian)

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant 16-15-10314.

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

Введение

Нейтрофилы, моноциты/макрофаги и другие клетки врожденного иммунитета первыми начинают борьбу с микробами, инфицирующими организм. Но фактически первой линией защиты, препятствующей проникновению микробов во внутреннюю среду организма, являются эпителиальные клетки слизистых оболочек урогенитального, желудочно-кишечного и дыхательного тракта, причем клетки респираторной системы занимают здесь лидирующее положение. Значительная часть микробов и токсинов поступает в организм человека с вдыхаемым воздухом. В силу своего анатомического расположения эпителиальные клетки дыхательного тракта первыми вступают во взаимодействие с микробами, как патогенными, так и непатогенными, и даже располагают некоторыми механизмами различения первых от вторых. Клетки же врожденного иммунитета взаимодействуют только с патогенными микробами, которые в силу наличия у них определенной степени вирулентности преодолели эпителиальный барьер и проникли во внутреннюю среду организма. Нейтрофилы, прибывшие на место их внедрения, нацелены на уничтожение этих микробов.

В настоящее время с большой степенью уверенности можно сказать, что развитие иммунитета против респираторных инфекций начинается с эпителиальных клеток слизистых оболочек дыхательных путей, состоящих из трахеи, бронхов и бронхиол. Эти клетки рассматривают как важную составную часть системы врожденного иммунитета [1, 2]. За исключением фагоцитоза, эпителиальные клетки слизистых оболочек обладают практически всеми защитными антимикробными функциями, свойственными клеткам врожденного иммунитета. В известной степени это положение можно отнести и к клеткам эндотелия сосудов, которые тоже могут вовлекаться в борьбу с инфекционными агентами. В настоящем обзоре мы хотим осветить роль эпителиальных клеток дыхательного тракта в защите организма от инфекционных агентов, как полноценных участников врожденного иммунного ответа.

Краткая информация о слизистой оболочке

Главными клетками, формирующими слизистую оболочку дыхательных путей, являются ресничные эпи-

телиоциты, составляющие до 90 % от общей численности эпителиальных клеток. Помимо ресничных клеток, важную роль в организации слизистой оболочки принимают бокаловидные клетки, синтезирующие целый набор биологически активных веществ. Практически все клетки, входящие в состав слизистой оболочки, обладают способностью синтезировать и секретировать белок муцин. В легких продуцируется более 16 типов этого белка, они обозначаются как MUC1, MUC2 и т.д. Муцин – это гидрофильный высокомолекулярный гликопротеин, обладающий антимикробными, антипротеазными и антиоксидантными свойствами [3]. Условно муцины можно разделить на мембраносвязанные и секретируемые. После синтеза некоторые типы муцина секретируются в просвет дыхательных путей, остальные остаются прочно связанными с апикальной поверхностью эпителия. Основным несекретируемым муцином является MUC1, который на поверхности слизистой оболочки создает защитный слой из слизи. Слизь обволакивает поглощенную частицу, которая благодаря координированному биению ресничек, всегда направленному в сторону глотки, выбрасывается наружу. Этот процесс называется мукоцилиарным очищением. Неспособность эпителиальных клеток к такому очищению ведет к накоплению слизи в легких. Это наблюдается при таких тяжелых заболеваниях легких, как хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз и первичная цилиарная дискинезия [4].

Рецепторный аппарат эпителиальных клеток

Так же, как и «профессиональные» клетки врожденного иммунитета – нейтрофилы и моноциты/макрофаги, эпителиальные клетки слизистой оболочки дыхательного, а также желудочно-кишечного и урогенитального тракта экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs). Эти рецепторы распознают как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), структурно консервативные компоненты, характерные для большой группы микроорганизмов, так и молекулярные структуры, возникающие в данном организме в результате мутаций или различных неблагоприятных воздействий (danger-associated molecular patterns, DAMPs). Распознавание этих паттернов в эпителиальных клетках дыхательных путей

человека осуществляют по крайней мере три группы PRRs: Толл-подобные рецепторы (TOLL-like receptors, TLRs), RIG-1-подобные рецепторы (RIG-1-like receptors, RLRs) и NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs) [5–7].

TLRs эпителиальных клеток дыхательных путей экспрессируются на поверхности клеток и в эндосомах. Поверхностные TLR-1, -2, -4, -5, -6 распознают липопротеины, липополисахариды, белки, в том числе и жгутиковые, грибы. Эндосомальные TLR-3, -7, -8, -9 распознают вирусные одно- и двуцепочечные РНК (ssRNA и dsRNA), а также одно- и двуцепочечные ДНК (ssDNA и dsDNA). Рецептор TLR4 экспрессируется на поверхности клеток и в эндосомах. У человека выявлены 10 типов TLRs, способных распознавать практически все виды бактерий, грибов и вирусов и, соответственно, их PAMPs. На основе структурной гомологии к семейству TLRs относят рецепторы интерлейкина (ИЛ)-1 (IL-1Rs) [5, 6, 8, 9].

Кроме поверхностных TLRs, эпителиальные клетки экспрессируют цитокин-распознающие рецепторы – TNFR1 (TNF receptor 1) и EGFR (epidermal growth factor receptor), а также рецепторы, которые распознают антимикробные белки и пептиды, лектины С-типа, участвующие в распознавании дрожжей, грибов и микобактерий.

RLRs, вторая группа рецепторов врожденного иммунитета, которые конститутивно экспрессируются в эпителиальных клетках дыхательных путей, включает цитозольные рецепторы RIG-1 (retinoic acid inducible gene) и MDA-5 (melanoma differentiation protein), распознающие вирусные РНК.

В цитозоле эпителиальные клетки экспрессируют рецепторы NLRs (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), распознающие пептидогликаны клеточной стенки бактерий. Наибольшую роль в антибактериальном иммунитете играют NOD1-рецептор, распознающий пептидогликан грам-отрицательных бактерий, и NOD2-рецептор, распознающий пептидогликан и грам-положительных, и грам-отрицательных бактерий. Более подробную информацию о рецепторах эпителиальных клеток можно найти в обзорах [5, 7].

Как видно из представленного выше материала, эпителиальные клетки дыхательного тракта располагают рецепторным аппаратом, позволяющим распознавать практически любые консервативные структуры как патогенных, так и непатогенных микробов. Но именно эта способность создает для эпителиальных клеток, в отличие от профессиональных клеток иммунной системы, некоторые проблемы для нормального функционирования. «Профессиональные» клетки иммунной системы нейтрофилы и моноциты/макрофаги встречаются с патогенными микробами, которые проникли в организм через эпителиальный барьер и подлежат безусловному уничтожению. У эпителиальных клеток всех слизистых оболочек, но особенно дыхательных путей, более сложная задача: эти клетки контактируют с постоянно меняющимся микробным составом. Поэтому

у PRR эпителиальных клеток, в частности у TLR, должен быть механизм, обеспечивающий максимальный защитный ответ на патогенные микроорганизмы при минимальном ответе на непатогенные. Такая коррективка достигается несколькими путями. Один из них – регуляция уровня экспрессии поверхностных TLR2 и TLR4, играющих ведущую роль в инициации антибактериального иммунитета. В норме экспрессия этих рецепторов в эпителиальных клетках дыхательных путей снижена, и прямая стимуляция этих клеток грам-положительными бактериями или ЛПС не приводит к их активации [8]. Кроме того, пониженный ответ эпителиальных клеток на PAMP может быть связан с пониженной экспрессией на этих клетках адаптерных белков, необходимых для оптимального антибактериального ответа. К таким белкам относятся CD36 – кофактор TLR2, а также MD2 и CD14, которые являются кофакторами TLR4 [8, 10–12].

Способствовать различению патогенной и комменсальной микрофлоры также может неравномерное распределение TLR между апикальной и базолатеральной поверхностью эпителиоцитов, а также различие эффектов активации TLR на апикальной и базолатеральной поверхностях эпителиоцитов. При воздействии PAMP на TLR, находящиеся на базолатеральной поверхности эпителиоцитов (которая, как считается, в норме не контактирует с PAMP комменсальной микрофлоры), индуцируется экспрессия провоспалительных генов [13–16].

Эпителиальные клетки дыхательных путей как инициаторы врожденного иммунного ответа

Распознавание PAMPs рецепторами эпителиальных клеток, PRRs, ведет к активации сигнальных путей, конечным результатом которой является активация эпителиоцитов. Это первый этап развития антимикробного ответа, и эпителиальная клетка, образно говоря, выступает как дирижер, от которого зависит последующее развитие событий [17, 18]. При наилучшем стечении обстоятельств взаимодействие микро- и макроорганизма заканчивается на уровне эпителиальных клеток бронхолегочного аппарата без проникновения микроорганизма во внутреннюю среду организма человека. Но в любом случае взаимодействие PAMPs с PRRs эпителиальной клетки вызывает активацию последней, что проявляется в экспрессии ряда транскрипционных факторов, в частности ядерного фактора NF-κB, фактора AP-1 (activator protein-1), фактора IRF3/7 (interferon regulatory factor 3/7) и др.

Наибольшую роль в активации эпителиальных клеток играет транскрипционный фактор NF-κB, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. В цитоплазме покоящейся клетки NF-κB находится в димерной форме и образует неактивный комплекс с ингибитором I-κBa. При активации внутриклеточная киназа IKK фосфорилирует этот ингибитор. Фосфорилированный I-κBa убиквитинилируется и подвергается 26S-протеасомной деградации. Освобожденный от ингибитора NF-κB мигрирует в ядро

и активирует контролируемые гены [19]. Происходит активация эпителиальной клетки.

Так как эпителиальные клетки первыми встречаются с микробами и их лигандами, проникшими в макроорганизм, представлялось важным установить вклад фактора NF-κB эпителиальных клеток бронхолегочной системы в развитие врожденного иммунного ответа. С помощью трансгенных мышей, экспрессирующих в эпителиальных клетках дыхательных путей мутантный фактор NF-κB, неспособный мигрировать в ядро и, следовательно, активировать соответствующие гены, было показано, что развития врожденного иммунного ответа при интраназальном введении ЛПС не происходит. Это проявляется в отсутствии миграции нейтрофилов в верхние дыхательные пути и резком понижении продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, MIP-2 (аналог ИЛ-8 у мыши) и ФНОα [20].

Передачу сигнала фактору NF-κB от IL-1R и IL-18R, а также всех TLR, за исключением TLR3, осуществляет адаптерный белок MyD88 [19, 21]. Значимость MyD88 в инфекционной патологии подтверждают данные о высокой смертности мышей с нокаутом гена *MyD88* (*MyD88*^{-/-}) при интраназальном заражении классическим легочным патогеном *Pseudomonas aeruginosa* [22, 23]. Описаны мутации в этом белке у людей, страдающих частыми пиогенными инфекциями [24].

Поэтому было важно установить роль адаптерного белка MyD88 в ответе эпителиальных клеток дыхательных путей при их взаимодействии с лигандами PAMP. Для этого созданы трансгенные мыши, у которых ген *MyD88* экспрессировался от промотора белка CC10, синтезируемого эпителиальными клетками и активного только в бронхиальном эпителии. В опыте использовали мышей дикого типа, трансген-негативных мышей, не экспрессирующих белок MyD88 (*MyD88*^{-/-}) и трансген-позитивных мышей, экспрессирующих белок MyD88 только в бронхиальном эпителии (*MyD88*^{-/-cc10MyD}). Через 4, 12 и 24 ч после интраназального заражения *P. aeruginosa* легкие трансген-позитивных мышей были почти полностью (на 99 %) свободны от бактерий и практически не имели поражений, тогда как в легких трансген-негативных мышей наблюдались серьезные поражения: облитерации, геморрагии, изъязвления [25].

Полученные результаты показали необходимость участия эпителиальных клеток дыхательного тракта и белка MyD88, являющегося адаптером рецепторов TLR2, TLR4, TLR5, в формировании антибактериального иммунитета на самом первом этапе развития инфекционного процесса. Оказалось, что нормальное функционирование адаптерного белка MyD88 более важно для защиты от *P. aeruginosa*, чем функционирование рецепторов TLR2/TLR4/TLR5, так как их блокада не ухудшала ответ на патоген в той же мере, как отсутствие MyD88 [25].

Представленные данные показывают исключительно важную роль фактора NF-κB, локализованного именно в эпителиальных клетках, в инициации врожденного иммунного ответа. Следует подчеркнуть, что

у трансгенных мышей, используемых в этих опытах, фактор NF-κB был выключен только в эпителиальных клетках дыхательных путей при полном сохранении его функциональной активности в альвеолярных макрофагах и других клетках иммунной системы [20].

Ведущая роль эпителиальных клеток в антиинфекционной защите хорошо показана также на модели вирусных инфекций, в частности на модели парамиксовирусной инфекции (вирус Сендай). Обнаружено, что главным ранним событием в респираторной парамиксовирусной инфекции является активация ИФН-сигнального белка STAT1 в эпителиальных клетках дыхательного тракта. При интраназальном заражении вирусом Сендай у мышей *STAT1*^{-/-} развивается тяжелая пневмония, характеризующаяся повышенной вирусной репликацией, нейтрофильным воспалением с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов ФНОα и CXCL2. Мыши *STAT1*^{-/-}, восстановленные костным мозгом нормальных животных, продолжали оставаться высокочувствительными к вирусу Сендай [26]. Эти данные являются убедительным доказательством ведущей роли эпителиальных клеток дыхательного тракта во врожденном иммунном ответе, особенно на первых этапах его развития.

Становится очевидно, что одной из главных задач иммуностимулирующей терапии должна быть активация антимикробных свойств эпителиальных клеток бронхолегочного аппарата. Нужно четко понимать, что в организме существуют защитные процессы, в комплексе формирующие врожденный иммунитет. В его организации помимо миелоидных и лимфоидных клеток принимают участие эпителиальные клетки всех слизистых оболочек и клетки эндотелия сосудов. Все вместе они составляют единый защитный комплекс, направленный на сохранение постоянства внутренней среды организма. Поэтому при проведении иммуностимулирующей терапии нужно учитывать эффект препарата не только на клетки иммунной системы, но и на клетки эпителия. В перспективе целесообразно разрабатывать и внедрять методы оценки функциональной активности клеток эндотелия в норме и патологии, прежде всего инфекционной.

Основанием для применения иммуностимулирующей терапии являются клиническая картина заболевания и данные об иммунном статусе. При выборе иммуностимулятора предпочтение отдают препаратам с точно установленной химической формулой и механизмом действия. К таким препаратам можно отнести мурамилдипептид (МДП), являющийся главным компонентом пептидогликана клеточной стенки всех бактерий. В организме человека МДП и глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – лечебный препарат, синтезированный на его основе, распознаются NOD2-рецептором. Этот иммуностимулятор может активировать бронхиальные эпителиальные клетки, что проявляется в увеличении экспрессии в них NOD2-рецептора, в синтезе провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и антимикробного пептида β-дефензина [27–29]. Интересно,

что иммуностимулятор МДП обладает способностью увеличивать экспрессию NOD2-рецептора в таких пограничных клетках, как клетки эндотелия. Это ведет к фосфорилированию в этих клетках ИФН-регуляторного фактора IRF3 и синтезу ИФН 1-го типа. Происходит существенное усиление противоинфекционной защиты организма [30].

Особенности иммуностимуляции

Как уже отмечалось, первый этап врожденного иммунного ответа состоит в распознавании PAMPs соответствующими PRRs эпителиальных клеток дыхательного тракта, в основном относящихся к Толл-подобным рецепторам. Далее с помощью адаптерных белков, в частности MyD88, ассоциированных с этими рецепторами, осуществляется передача активационного сигнала транскрипционному фактору NF-κB, результатом чего являются активация эпителиальных клеток и синтез ими ряда биологически активных молекул. Как уже отмечалось, за исключением фагоцитоза, бронхиальные эпителиальные клетки могут выполнять все функции «профессиональных» клеток врожденного иммунитета. Поэтому представляется логичным, что при проведении иммуностимулирующей терапии основной эффект следует направить на повышение функциональной активности эпителиальных клеток, в частности на повышение антимикробных свойств эпителиоцитов. Возможно, в случае интраназального заражения при невысокой вирулентности и небольшой инфицирующей дозе микроорганизма тех защитных сил, которые создаются только эпителиальными клетками дыхательного тракта, может быть достаточно для подавления размножения и, соответственно, распространения этого микроорганизма.

При этом следует иметь в виду, что иммунные процессы, осуществляемые «профессиональными» клетками иммунной системы, могут инициировать неоднозначные эффекты. Это, например, показано на модели гриппозной вирусной инфекции. Помимо цитоплазматического рецептора TLR3, вирусная РНК распознается цитоплазматическими рецепторами RIG-1 и MDA5, которые активируют различные сигнальные пути, используя разные белки-адаптеры. Передача сигнала рецептора TLR3 происходит с участием адаптерной молекулы TRIF, приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB и, в итоге, к синтезу провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-6. Для передачи сигнала рецептора RIG-1 используется адаптерная молекула MAVS, что ведет к активации транскрипционного фактора IRF-3 и, в итоге, к синтезу ИФН 1-го типа [31]. Развиваются два относительно независимых иммунологических процесса. У мышей *TLR3^{-/-}* не происходит образования ИЛ-6 и ИЛ-8, но хорошо развивается антивирусная защита и выше выживаемость при интраназальном заражении вирусом гриппа по сравнению с мышами дикого типа, хотя у последних развивается и провоспалительная, и антивирусная активность [32]. Очевидно, провоспалительный ответ может иметь по-

вреждающий эффект на ткани организма и целесообразно попытаться разделить провоспалительный и антимикробный ответы. Поэтому при иммуностимуляции следует разрабатывать схемы, с помощью которых в разумных пределах максимально стимулируются антимикробные факторы (кателицидины, β-дефензины и др.) и не происходит неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Особенностью врожденного иммунного ответа эпителиальных клеток дыхательного тракта на вирусы является способность, помимо ИФН 1-го типа, продуцировать ИФН 3-го типа (ИФН-λ) [33, 34]. Хотя для активации клетки-мишени ИФН 1 и 3-го типов используют различные рецепторы, они индуцируют идентичные сигнальные пути с одинаковыми биологическими эффектами. Важно отметить, что биологический эффект ИФН 3-го типа проявляется только в пределах дыхательного и желудочно-кишечного тракта, так как рецепторы этого интерферона экспрессируются только на эпителиальных клетках [35]. Синтез ИФН 3-го типа является доминантным в цитокиновом ответе эпителиальных клеток на вирусные PAMP [36]. Продукция ИФН 3-го типа всегда происходит с минимальными повреждениями органов и тканей хозяина.

Заключение

Серьезным шагом вперед в клинической иммунологии стало обнаружение у эпителиальных клеток всех слизистых оболочек PRRs, с помощью которых они узнают чужеродный материал (вирусы, бактерии, грибы). Эпителиальные клетки распознают также эндогенные молекулы, образующиеся в поврежденных, погибающих или изменившихся в результате генетических мутаций клетках. Иначе говоря, эпителиоциты располагают всеми необходимыми структурами, позволяющими распознавать и уничтожать все генетически чужеродное, как экзогенной, так и эндогенной природы. Сравнительно недавно было установлено, что они наделены некоторыми элементами специфичности и памяти. В силу наличия распознающих рецепторов эпителиоциты дыхательного тракта, помимо создания простого физического барьера, являются инициаторами иммунного ответа против возбудителя. Поэтому одной из главных задач иммуностимуляции, в случае необходимости ее проведения, является повышение функциональной активности эпителиальных клеток. Причем это повышение в основном должно быть направлено на усиление антимикробных свойств эпителиальных клеток и в меньшей степени – на усиление воспалительной реакции. Только с помощью такого подхода защита, создаваемая слизистой оболочкой дыхательного тракта, может стать безопасной и непреодолимой.

В предыдущей статье [37] настоящего номера журнала приведены данные о том, что соединения мурамилдипептидного ряда (МДП), в частности ГМДП, активируют клетки врожденного иммунитета, а затем и адаптивного иммунного ответа, взаимодействуя с NOD2-рецептором [38–41]. Примечательно, что мо-

лекулы МДП-ряда активируют эпителиальные клетки респираторного тракта через эти же рецепторы, то есть стимулируют врожденный иммунный ответ дыхательных путей. В целом, все это дает основание полагать, что лекарственные препараты на основе МДП и кон-

кретно ГМДП должны быть эффективными при профилактике и лечении острых респираторных заболеваний и острых респираторно-вирусных инфекций, а также других вирусных и бактериальных инфекций дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального тракта.

■ Литература

- Barnes P.J., Chung F., Page C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 515–96.
- Weitnauer M., Mijosek V., Dalpke A.H. Control of local immunity by airway epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2016; 9: 287–98.
- Kim K.C. Role of epithelial mucins during airway infection. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 415–9.
- Tilley A.E., Walters M.S., Shaykhiyev R., Crystal R.G. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2015; 77: 379–406.
- Parker D., Prince A. Innate Immunity in the respiratory epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 189–201.
- Denney L., Ho L.-P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed. J.* 2018; 41: 218–33.
- Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *Российский медицинский журнал.* 2018; 2 (1): 1–11.
- Mayer A.K., Muehmer M., Mages J., Gueinzus K., Hess C., Heeg K., Bals R., Lang R., Dalpke A.H. Differential recognition of TLR-different microbial ligand in human bronchial epithelial cells. *J. Immunol.* 2007; 178: 3134–42.
- Gon Y., Hashimoto S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergol. Int.* 2018; 67: 12–7.
- Ioannidis I., Ye F., McNally B., Willette M., Flano F. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells. *J. Virol.* 2013; 87: 3261–70.
- Becker M.N., Diamond G., Verghese W., Randell S.H. CD14-dependent lipopolysaccharide-induced beta-defensin expression of human tracheobronchial epithelium. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 29731.
- Jia H.P., Kline J.N., Penisten A., Apicella M.A., Gioannini T.L., Weiss J., McCray P.B. Jr. Endotoxin responsiveness of human airway epithelia is limited by low expression of MD-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287: L428–37.
- Gewirtz A.T., Navas T.A., Lyons S., Godowski P.J., Madara J.L. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J. Immunol.* 2001; 167: 1882–5.
- Lee J., Mo J.H., Katakura K., Alkalay I., Rucker A.N., Liu Y.T., Lee H.K., Shen C., Cojocaru G., Shenouda S., Kagnoff M., Eckmann L., Ben-Neriah Y., Raz E. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat. Cell Biol.* 2006; 8: 1327–36.
- Vamadevan A.S., Fukata M., Arnold E.T., Thomas L.S., Hsu D., Abreu M.T. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate Immun.* 2010; 16: 93–103.
- Shaykhiyev R., Sierigk J., Herr C., Krasteva G., Kummer W., Bals R. The antimicrobial peptide cathelicidin enhances activation of lung epithelial cells by LPS. *FASEB J.* 2010; 24: 4756–66.
- Whitsett J.A., Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat. Immunol.* 2014; 16: 27–35.
- Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J. Clin. Invest.* 2019; 129: 1441–51.
- Takeuchi O., Akira S. MyD88 as a bottle neck in Toll/IL-1 signalling. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002; 270: 155–67.
- Poynter M.E., Irvin C.G., Jansenn-Heininger Y.M.W. A prominent role for airway epithelial NF- κ B activation in lipopolysaccharide-induced airway inflammation. *J. Immunol.* 2003; 170: 6257–65.
- Medzhitov R.M. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 135–45.
- Power M.R., Peng Y., Maydanski E., Marshall J.S., Lin T.J. The development of early host response to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection is critically dependent on myeloid differentiation factor 88 in mice. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 49 315–22.
- Skerrett S.J., Liggett H.D., Hajjar A.M., Wilson C.B. Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 is essential for pulmonary host defense against *Pseudomonas aeruginosa* but not *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.* 2004; 172: 3377–81.
- von Bernuth H., Picard C., Jin Z., Pankla R., Xiao H., Ku C.L., Chrabieh M., Mustapha I.B., Ghandil P., Camcioglu Y., Vasconcelos J., Sirvent Nedes M. et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science.* 2008; 321: 691–6.
- Mijares L.A., Wangdi T., Sokol C., Homer R., Medzhitov R., Kazmierczak B.I. Airway epithelial MyD88 restores control of *Pseudomonas aeruginosa* murine infection via an interleukin-1 dependent pathway. *J. Immunol.* 2011; 186: 7080–8.
- Shornick L.P., Wells A.G., Zhang Y., Patel A.C., Huang G., Takami K., Sosa M., Shukla N.A., Agapov E., Holtzman M.J. Airway epithelial versus immune cell Stat1 function for innate defense against respiratory viral infection. *J. Immun.* 2008; 180: 3319–28.
- Farkas L., Stoelcker B., Jentsch N., Heitzer S., Pfeifer M., Schulz C. Muramyl dipeptide modulates CXCL-8 release of BEAS-2B cells via NOD2. *Scand. J. Immunol.* 2008; 68: 315–22.
- Qiu H.N., Wong C.K., Chul I.M., Hu S., Lam C.M. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 172: 81–94.
- LeBel M., Gosselin J. Leukotriene B4 enhances NOD2-dependent innate response against Influenza virus infection. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139856.
- Lv Q., Yang M., Liu X., Zhou L., Xiao Z., Chen X., Chen M., Xie X., Hub J. MDP up-regulates the gene expression of type I interferons in human aortic endothelial cells. *Molecules.* 2012; 17: 3599–608.
- Goffic R.L., Pothlicher J., Vitour D., Fujita T., Meurs E., Chignard M., Si-Tahar M. Cutting edge: influenza A virus activates TLR3-dependent inflammatory and RIG-I-dependent antiviral responses in human lung epithelial cells. *J. Immunol.* 2007; 178: 3368–72.
- Goffic R.L., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriou N., Flavell R., Chignard M., Si-Tahar M. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR) 3 to Influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathogens.* 2006; 2 (6): e53.
- Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Conton M. et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy.* 2009; 64: 375–86.
- Wang J., Oberley-Deegan R., Wang S., Nikard M., Funk C.J., Hartshorn K.I. et al. Differentiated human alveolar type II cells secrete antiviral IL-29 (IFN-lambda 1) in response to influenza A infection. *J. Immunol.* 2009; 182: 1296–304.
- Wack A., Terzyska-Dyla E., Hartmann R. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 802–9.
- Nice T.J., Baldrige M.T., McCune B.T., Nortman J.M., Lazear H.M., Artyomov M. et al. Interferon-lambda cures persistent murine norovirus infection in the absence of adaptive immunity. *Science.* 2015; 347 (6219): 269–73.
- Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология.* 2020; 41 (2): 101–6.
- Хайтов Р.М. Главная мишень иммунологического действия ГМДП (Ликопада). *Иммунология.* 1994; 2: 47–50.
- Иванов В.Т., Хайтов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Ликопад (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология.* 1996; 2: 4–6.
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопада. *Иммунология.* 1998; 18: 60–3.
- Пинегин Б. В., Хайтов Р.М. Современные принципы создания иммуноотропных лекарственных препаратов. *Иммунология.* 2019; 40 (6): 57–62.

References

- Barnes P.J., Chung F., Page C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 515–96.
- Weitnauer M., Mijosek V., Dalpke A.H. Control of local immunity by airway epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2016; 9: 287–98.
- Kim K.C. Role of epithelial mucins during airway infection. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 415–9.
- Tilley A.E., Walters M.S., Shaykhiyev R., Crystal R.G. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2015; 77: 379–406.
- Parker D., Prince A. Innate Immunity in the respiratory epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 189–201.
- Denney L., Ho L.-P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed. J.* 2018; 41: 218–33.
- Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; (1): 1–11. (in Russian)
- Mayer A.K., Muehmer M., Mages J., Gueinzus K., Hess C., Heeg K., Bals R., Lang R., Dalpke A.H. Differential recognition of TLR-different microbial ligand in human bronchial epithelial cells. *J. Immunol.* 2007; 178: 3134–42.
- Gon Y., Hashimoto S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergol. Int.* 2018; 67: 12–7.
- Ioannidis I., Ye F., McNally B., Willette M., Flano F. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells. *J. Virol.* 2013; 87: 3261–70.
- Becker M.N., Diamond G., Verghese W., Randell S.H. CD14-dependent lipopolysaccharide-induced beta-defensin expression of human tracheobronchial epithelium. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 29731.
- Jia H.P., Kline J.N., Penisten A., Apicella M.A., Gioianni T.L., Weiss J., McCray P.B. Jr. Endotoxin responsiveness of human airway epithelia is limited by low expression of MD-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287: L428–37.
- Gewirtz A.T., Navas T.A., Lyons S., Godowski P.J., Madara J.L. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J. Immunol.* 2001; 167: 1882–5.
- Lee J., Mo J.H., Katakura K., Alkalay I., Rucker A.N., Liu Y.T., Lee H.K., Shen C., Cojocaru G., Shenouda S., Kagnoff M., Eckmann L., Ben-Neriah Y., Raz E. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat. Cell Biol.* 2006; 8: 1327–36.
- Vamadevan A.S., Fukata M., Arnold E.T., Thomas L.S., Hsu D., Abreu M.T. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate Immun.* 2010; 16: 93–103.
- Shaykhiyev R., Sierigk J., Herr C., Krasteva G., Kummer W., Bals R. The antimicrobial peptide cathelicidin enhances activation of lung epithelial cells by LPS. *FASEB J.* 2010; 24: 4756–66.
- Whitsett J.A., Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat. Immunol.* 2014; 16: 27–35.
- Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J. Clin. Invest.* 2019; 129: 1441–51.
- Takeuchi O., Akira S. MyD88 as a bottle neck in Toll/IL-1 signalling. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002; 270: 155–67.
- Poynter M.E., Irvin C.G., Jansenn-Heininger Y.M.W. A prominent role for airway epithelial NF- κ B activation in lipopolysaccharide-induced airway inflammation. *J. Immunol.* 2003; 170: 6257–65.
- Medzhitov R.M. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 135–45.
- Power M.R., Peng Y., Maydanski E., Marshall J.S., Lin T.J. The development of early host response to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection is critically dependent on myeloid differentiation factor 88 in mice. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 49 315–22.
- Skerrett S.J., Liggitt H.D., Hajjar A.M., Wilson C.B. Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 is essential for pulmonary host defense against *Pseudomonas aeruginosa* but not *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.* 2004; 172: 3377–81.
- von Bernuth H., Picard C., Jin Z., Pankla R., Xiao H., Ku C.L., Chrabieh M., Mustapha I.B., Ghandil P., Camcioglu Y., Vasconcelos J., Sirvent Nedes M., et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science.* 2008; 321: 691–6.
- Mijares L.A., Wangdi T., Sokol C., Homer R., Medzhitov R., Kazmierczak B.I. Airway epithelial MyD88 restores control of *Pseudomonas aeruginosa* murine infection via an interleukin-1 dependent pathway. *J. Immunol.* 2011; 186: 7080–8.
- Shornick L.P., Wells A.G., Zhang Y., Patel A.C., Huang G., Takami K., Sosa M., Shukla N.A., Agapov E., Holtzman M.J. Airway epithelial versus immune cell Stat1 function for innate defense against respiratory viral infection. *J. Immunol.* 2008; 180: 3319–28.
- Farkas L., Stoelcker B., Jentsch N., Heitzer S., Pfeifer M., Schulz C. Muramyl dipeptide modulates CXCL-8 release of BEAS-2B cells via NOD2. *Scand. J. Immunol.* 2008; 68: 315–22.
- Qiu H.N., Wong C.K., Chul I.M., Hu S., Lam C.M. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 172: 81–94.
- LeBel M., Gosselin J. Leukotriene B4 enhances NOD2-dependent innate response against Influenza virus infection. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139856.
- Lv Q., Yang M., Liu X., Zhou L., Xiao Z., Chen X., Chen M., Xie X., Hub J. MDP up-regulates the gene expression of type I interferons in human aortic endothelial cells. *Molecules.* 2012; 17: 3599–608.
- Goffic R.L., Pothlicher J., Vitour D., Fujita T., Meurs E., Chignard M., Si-Tahar M. Cutting edge: influenza A virus activates TLR3-dependent inflammatory and RIG-I-dependent antiviral responses in human lung epithelial cells. *J. Immunol.* 2007; 178: 3368–72.
- Goffic R.L., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriou N., Flavell R., Chignard M., Si-Tahar M. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR) 3 to Influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathogens.* 2006; 2 (6): e53.
- Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Conton M., et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy.* 2009; 64: 375–86.
- Wang J., Oberley-Deegan R., Wang S., Nikrad M., Funk C.J., Hartshorn K.I., et al. Differentiated human alveolar type II cells secrete antiviral IL-29 (IFN-lambda 1) in response to influenza A infection. *J. Immunol.* 2009; 182: 1296–304.
- Wack A., Terzynska-Dyla E., Hartmann R. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 802–9.
- Nice T.J., Baldrige M.T., McCune B.T., Nortman J.M., Lazear H.M., Artyomov M., et al. Interferon-lambda cures persistent murine norovirus infection in the absence of adaptive immunity. *Science.* 2015; 347 (6219): 269–73.
- Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya.* 2020; 41 (2): 101–6. (in Russian)
- Khaitov R.M. The main target of immunological actions of GMDP (Licopid). *Immunologiya.* 1994; 2: 47–50. (in Russian)
- Ivanov V.T., Khaitov R.M., Andronova T.M., Pinegin B.V. Licopid (glucosaminylmuramyl dipeptide) – a new Russian highly effective immunomodulator for the treatment and prevention of diseases associated with secondary immunological insufficiency. *Immunologiya.* 1996; 2: 4–6. (in Russian)
- Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of clinical application of immunomodulator Licopid. *Immunologiya.* 1998; 18: 60–3. (in Russian)
- Pinegin B.V., Khaitov R.M. Modern principles of immunotropic drugs creation. *Immunologiya.* 2019; 40 (6): 57–62. (in Russian)