

Н. В. Колесникова

Клинико-иммунологическая эффективность производных мурамилдипептидов в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и лор-органов

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Несмотря на значительный арсенал лекарственных средств и физиотерапевтических методов, болезни органов дыхания и ЛОР-органов занимают лидирующее место в структуре заболеваемости как у детей, так и у взрослых. Чаще всего они являются следствием респираторно-вирусной инфекции, но по существу - их осложнениями, среди которых ведущее место занимают риносинуситы, острые средние отиты и тонзиллофарингиты, которые в особо неблагоприятных случаях на фоне сепсиса и внутричерепных осложнений могут стать даже причиной летального исхода.

В последние годы все чаще отмечаются нетипично затяжные, не поддающиеся стандартным схемам лечения, с длительным периодом восстановления воспалительные заболевания ЛОР-органов, в связи с чем актуальна проблема часто и длительно болеющих (ЧДБ) лиц с хронизацией воспалительного процесса в околоносовых пазухах и полости носа и глотке, а также проблема неэффективности местной и системной противомикробной терапии за счет поливалентной антибиотикорезистентности [Кунельская Н. Л., Изотова Г. Н., Лучшева Ю. В. и др., 2015; Зыблева С. В., Новиков П. Д., 2012]. Основные патогенетические механизмы развития и хронизации воспалительных заболеваний ЛОР-органов во многом определяются неадекватным состоянием общих и, особенно, местных механизмов иммунной защиты [Попов Н. Н., Огнивенко Е. В., 2010]. Это обусловлено тем, что рецидивирующие вирусные и бактериальные атаки при острых респираторных инфекциях вызывают значительное напря-

жение, а затем и истощение иммунной системы с последующим срывом компенсаторно-адаптационных механизмов и хронизацией процесса [Сорокин О. В., Маркова Е. В., Абрамов В. В. и др., 2007]. Особую группу высокого риска при острых респираторных заболеваниях составляют дети с иммунной недостаточностью, так как у них заболевание протекает тяжелее, а менее эффективная традиционная терапия обусловлена ростом резистентности основных возбудителей верхних дыхательных путей (ВДП). При этом сам инфекционный патоген может быть как причиной иммунологической недостаточности, так и ее следствием, в то время как клинические маркеры инфекционного синдрома отличает существенное разнообразие, вновь наиболее выраженное у детей, что обусловлено особенностями онтогенеза и незрелостью основных звеньев иммунитета [Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2001].

Все эти обстоятельства побуждают искать новые пути повышения эффективности лечения болезней уха, горла и носа и, в частности, обратить внимание на средства иммунотерапии, важным принципом которой является не замена традиционного лечения, а использование ее в качестве эффективного вспомогательного компонента базисной реабилитации [Караулов А. В., Мищенко Е. Б., Ликов В. Ф., 2004].

Сегодня принципиально новой концепцией в разработке инновационных лекарственных препаратов, оптимизирующих терапию инфекционных заболеваний, является активация врожденного иммунитета, рецепторы которого первыми взаимодействуют со структурными фрагментами вирусов, бактерий, грибов, простейших и паразитов, то есть неинфекционными эволюционно сохраняющимися компонентами микробов, известными как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) [Janeway C. A., 1989; Beutler B., 2004]. Основные группы PAMP-распознающих рецепторов включают Toll-подобные (TLR), NOD-подобные (NLR) рецепторы, лектиновые рецепторы С-типа (CLR), RIG-подобные рецепторы (RLR) и цитозольные ДНК-сенсоры [Palsson-McDermott E.M., O'Neill L.A., 2007; Broz P., Monack D. M., 2013]. Одним из основных видов PAMP является бактериальный пептидогликан (мурамилдипептид, МДП), как основной компонент клеточной стенки клеток большинства бактерий [Schleifer K. H., Kandler O., 1972] и основной природный агонист NOD2-рецепторов врожденного иммунитета, которые. NOD2-рецепторы

являются универсальными сенсорами пептидогликана: они распознают МДП, структуры которых одинаковы у пептидогликанов как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [Meshceryakova E., Makarov E., Philpott D. et al., 2007].

С учетом того, что сегодня эффективными иммуномодуляторами являются вещества, полученные методом химического синтеза, отличающиеся известным составом, строением, воспроизводимостью структуры и минимальным количеством примесей [Козлов И. Г., Тимаков М. А., 2009; Пинегин Б. В., Хаитов Р. М., 1996], перспективными корректорами дефектов врожденного иммунитета признаны агонисты их рецепторов, существующие в виде синтетических и природных минимальных биологически активных фрагментов (МБАФ) мурамилдипептидов (МДП) бактериальной клеточной стенки [Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation.-National Academies Press, 2006]. В настоящее время синтезировано несколько десятков производных МДП с улучшенной фармакодинамикой, фармакокинетикой и биологической доступностью, обладающих иммуностимулирующей активностью и минимальными побочными эффектами по сравнению с исходным препаратом [Половинкина В. С., Марков Е. Ю., 2012]. Среди таковых производное МДП - N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-Б-аланин-Б-изоглютамин (ГМДП) обладает более высокой иммуностимулирующей активностью и значительно более слабой пирогенностью, чем МДП (Рис. 1) [Несмеянов В. А., 1998; Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Карсонова М. А., 2005].

Лекарственной формой ГМДП является отечественный иммуномодулятор Ликопид (ОАО «ПЕПТЕК», Россия, рег. номер ЛС-001438), который уже более 20 лет удачно совмещает в себе высокую биологическую активность и хороший профиль безопасности.

Несомненным преимуществом Ликопида является известный механизм и молекулярная мишень его действия [Несмеянов В. А., 1998]: первичная активация фагоцитов происходит путем взаимодействия ГМДП (Ликопида) и специфических внутриклеточно расположенных NOD2-рецепторов, что приводит к усилению экспрессии HLA-DR-антигенов, поглощения микроорганизмов и к завершению фагоцитарного акта за счет повышения активности лизосомальных ферментов и образования

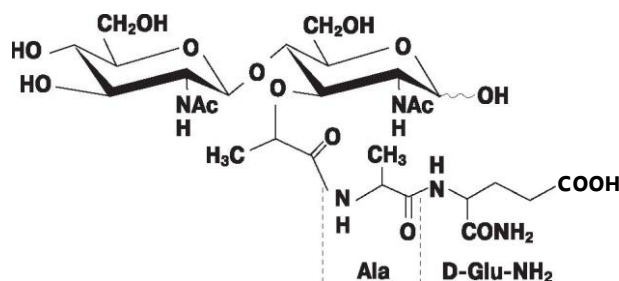


Рис. 1. Синтетический глюкозаминдипептид (ГМДП) - гликопептид, аналог минимального биологически активного фрагмента пептидогликана клеточной стенки $\Gamma(+)$ и $\Gamma(-)$ бактерий.

активных форм кислорода; к увеличению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-12, КСФ), а также к усилению цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам [Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D. et al., 2007; Хаитов Р. М., 1994; Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. и др., 1999]. Способность ГМДП вызывать внутриклеточную активацию фагоцитов, опосредованную NOD2-рецепторами, подтверждаются недавними исследованиями Нестеровой И. В., Евглевского А. А., Чудиловой Г. А. и соавт. (2015) о том, что ГМДП в условиях *in vitro* вызывают увеличение реструктуризации хроматина ядра нейтрофильных гранулоцитов (НГ) как у условно здоровых лиц, так и у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Тот факт, что в естественных условиях ГМДП высвобождается из клеточной стенки бактерий в результате ферментативного гидролиза патогенной микрофлоры (при инфицировании) и при деградации нормальной и условно-патогенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта [Несмеянов В. А., 1998], позволяет считать действие Ликопада приближенным к естественной (природной) регуляции иммунитета. В этой связи представляет интерес установленный в последние годы факт о том, что связывание NOD-рецепторов с лигандами бактерий в желудочно-кишечном тракте оказывает позитивное влияние на иммунитет в бронхо-легочной системе и ЛОР-органах за счет усиления эффективного обезвреживания бактерий посредством увеличения продукции активных форм кислорода альвеолярными макрофагами [Clarke T. B., 2014].

Иммуномодулятор Ликопид хорошо совместим и успешно используется в комплексе с антибактериальными и противовирусными препаратами, потенцируя их действие и сокращая длительность терапии антибиотиками [Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др., 2003]. Способствуя индукции и активации как клеточного, так и гуморального адаптивного иммунного ответа, Ликопид обладает выраженной адьювантной и анти-инфекционной активностью [Андропова Т., Пинегин Б., 2006; Пинегин Б. В., Хаитов Р. М., 1996], стимулирует лейкопоэз, что используется в схемах комплексного лечения заболеваний, сопровождающихся нейтропенией [Манапова Э. Р., Фазылов В. Х., Гурьянова С. В., 2017]. Основными показаниями для назначения Ликопида являются хронические неспецифические заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов в стадиях обострения и ремиссии, острые и хронические гнойно-воспалительные процессы, туберкулез, острые и хронические вирусные инфекции, бактериальные и кандидозные вагиниты, урогенитальные инфекции [Караулов А. В., Мищенко Е. Б., Ликов В. Ф., 2004; Виницкий Л. И., Бунатян К. А., Пинегин Б. В. и др., 1997; Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др., 2003; Колесникова Н. В., Первишко О. В., Никулин Л. А., 2005; Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др., 2013].

Поскольку у больных с хроническими рецидивирующими инфекциями имеет место превалирование Th1/Th2 , являющееся одним из патогенетических факторов персистенции и хронизации инфекции [Желтова О. И., Старостина Н. М., Тихонова М. А. и др., 2011], интерес представляют полученные в последние годы данные о способности ГМДП (Ликопида) нормализовать баланс Th1/Th2 -лимфоцитов при аллергическом и инфекционно-аллергическом воспалении [Колесникова Н. В., Козлов И. Г., Гурьянова С. В. и др., 2016; Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Мецержакова Е. А. и др., 2009; Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н. и др., 2010].

Как известно, основной клеточной мишенью ГМДП являются фагоцитирующие клетки [Pashenkov M. V., Popilyuk S. F., Alkhasova B. I. et al., 2010; Jeong Y. J., Kang M. J., Lee S. J. et al., 2014; Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. и др., 1999], однако в последние годы экспрессия NOD2-рецепторов, как агонистов ГМДП и МДП выявлена в В-лимфоцитах [Pettersson T., Jendholm J., Mansson A. et al., 2011], естественных клетках-

киллерах [Athie-Morales V., O'Connor G. M., Gardiner C. M., 2008], а также в эпителиальных клетках дыхательного тракта [Gomez M. I., Prince A., 2008], что указывает на их существенную роль в мукозальном иммунитете, обеспечивающем защиту респираторного тракта и других сайтов слизистых организма от инфекционных патогенов.

Изучение состояния врожденного иммунитета у лиц с острыми инфекционными заболеваниями ЛОР-органов свидетельствует о частом достоверном повышении содержания нейтрофильных гранулоцитов (НГ), экспрессирующих функционально значимые рецепторы адгезии и маркеры активации клеток, как признаки избыточной активации врожденного иммунитета, которая рано или поздно завершается истощением функциональной активности клеток, что и приводит к рецидивам заболеваний [Зыблева С. В., Новиков П. Д., 2012]. В свою очередь это является весомым аргументом для активной разработки методов коррекции в системе врожденного и адаптивного иммунитета у больных с различными заболеваниями ЛОР-органов.

Сегодня многими исследованиями показано, что активация врожденного иммунитета с помощью производных МДП является не только эффективным дополнением базовой традиционной терапии, но и даже заменой вакцинации стратегией иммунопрофилактики. При этом по сравнению с вакцинацией, стимуляция врожденного иммунитета имеет два преимущества: РАМР-опосредованный врожденный иммунный ответ имеет широкий спектр защиты, который охватывает большие группы микробов, тогда как вакцинация защищает только от микробов, содержащих антигены присутствующие в вакцине [Janeway C. A., 1989].

Свидетельством этого в первую очередь являются работы, доказывающие клинко-иммунологическая эффективность Ликопада в превентивной иммунокоррекции у ЧДБ детей и взрослых, проживающих на экологически неблагоприятной территории, произведенной с учетом данных иммунологического обследования [Токмакова О. Г., Бахметьев Б. А., Кеворков Н. Н. и др., 2002]. Показано, что, несмотря на снижение в катамнезе частоты случаев ОРВИ при каждом используемом варианте лечения, статистически значимое уменьшение было зарегистрировано только при использовании базовой схемы с использованием Ликопада.

Наряду с этим, для достоверного уменьшения частоты, длительности и тяжести заболеваемости, и снижения числа детей относящихся к группе

ЧДБ, в фазе ремиссии рекомендован курс иммунопрофилактического использования Ликопида детям, посещающим дошкольные и школьные учреждения в соответствии с возрастом: по 1 мг в сутки в течение 10 дней детям 1,5-6 лет и по 2 мг в сутки в течение 10 дней детям 7-12 лет [Кирюхин А. В., Парфенова Н. А., Максимова Т. А. и др., 2001]. Ретроспективная (через год) оценка использования Ликопида у ЧДБ детей показала выраженное (в 2-2,5 раза) снижение частоты и длительности заболеваемости, уменьшение числа детей, относящихся к группе ЧДБ, а также достоверное изменение структуры тяжести заболеваний в обеих возрастных группах за счет перехода средних форм заболеваний в легкие (Таблица 1).

Изучение эффективности различных схем назначения Ликопида у детей с повторными респираторными заболеваниями, трахеобронхитами, риносинуситами, тонзиллитами и отитами также продемонстрировало позитивную клинико-иммунологическую эффективность в виде снижения частоты ОРЗ и обострений сопутствующих заболеваний, наряду с достоверными иммуномодулирующими эффектами [Чувиров Д. Г., Ярцев М. Н., 2000]. При этом схема приема Ликопида в период ремис-

Таблица 1. Динамика заболеваемости в группах (в расчете на 100 детей)

Возрастная группа	Количество случаев острых респираторных вирусных инфекций		Показатель соотношения 1999 г/2000 г
	1999 г	2000 г	
Дети 1-3 лет	271,5	201,4	1,35
Дети 3-6 лет	133,5	143,0	0,93
Дети 1-7 лет (контроль)	168,9	159,2	1,06
Дети ЧДБ 1,5-6 лет, получавшие Ликопид	486,3	217,4	2,24
Дети 7-12 лет (контроль)	71,9	67,8	1,06
Дети ЧДБ 7-12 лет, получавшие Ликопид	412,1	177,6	2,34

Таблица 2. Сравнение клинической эффективности в группах

Показатели	Контрольная группа через 6 месяцев наблюдения	Через 3 месяца после курса Ликопида (1 схема)	Через 6 месяцев после курса Ликопида (2 схема)
Эффективность лечения (% число больных)			
Хорошая	13,3%	10%	40%
Удовлетворительная	40%	50%	50%
Без эффекта	46,7%	40%	10%
Индекс тяжести обострений (у 1 больного за месяц)	16±1,3	14±1,4	9±0,2
Частота ОРЗ (у 1 больного за месяц)	0,9±0,2	0,75±0,1	0,45±0,1
Частота обострений хронического фарингита (у 1 больного за месяц)	0,8±0,1	0,6±0,2	0,45±0,1
Частота обострений хронического отита (у 1 больного за месяц)	0,7±0,2	0,6±0,2	0,45±0,1

сии по 1 мг/сутки в течение 10 дней в каждом из 3-х месяцев оказалась более предпочтительной, чем 10-ти дневный прием Ликопида по 1 мг в день в течение 1 месяца, о чем свидетельствует более высокая оценка эффективности лечения (**Таблица 2**).

Наряду с благоприятными результатами оценки клинической эффективности, на местном уровне (в ротовой жидкости) отмечалось увеличение концентрации секреторного IgA, а в периферической крови - IgG, а также уровня содержания исходно сниженных СИ4-позитивных Т-хелперов [*Чувиров Д. Г., Ярцев М. Н., 2000*].

Спустя год после профилактического использования Ликопида у детей ЧДБ (от 2 до 10 лет) с обострениями хронического бронхита и ОРВИ отмечена стойкая ремиссия у 50% детей, снижение частоты и длительности

обострений - у 45% детей, а также преимущественная нормализация исходно сниженных показателей врожденного (функциональная активность фагоцитов) и адаптивного (концентрация IgA и уровень содержания СИ4(+)-лимфоцитов) иммунитета [Баранова И.Д., Снимщикова И. А., 2004]. При этом также использовался дифференцированный подход к назначению Ликопида в различных возрастных группах: детям с 2 до 6 лет Ликопид назначался по 1 мг в сутки в течение 10 дней, а детям с 7 до 10 лет - по 1 мг 2 раза в день в течение первого месяца, после чего всем детям независимо от возраста - по 1 мг в сутки по 10 дней 1 раз в месяц в течение 5 месяцев.

Сходные позитивные результаты получены при использовании различных реабилитационных схем, направленных на профилактику редких и частых обострений хронического тонзиллита у детей среднего школьного возраста, основанных на курсовом применении фито- («Курильский чай»), эубиотико- («Биовестин»), витаминотерапии («Джунгли с минералами»), а также их сочетания с иммунотерапией Ликопидом: отмечено значительное снижение частоты обострений хронического тонзиллита у детей с признаками вторичной иммунной недостаточности только при использовании Ликопида в комплексной терапии [Сорокин О. В., Маркова Е. В., Абрамов В. В. и др., 2007; Майоров Р. В., Черешнева М. В., Верзилин С. Д. и др. 2013].

Таким образом, проведение профилактической иммунокоррекции с использованием ГМДП (Ликопида) в организованных детских коллективах с охватом не менее 90% часто болеющих детей приводит к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций не только у часто болеющих детей, но и у их эпизодически болеющих сверстников.

У взрослых пациентов оценка безопасности и эффективности снижения сезонной заболеваемости острой респираторной инфекции (ОРИ) и обострения хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей с помощью Ликопида показала, что применение его по 1 мг 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней также приводит к снижению более чем на 50% сезонной заболеваемости ОРИ и к нормализации нарушенных параметров иммунного статуса у жителей, проживающих и работающих в условиях экологического неблагополучия [Серкова Н. А., Серков И. Л., Кулаков В. А., 2000]. Положительная динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета коррелировала с клиническими проявлениями

ями у пациентов: спустя год после иммунопрофилактики у 63% пациентов, получавших Ликопид, не отмечались заболевания респираторного тракта, в то время как в группе лиц, получавших плацебо этот процент составлял 8%. При оценке дополнительных критериев было выявлено достоверное улучшение ряда иммунологических показателей в группе обследуемых, получавших Ликопид, в отличие от группы сравнения, в которой исследуемые иммунологические показатели остались без изменений. После курса иммунотерапии наблюдалась нормализация уровня CD3(+)- и CD4(+)- лимфоцитов, показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня IgA, снижение которых было выявлено до начала исследования, а кроме того - количество лиц, имевших повышенный уровень IgE, снизилось в 3 раза.

Наряду с доказанной эффективностью Ликопида в превентивной иммунокоррекции у детей и взрослых с рецидивирующими инфекционными заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов сегодня известна его достоверная роль в оптимизации базовой терапии заболеваний. Так включение Ликопида в комплексную терапию детей с хроническим бронхитом (по 1 мг в сутки в течение 10 дней с первого дня заболевания) значительно повышает эффективность антибактериальной терапии, снижает вероятность рецидивов заболевания, увеличивает период ремиссии до 1,5-2 лет (**Таблица 3**) [Терещук В.И., 2005].

Разработанный авторами способ лечения детей с рецидивирующим бронхитом является патогенетически оправданным, поскольку наряду с позитивным клиническим эффектом наблюдается стимуляция противоинфекционного иммунитета за счет повышения активности фагоцитов и нормализации показателей гуморального звена иммунитета. Для закрепления положительных результатов иммунокоррекции детям с рецидивирующим бронхитом рекомендованы круглогодичные лечебно-профилактические мероприятия в виде 2 курсов Ликопида с интервалом 6 месяцев, или 3 курсов с интервалом в 4 месяца в зависимости от степени иммунной недостаточности.

Проведенный нами [Колесникова Н. В., Кокова Л. Н., Коков Е. А. и соавт., 2011] сравнительный анализ показателей иммунного статуса детей с инфекционно-воспалительным (ИВОБ) и атопическим (АТОБ) вариантом обструктивного бронхита показал как общую направленность патологи-

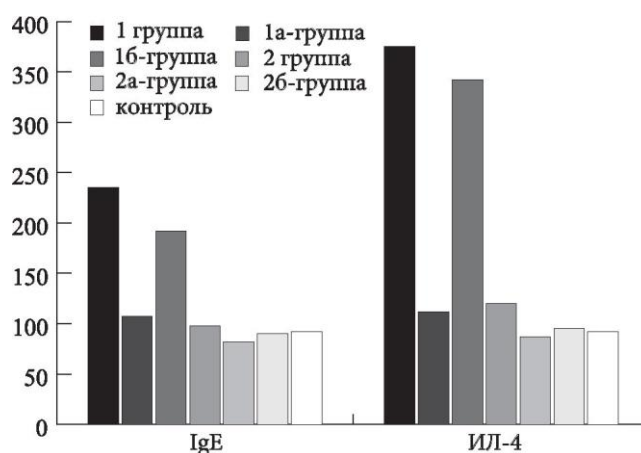
Таблица 3. Выраженность и сроки наступления клинического эффекта у детей с рецидивирующим бронхитом, получавших в комплексном лечении иммуномодулятор Ликопид

Критерии клинического эффекта	Ликопид + традиционное лечение, n=38	Традиционное лечение, n=54
Количество больных с лихорадкой	86,8%	87%
Сроки нормализации температуры тела, дни	2-4	4-6
В среднем, дни	2,9±0,9*	5,1±0,7
<i>Сроки исчезновения основных симптомов:</i>		
Интоксикации, дни	2,6±0,6*	4,7±0,5
Кашля, дни	4,3±1,0	6,0±0,9
Хрипы в легких, дни	3,3±1,5*	5,9±1,0
<i>Рецидив бронхита:</i>		
Через 1-2 месяца	0	0
3 месяца	0	1
4 месяца	1	7
Длительность рецидива > 2 недель	0	5
Перенесли ОРВИ за 4 месяца	5	14
Средняя длительность терапии, дни	8,5±0,4*	16,5±5,0

*- достоверность отличий между группами

ческих изменений иммунитета, так и достоверные межгрупповые отличия показателей иммунитета, на основании чего пациентам обеих клинических групп проводили сравнительную оценку стандартной этиотропной терапии и её сочетания с иммуномодулятором Ликопид по следующей схеме: по 1 мг Ликопида сублингвально 2 раза в день в течение 5 дней, далее - по 1 мг 1 раз в день - 15 дней (суммарная доза препарата - 25 мг). На фоне сочетанной иммуномодулирующей терапии у детей с ИВОБ и с АТОБ наблюдалась нормализация показателей различных звеньев иммунитета, тогда как при стандартной базисной терапии рецидивирующего ОБ имела место позитивная иммунологическая динамика была частичной и сохранялись нарушения клеточных (фагоцитарная активность) и гуморальных

(система комплемента) факторов врожденного иммунитета. Наряду с этим, отмеченная способность Ликопида нормализовать исходно повышенный уровень патогенетически значимого IgE и ИЛ-4 у детей с atopическим вариантом ОБ (**Рис. 2**), соответствовала ранее обнаруженному сходному эффекту Ликопида у детей с atopическим дерматитом [Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т.М. и др., 2008], с бронхиальной астмой [Урбан Е. О., 2004], с аллергическими заболеваниями полости рта [Митропанова М. Н., Ханферян Р. А., Шульженко В. И., 2006]. Анализ собственных результатов исследования и данных литературы позволил предположить, что терапевтический эффект ГМДП при atopиях может быть обусловлен его патогенетическим действием на механизм аллергического воспаления, в частности, нормализацией баланса Th 1/Th2. Подтверждением данного



- 1 группа - atopический вариант ОБ (АТОБ)
- 2 группа - инфекционно-воспалительный вариант ОБ (ИВОБ)
- 1а - АТОБ после традиционного лечения с Ликопидом;
- 1б - АТОБ после традиционного лечения;
- 2а-группа - ИВОБ после традиционного лечения с Ликопидом;
- 2б-группа - ИВОБ после традиционного лечения;
- Контроль - здоровые дети

Рис. 2. Иммунотропные эффекты Ликопида в отношении содержания в сыворотке IgE и ИЛ-4 при лечении детей с различными патогенетическими вариантами ОБ (в % от контроля)

предположения послужили культуральные исследования *in vitro*, которые позволили заключить, что механизм достоверных IgE-супрессирующих эффектов ГМДП (Ликопида) заключается в модулировании пролиферации ФГА- и анти-CD3-стимулированных мононуклеаров, а также в усилении продукции IFN γ , приводящего к ограничению синтеза ИЛ-4 Т-хелперами (Th2) и к соответствующему снижению сывороточной концентрации IgE [Колесникова Н. В. и соавт., 2010; Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Меццержакова Е. А. и соавт., 2009].

Сведения об особенностях иммунного статуса детей, страдающих хроническим тонзиллитом с учетом половых особенностей, выявленные иммунологические маркеры нарастания тяжести патологического процесса, а также давно и хорошо известная иммунологическая роль небных миндалин обуславливают не только проведение реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику иммунной недостаточности и снижение частоты обострения тонзиллита, но и для разработки новых методов его консервативного лечения [Сорокин О. В., Маркова Е. В.,

Таблица 4. Динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофилов при консервативном лечении больных с хроническим тонзиллитом различными иммунокорректорами

Препарат	Число больных	Фагоцитарная активность (референтные значения 49-82),%		Фагоцитарный индекс (референтные значения 4,0-8,3), Ед.	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Витагмал	25	38,6 \pm 6,0	61,8\pm2,6	3,38 \pm 0,3	4,21\pm0,2
Ликопид	25		67,8\pm4,9		7,18\pm2,5
Имудон	25		43,5 \pm 3,0		4,12 \pm 0,8
Настой чистотела	25		66,5\pm4,2		7,4\pm0,9
Тимоген	25		44,4 \pm 5,1		3,6 \pm 0,2
Фурацилин	30		47,8 \pm 2,7		3,8 \pm 0,3

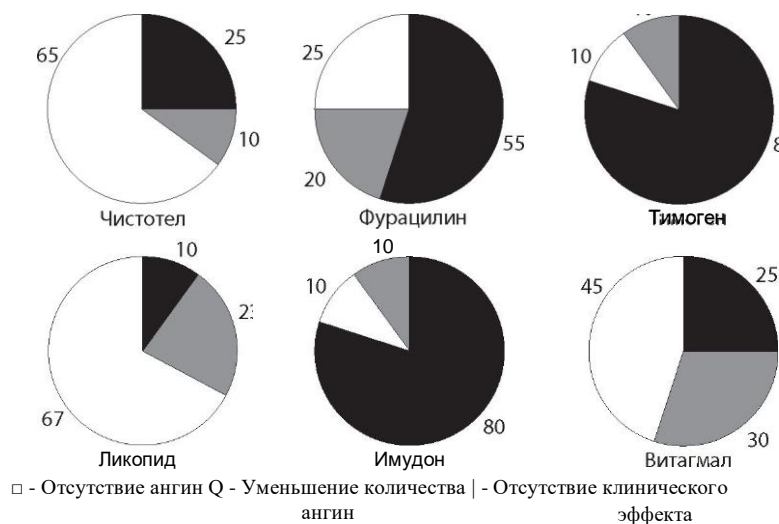


Рис. 3. Клиническая эффективность различных видов консервативного лечения хронического тонзиллита

Абрамов В. В. и др., 2007]. Установив первичность нарушений в системе фагоцитов в качестве основного патогенетического показателя для иммунокоррекции при хроническом тонзиллите Г. С. Мальцевой и соавт. (2002) проведено сравнительное изучение эффективности различных иммунокорректоров, обнаружившее, что по клиническим и иммунологическим критериям наиболее выраженным лечебным эффектом обладает иммуномодулятор Ликопид (Таблица 4, Рис. 3).

В формировании иммунной защиты слизистой оболочки носа ведущая роль отводится нейтрофилам, секреторным антителам класса А (sIgA) и интерферонам [Васяева А. А., Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф., 2008]. Секреторные антитела - sIgA и sIgM - образуют первую линию иммунологической защиты слизистой оболочки небных миндалин, инактивируя и связывая соответствующие поверхностные рецепторы бактерий, а также независимо от комплемента ускоряя их фагоцитоз [Кологривова Е. Н., Руф Е. К., Бобкова Н. В. и др., 2000]. Иммунологическими маркерами острого бактериального риносинусита является абсолютный лейкоци-

тоз и нейтрофилез с одновременным снижением кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, их способности к продукции IL-8, а также дефицит sIgA, IL-4, IL-5 на фоне повышенной продукции IL-10 и IFN γ , тогда как у пациентов с хронизацией острого бактериального риносинусита наблюдается снижение содержания IgG, sIgA в секрете, IL-18 и IFN γ - в сыворотке крови и повышение продукции IL-8 [Федин А. В., Баранова Н.И., Дружинина Т. А. и др., 2014]. Согласно данным О. В. Сорокина и соавт. (2007), изменения параметров иммунного статуса прямо связаны с частотой обострения хронического тонзиллита: так в группе с редкими его обострениями (1-2 раза в год) имеет место активация как гуморального, так и клеточного звена иммунитета, связанная с персистенцией бактерий, а в группе часто болеющих детей (обострения более 3 раз в год) обращает на себя внимание активация гуморального иммунитета, тогда как прогрессирующее снижение количества СЭ4(+)-лимфоцитов является маркером нарастания тяжести заболевания.

В этой связи представляют интерес данные, полученные при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим риносинуситом при включении в базовую терапию иммуномодулятора Ликопида [Филатова С. В., Пинегин Б. В., Симонова А. В. и др., 2001]. Авторами установлена положительная динамика содержания В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллеров, сывороточного IgG, титров специфических антител в крови, а также функциональной активности нейтрофилов, доказывающая, что препарат проявляет себя как эффективный иммуномодулятор, способствуя возрастанию до нормальных значений исходно сниженных и снижению исходно повышенных показателей. Результаты сравнительной клинико-иммунологической оценки включения Ликопида в состав комбинированного консервативного лечения взрослых пациентов с хроническим тонзиллитом и синуситом свидетельствуют о более выраженном положительном эффекте данного иммуномодулятора у больных с хроническим тонзиллитом (хороший эффект - у 31% и 10%; отсутствие эффекта - у 9% и 40% пациентов, соответственно). По мнению авторов особого внимания заслуживают больные с обострением гнойного гайморита, которым вследствие неэффективного консервативного лечения была проведена радикальная операция на гайморовых пазухах. У этих пациентов на фоне иммуномодулирующей

терапии Ликопидом в 2 раза ускорился регенеративный процесс, почти полностью отсутствовали отеки и наблюдалось более раннее заживление послеоперационной раны по сравнению с теми, кто не получал Ликопид в комплексной терапии [Филатова С. В., Пинегин Б. В., Симонова А. В. и др., 2001].

Изучение иммунной системы ЧДБ показало, что даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРЗ выявляются изменения в межклеточном взаимодействии: при повышенном содержании провоспалительных цитокинов, индуцированная их продукция является недостаточной, что свидетельствует об истощении резервных возможностей иммунной системы организма. Снижение количества гранулоцитов, моноцитов, натуральных киллеров и макрофагов, экспрессирующих молекулы межклеточной адгезии (CD11b), а также уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих рецепторы к риновирусам, как и недостаточность резервных возможностей синтеза интерферона-гамма во многом объясняет повышение чувствительности детей к повторным респираторным вирусным инфекциям и склонность их к развитию бактериальных осложнений [Самсыгина Г. А., Коваль Г. С., 2009]. Вирусные инфекции играют значительную роль в формировании как острой, так и хронической патологии ЛОР органов, причем особенно четко эта зависимость прослеживается в детском возрасте, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями ребенка, а также иммуносупрессирующим воздействием вирусного агента на фоне значительной уязвимости иммунной системы ребенка. В этой связи продемонстрирована способность вирусов Эпштейна-Барр способствовать формированию не только острой или хронической патологии органов лимфоидного кольца (аденоидитов и тонзиллитов), но и развитию рецидивирующего, упорного течения экссудативного среднего отита (ЭСО), и убедительно доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность сочетанной противовирусной и иммуномодулирующей (Ликопид) терапии длительно текущих рецидивирующих форм ЭСО у детей [Савенко И. В., Субботина М. Д., Комарова Е. А., 2008].

Известна высокая эффективность сочетанного применения Ликопида с интерфероновыми препаратами при рецидивирующих ОРВИ, сопровождающихся частыми обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов. Так комбинация иммуномодулятора Ликопида с препаратом

рекомбинантного интерферона-альфа (Вифероном) способствовала ликвидации обострений у 61% больных рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей и ЛОР-органов с нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета [Скачкова М. А., Федотова И. А., 2003].

Наличие дефектов в системе интерферонов и других нарушений механизмов иммунной противовирусной защиты, включая расширенное тестирование системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ), побудило И. В. Нестерова и соавт. (2013) разработать программы оптимизированной иммуномодулирующей терапии, учитывающие дифференцированные подходы к реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными ОРВИ, сопровождающихся частыми обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов. В частности, при выявлении дефектного функционирования системы НГ у детей клинической группы наряду с коррекцией и модуляцией интерферонового статуса, проведением противовирусной терапии для элиминации герпесвирусов, назначалась терапия Ликопидом по 2 мг в сутки двумя 10-дневными прерывистыми курсами, чередующимися с курсами инозина пранобекса. Выявлено, что в группе детей, получавших комбинированную терапию с ГМДП (Ликопидом), увеличилось количество активно фагоцитирующих НГ до величин возрастной нормы, восстановилась их поглотительная функция, улучшилась интенсивность и завершенность фагоцитарного акта с активацией резервной NADPH-оксидазной активности по отношению к таковым показателям до лечения. Немаловажно и то, что использование комплексной терапии с Ликопидом привело к значительному сокращению (в 2,5-4 раза) количества детей с рецидивами орофациальной формы ВПГ I/II типа инфекции, а случаи возникновения обострений инфекции были единичными на более поздних сроках наблюдения (через 8-10 месяцев). Таким образом, использование иммунотерапии с включением ГМДП (Ликопида) позволяет в первую очередь модулировать дефектное функционирование системы НГ у детей с ассоциированными повторными респираторными и различными гнойно-воспалительными инфекциями, сочетающееся с достоверной клинической эффективностью.

Разработанная комплексная интерфероно- и иммунотерапия с использованием Ликопида у иммунокомпрометированных пациентов с повторными ОРВИ и герпесвирусными инфекциями использовалась

авторами для восстановления нормального функционирования не только нейтрофильных гранулоцитов (НГ), но и естественных киллерных клеток (ЕКК) [Нестерова И. В., Сепиашвили Я. Р., 2010]. На фоне проводимой терапии не усилилась индуцированная продукция IFN α и IFN γ , восстановилось функционирование ЕКК, НГ и состояние гуморального иммунитета у большинства (73,2%) обследуемых, а также убедительно продемонстрирована позитивная клиническая эффективность сочетанной иммунотропной терапии в виде снижения частоты ОРВИ до 2-3 в год, уменьшения ее длительности (в 3-3,5 раза) и тяжести проявлений (в 2-3,5 раза), с трехкратным увеличением длительности ремиссии при повторных ОРВИ.

Инфекция часто ограничивается верхними дыхательными путями, но может перерасти в тяжелую инфекцию и нижних дыхательных путей (бактериальную пневмонию), как ведущую причину госпитализации младенцев во всем мире [Hall C. B., Weinberg G. A., Iwane M. K., et al., 2009]. Между тем известно, что критические ситуации неонатального и младенческого периода формируют здоровье дыхательных путей в долгосрочной перспективе [Renz H., Brandtzaeg P., Hornef M., 2011; Lloyd C. M., Marsland B. J., 2017]. Основанием для иммунокоррекции в составе комплексной терапии при пневмониях у новорожденных детей были выявленные данные об особенностях иммунопатогенеза неонатальных пневмоний: достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) в сыворотке крови у детей в разгаре пневмонии по сравнению со здоровыми новорожденными детьми; снижение показателей фагоцитоза у детей с пневмониями по сравнению с таковыми у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС); способность рекомбинантного ИЛ-1 β оказывать праймирующее действие на функциональную активность нейтрофилов у детей с пневмониями (*in vitro*) [Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К. и др., 2000а]. Авторами уже в 1997-1999 годах было доказано, что применение Ликопида в комплексной терапии новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением инфекционных заболеваний является безопасным, приводит к сокращению длительности пневмонии, укорочению периода катетеризации центральных вен и длительности антибактериальной терапии, потенцирует действие антибиотиков, способствует более быстрому улуч-

шению состояния больных детей, нормализации показателей иммунитета, уменьшает риск хронизации инфекционного процесса [Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К. и др., 2000б].

В 2001-2004 годах нами было проведено изучение клинико-иммунологической эффективности Ликопида при включении его в комплексную терапию РДС у новорожденных детей различного гестационного возраста [Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др., 2003], позволившее выявить отчетливые иммуномодулирующие эффекты Ликопида, проявляющиеся даже в группе новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, получающих длительную ИВЛ в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью, обусловленной РДС. Наряду с этим применение Ликопида у новорожденных с РДС приводило к сокращению продолжительности ИВЛ на 33%, тяжести заболевания, а также к сокращению количества курсов антибиотикотерапии.

Сочетанное применение комплексной общепринятой терапии и Ликопида при выхаживании маловесных новорожденных детей также позволило выявить его отчетливые иммуномодулирующие эффекты в отношении фагоцитарной и микробицидной функций НГ, цитокинового баланса у новорожденных с задержкой внутриутробного развития [Колесникова Н. В., Первишко О. В., Никулин Л. А., 2005], при нарушениях микробицидной функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией [Колесникова Н. В., Мустафа М., Никулин Л. А., 2006].

Проведенные исследования в целом обосновывают целесообразность включения иммуномодулятора Ликопид в комплексную программу традиционной терапии (респираторной и антибактериальной) респираторного дистресс-синдрома новорожденных, а также для профилактики возникновения и лечения инфекционно-воспалительных осложнений, сопровождающихся выраженными дисфункциями в системе фагоцитов. Профилактическое назначение Ликопида с первой недели жизни было эффективным для предотвращения развития пневмоний у недоношенных детей, страдающих респираторным дистресс-синдромом и нуждающихся в длительном проведении искусственной вентиляции легких и для профилактики гнойных осложнений в послеоперационном периоде. При всех указанных выше патологических состояниях проведение иммунотерапии Ликопидом позволило сократить сроки лечения детей, улучшить качество

лечения и уменьшить риск развития инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных детей различного гестационного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные патогенетические механизмы развития и рецидивирования воспалительных заболеваний ЛОР-органов во многом определяются неадекватным состоянием общих и особенно местных механизмов иммунной защиты, что обуславливает целесообразность поиска путей повышения эффективности лечения болезней уха, горла и носа и, в частности, за счет средств иммунотерапии. Среди препаратов, сочетающих высокую эффективность и безопасность, привлекает внимание иммуномодулятор Ликопид, созданный на основе глюкозаминилмурамилдипептида, который является его активным действующим началом. Он обладает рядом достоинств (**Таблица 5**), выделяющих его среди других препаратов с аналогичным действием и дающих основание рекомендовать его к широкому применению в условиях стационара и поликлиники.

Обладая мощным и в то же время гибким, оптимизирующим влиянием на иммунную систему, Ликопид стимулирует ослабленные функции

Таблица 5. Достоинства экзогенного иммуномодулятора Ликопид
(Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Карсонова М. А., 2005)

Высокая эффективность

Естественный иммуномодулятор

Не содержит примесей, вызывающих аллергию

В терапевтических дозах - апирогенен

Хорошо переносится больными, не вызывает серьезных побочных реакций

Изученность механизма действия

Хорошо сочетается с препаратами других групп

Простая и удобная лекарственная форма - таблетки (сублингвально)

Может применяться в амбулаторной практике

Идеально подходит для профилактики инфекций

и подавляет «избыточно» выраженные воспалительные реакции, разрушительные для органов и тканей макроорганизма. Так как это вещество входит в состав клеточной стенки всех известных бактерий, Ликопид можно считать природным модулятором системы иммунитета, а воздействие его на организм человека приближено к процессу естественной иммунорегуляции. Ликопид оказывает иммуномодулирующее действие за счет активации клеток фагоцитарной системы иммунитета (нейтрофилов и макрофагов), которые путем фагоцитоза уничтожают патогенные микроорганизмы, секретируют медиаторы естественного иммунитета - цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, колоний-стимулирующий фактор, гамма интерферон), которые, воздействуя на широкий спектр клеток-мишеней, вызывают дальнейшее развитие не только реакций врожденного иммунитета, но и адаптивной специфической защитной реакции организма, стимулируя лейкопоэз, детоксикационные и регенераторные процессы. Активация иммунитета способствует успешному обезвреживанию инфекции и удалению токсинов, воспалительный процесс завершается в кратчайшие сроки и с минимальными повреждениями.

Естественное происхождение, доказанное многочисленными исследованиями сочетание высокой клинико-иммунологической эффективности и безопасности, удобная лекарственная форма применения делают Ликопид идеальным препаратом для лечения и профилактики инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андропова Т., Пинегин Б.* Мурамилдипептиды - иммунотропные лекарственные средства нового поколения // Венеролог. 2006. - № 6. - С. 11-15.
2. *Баранова И. Д., Снимщикова И. А.* Эффективность бактериальных иммуномодуляторов у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта // Ученые записки.- 2004.- Т. 2: «Здравоохранение. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии», Орел. С. 21-25.
3. *Васяева А. А., Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф.* Адаптационные реакции слизистой оболочки верхних дыхательных путей при остром воспалении // Российская ринология.- 2008.- № 4.- С. 4-7.
4. *Виницкий Л. И., Бунтян К. А., Пинегин Б. В. и др.* Отечественный иммуномодулятор нового поколения Ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической клинике // Вестн.

Росс. акад. мед. наук.- 1997.- № 11.- С. 46-49.

5. Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Мещерякова Е. А. и др. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th 2 при atopической бронхиальной астме // Иммунология.- 2009.- № 5.- С. 305-308.
6. Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К. и др. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология.- 2000а.- Т. 2, № 1.- С. 69-76.
7. Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К. и др. Применение «Ликопида» у новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии // Медицинская картотека.- 2000б.- № 3.- С. 24-26.
8. Желтова О. И., Старостина Н. М., Тихонова М. А. и др. Особенности иммунитета больных с хроническими рецидивирующими инфекциями // Иммунология.- 2011.- № 4.- С. 205-209.
9. Зыблева С. В., Новиков П. Д. Иммунный статус детей с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов // Иммунопатология, аллергология, инфектология.- 2012.- № 1.- С. 6-11.
10. Караулов А. В., Мищенко Е. Б., Ликов В. Ф. Дифференцированные подходы к комплексному применению иммуномодуляторов и пробиотиков у больных с часто рецидивирующими вирусными инфекциями // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2004.- № 1.- С. 19-25.
11. Кирюхин А. В., Парфенова Н. А., Максимова Т. А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом // Российский педиатрический журнал.- 2001.- № 5.- С. 27-29.
12. Козлов И. Г., Тимаков М. А. Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра // Педиатрия.- 2009.- Т. 87, № 4.- С. 140-149.
13. Кологривова Е. Н., Руф Е. К., Бобкова Н. В. и др. Клеточный состав осадка смешанной слюны у пациентов с хроническими воспалительными процессами на слизистых оболочках // Цитология.- 2000.- № 5.- С. 441-443.
14. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т. М. и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике // Российский аллергологический журнал.- 2008.- № 5.- С. 50-56.
15. Колесникова Н. В., Козлов И. Г., Гурьянова С. В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний // Медицинская иммунология.- 2016.- Т. 18, № 1.- С. 15-20.
16. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н. и др. Экспериментальная оценка механизмов IgE-супрессирующих эффектов мурамилдипептидов // Кубанский научный медицинский вестник.- 2010.- № 1 (115).- С. 48-51.
17. Колесникова Н. В., Мустафа М., Никулин Л. А. Иммуотропные эффекты ликопида при нарушениях микробицидной функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.- 2006.- № 1.- С. 79-83.

18. Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения Ликопида у новорожденных с дыхательными расстройствами, находившихся на длительной искусственной вентиляции легких // Успехи современного естествознания.- 2003.- № 2.- С. 30-36.
19. Колесникова Н. В., Первишко О. В., Никулин Л. А. Применение препарата ликопид у новорожденных с задержкой внутриутробного развития на фоне инфекционного процесса // Цитокины и воспаление.- 2005.- № 4. -С.11-16.
20. Колесникова Н. В., Кокова Л. Н., Коков Е. А. и др. Иммунологическая эффективность ликопида при различных вариантах обструктивного бронхита у детей // Астма.- 2011.- № 4.- С. 131-134.
21. Кунельская Н. Л., Изотова Г. Н., Лучшева Ю. В. и др. Коррекция местного иммунитета в ЛОР-практике // Медицинский совет.- 2015.- № 3.- С. 40-44.
22. Майоров Р. В., Черешнева М. В., Верзилин С. Д. и др. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста // Медицинская иммунология.- 2013. - Т. 15, № 3. - С. 255-262.
23. Мальцева Г. С., Попов Е. Л., Власова В. В. и др. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита // Российская оториноларингология. - 2002.- № 2 (2).- С. 37-44.
24. Мананова Э. Р., Фазылов В.Х., Гурьянова С. В. Цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом I // Problems of Virology.- 2017.- V62(4).- P. 174-178.
25. Митропанова М. Н., Ханферян Р. А., Шульженко В. И. Иммуностропные эффекты ликопида при аллергических заболеваниях полости рта у детей // Российский иммунологический журнал. - 2006.- № 9. -С. 86.
26. Несмеянов В. А. Глюкозаминилмурамилдипептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // Международный журнал иммунореабилитации.- 1998.- № 10.- С. 19-29.
27. Нестерова И. В., Евлевский А. А., Чудилова Г. А. и др. Особенности реструктуризации хроматина и изменение уровня относительной экспрессии генов ИЛ8, ИЛ1 β , и ФНО α нейтрофильных гранулоцитов под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида и интерферона-гамма у больных хроническим гайморитом в системе *in vitro* // Иммунология.- 2015.- № 6.- С. 363-367.
28. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др. Эффективность программы интерфероно- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов // Российский аллергологический журнал. - 2013.- № 2.- С. 213-216.
29. Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. и др. Иммуномодулирующие эффекты ликопида при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология.- 1999.- № 6.- С. 60-61.

30. *Нестерова И. В., Сетиашвили Я. Р.* Интерферонотропная и иммуномодулирующая терапия при дефектах индуцированной продукции интерферонов у иммунокомпрометированных лиц с вирусными инфекциями // *Международный журнал по иммунореабилитации.*- 2010.- Т. 12, № 2.- С. 104-105.
31. *Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Карсонова М. А.* Препараты мурамилдипептидного ряда - иммуностимулирующие лекарственные средства нового поколения // *Юбилейный сборник научных статей «Ликопид в комплексной программе иммунодефицитных состояний»:* М., 2005.- С. 19-36.
32. *Пинегин Б. В., Хаитов Р. М.* Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // *Клиническая медицина.*- 1996.- № 8.- С. 7-12.
33. *Половинкина В. С., Марков Е. Ю.* Иммуноадьювантные свойства мурамилдипептида // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.*- 2012.- № 1.- С. 149-153.
34. *Попов Н. Н., Огневенко Е. В.* Характер иммунных расстройств у лиц с ЛОР-патологией и способы их коррекции // *Вестник Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина.*- 2010.- № 898. Сер.: Медицина. Вып. 19. С. 88-96.
35. *Савенко И. В., Субботина М. Д., Комарова Е. А.* Эпштейна-Барр вирусная инфекция как этиологический и патогенетический фактор формирования экссудативного среднего отита в детском возрасте // *Вестник оториноларингологии.*- 2008.- № 4.- С. 86-90.
36. *Самсыгина Г. А., Коваль Г. С.* Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // *Лечащий врач.*- 2009.- № 1.- С. 10-15.
37. *Серкова Н. А., Серков И. Л., Кулаков В. А.* Использование нового отечественного иммуномодулятора Ликопида для снижения сезонной заболеваемости // *Иммунология.*- 2000.- № 3.- С. 62-63.
38. *Скачкова М. А., Федотова И. А.* Эффективность использования ликопида и виферона у детей с рецидивирующими трахеобронхитами // *Иммунология Урала.* 2003. № 1(3). С. 115.
39. *Сорокин О. В., Маркова Е. В., Абрамов В. В. и др.* Особенности иммунного статуса у детей с хроническим тонзиллитом // *Медицинская Иммунология.*- 2007.- Т. 9, № 6.- С. 621-626.
40. *Токмакова О. Г., Бахметьев Б. А., Кеворков Н. Н. и др.* Эффективность различных схем иммунопрофилактики у детей разного возраста // *Иммунология Урала.*- 2002.- № 1(2).- С. 99.
41. *Терецук В. И.* Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего бронхита у детей и роль иммунокоррекции // *Автореф... дис. канд. мед. наук, М. 2005. 25 с.*
42. *Урбан Е. О.* Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004. 24 с.*
43. *Федин А. В., Баранова Н. И., Дружинина Т. А. и др.* Иммунологические аспекты патогенеза острого бактериального риносинусита: выявление критериев

- хронизации процесса // Иммунология, аллергопатология и инфектология. - 2014.- № 4.- С. 56-60.
44. Филатова С. В., Пинегин Б. В., Симонова А. В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность консервативного лечения ликописом пациентов с хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом // Вестн. отоларингол.- 2001.- № 5.- С. 26-28.
 45. Хаитов Р. М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Ликописа) // Иммунология.- 1994.- № 2.- С. 47-50.
 46. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология.- 2001.- № 4.- С. 4-6.
 47. Чувиров Д. Г., Ярцев М. Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения Ликописа у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей // Иммунология. - 2000.- № 2.- С. 48-50.
 48. Athie-Morales K O'Connor G.M., Gardiner C. M. Activation of human NK cells by the bacterial pathogen-associated molecular pattern muramyl dipeptide // J. Immunol.- 2008.- V 180.- P 4082-4089.
 49. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling // Nature. 2004. V.430. P 257-263.
 50. Broz P, Monack D. M. Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens// Nat. Rev. Immunol.- 2013.- V.13.- P. 551-565.
 51. Clarke T. B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via Nod-like receptor ligands// Infect Immun.- 2014.- № 82(11).- P.4596-4606.
 52. Gomez M. I., Prince A. Airway epithelial cell signaling in response to bacterial pathogens // Pediatric Pulmonology. 2008.- V.43.- P 11-19.
 53. Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children// The New England Journal of Medicine- 2009.- № 360 (6).- P. 588-598.
 54. Janeway C. A. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.- 1989.- № 54 (Pt 1).- P 1-13.
 55. Jeong T J., Kang M. J., Lee S. J. et al. NOD2 and RIP2 contribute to innate immune responses in mouse neutrophils // Immunology.- 2014.- V. 143.- P. 269-276.
 56. Lloyd C. M., Marsland B. J. Lung homeostasis: influence of age, microbes, and the immune system // Immunity.- 2017.- № 46(4).- P. 549-561.
 57. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides // Vaccine.- 2007.- № 25.- P 4515-4520.
 58. Palsson-McDermott E. M., O'Neill L. A. Building an immune system from nine domains// Biochem. Soc. Trans.- 2007.- V.35.- P. 1437-1444.
 59. Pashenkov M. VI, Popilyuk S. F., Alkhazova B. I. et al. // Muropeptides trigger distinct activation profiles in macrophages and dendritic cells // Int. Immunopharmacol. 2010.- V.10.- P.875-882.

60. *Petterson T., Jendholm J., Mansson A. et al.* Effects of NOD-like receptors in human B lymphocytes and crosstalk between NOD1/NOD2 and Toll-like receptors // *J. Leukoc. Biol.*- 2011.- V. 89.- P.177-187.
61. *Renz H., Brandtzaeg P., Hornef M.* The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation // *Nat. Rev. Immunol.*- 2011.- № 12(1).- P 9-23.
62. *Schleifer K. H., Kandler O.* Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications // *Bacteriol. Rev.*- 1972.- V.36.- P.407-477.