

Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы

А.В. КАРАУЛОВ, О.В. КАЛЮЖИН

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects

A.V. KARAULOV, O.V. KALYUZHIN

Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Аннотация

Отсутствие эффективного контроля над многими инфекционными заболеваниями с помощью этиотропных химиопрепаратов определяет актуальность поиска альтернативных методов, в частности основанных на модуляции иммунитета. В обзоре проанализированы рациональные подходы к иммунотерапии инфекционных болезней: регуляция приобретенного иммунитета, коррекция количественного и качественного состава кишечной микробиоты, а также модуляция врожденного иммунитета. Среди препаратов, действующих на врожденные звенья иммунного ответа, с позиции детальной изученности клеточных и молекулярных механизмов действия выделяются производные мурамилдипептида (МДП) — структурной субъединицы пептидогликана клеточной стенки бактерий. Целесообразность клинического применения этих иммуномодуляторов при многих заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью противоинфекционной защиты, не вызывает сомнения. Продемонстрирована возможность использования мурамилпептидов (МП) и для предотвращения избыточных воспалительных реакций. Аджвантные свойства МДП и его аналогов могут использоваться при терапевтической вакцинации. Данные о том, что сигналы, передаваемые через NOD-подобные рецепторы (сенсоры МП), регулируют кишечный гомеостаз, свидетельствуют о потенциальной возможности применения производных МДП для коррекции дисбиоза и связанных с ним иммунных расстройств. Какой бы ни была цель иммуномодуляции, залогом ее эффективности является персонализация выбора и схем использования иммунотропных средств.

Ключевые слова: иммунотерапия, инфекционные заболевания, мурамилдипептид, терапия антителами, вакцины, микробиота, врожденный иммунитет.

The fact that many infectious diseases are not effectively controlled with etiotropic drugs determines the relevance of a search for alternative methods, particularly those based on the modulation of immunity. The review analyzes rational approaches to the immunotherapy of infectious diseases, such as regulation of acquired immunity; correction of the quantitative and qualitative composition of the intestinal microbiota; and modulation of innate immunity. Among the drugs affecting the innate components of an immune response, the derivatives of muramyl dipeptide (MDP), a structural subunit of bacterial cell wall peptidoglycan, stand out in the context of a detailed study of the cellular and molecular mechanisms of action. The fact that it is expedient to clinically apply these immunomodulators in many diseases accompanied by inadequate infection control is beyond question. It is demonstrated that muramyl peptides (MP) may be also used to prevent excessive inflammatory responses. The adjuvant properties of MDP and its analogues can be employed for therapeutic vaccination. The data that the signals transmitted through NOD-like receptors (MP sensors) regulate intestinal homeostasis suggest that there is some potential for the use of MDP derivatives for the correction of dysbiosis and related immune disorders. Whatever the purpose of immunomodulation, the key to its effectiveness is to personalize the choice and regimens of immunotropic drugs.

Key words: immunotherapy, infectious diseases, muramyl dipeptide, antibody therapy, vaccines, microbiota, innate immunity.

ВГС — вирус гепатита С
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВПЧ — вирус папилломы человека
ДК — дендритные клетки
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБ — инфекционные болезни
ИЛ — интерлейкин
ИФН — интерферон
КССФ — колониестимулирующий фактор
МАТ — моноклональные антитела
МБ — микробиота
МДП — мурамилдипептид-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость
МП — мурамилпептид
ПИЗ — противоинфекционная защита
РСВ — респираторно-синцитиальный вирус
ФНО — фактор некроза опухоли
МАМР — ассоциированные с микробом молекулярные паттерны
NF-κB — ядерный фактор κB
NLR — NOD-подобные рецепторы
PRR — рецепторы, распознающие паттерн

В течение многих десятилетий главной и непосредственной мишенью разрабатываемых методов лечения больших инфекционных болезнями (ИБ) были патогены, и суть этих методов в основном сводилась к использованию антимикробных химиопрепаратов. Если оптимизм в отношении эффективности химиотерапии большинства вирусных инфекций остается весьма сдержанным, то в случае бактериальных заболеваний действенность данного под-

хода была очень высока, особенно на заре эры антибиотикотерапии. Достиженные в этом плане успехи и относительно низкая стоимость антибиотиков способствовали значительному спаду интереса к разработке альтернативных способов лечения и предотвращения ИБ, одним из которых является оптимизация иммунного ответа. Следствием длительного преобладания этиотропных химиотерапевтических методов в борьбе с бактериальными инфекция-

ми стало появление микробов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), в отношении которых антибактериальные препараты в ближайшее время могут полностью утратить активность. Высокая изменчивость вирусов, ведущая к быстрой селекции и экспансии резистентных к противовирусным средствам штаммов, также свидетельствует о целесообразности поиска других направлений терапии/профилактики ИБ.

Иммунотерапия обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением. Во-первых, не воздействуя непосредственно на патоген, иммуномодуляторы предоставляют возможное решение проблемы стремительного распространения МЛУ среди микробов. Во-вторых, иммуномодуляция позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с недостаточностью противoinфекционной защиты (ПИЗ), у которых антимикробные препараты часто оказываются недостаточно эффективными. В-третьих, иммуностропные средства, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической экстренной терапии при появлении нового возбудителя или биологической атаке [1].

Цель настоящего сообщения — проанализировать рациональные подходы к разработке и применению средств иммунотерапии ИБ, обратив особое внимание на одну из наиболее перспективных групп иммуностропных соединений — мурамилпептиды (МП).

Принципы разработки и применения средств иммунотерапии ИБ

Рациональные направления исследований в области разработки иммуномодуляторов и методов их применения сформулированы в 2005 г. Комитетом по изучению новых направлений в антимикробной терапии: Иммуномодуляция (далее по тексту — Комитетом), созданным по инициативе Научного института аллергии и инфекционных заболеваний Национальным исследовательским советом США. Основные принципы, отраженные в подготовленном этой авторитетной международной экспертной группой согласительном документе [1], сохранили свою актуальность и сегодня, хотя некоторые пункты требуют модернизации и дополнений.

Цели остаются прежними. Формулируя перспективные подходы, которые могут привести к созданию эффективных средств коррекции иммунитета, Комитет исходил из положения о том, что разработка универсального препарата, усиливающего иммунный ответ против всех патогенов у всех пациентов, представляется неразрешимой и в значительной степени авантюрной задачей. В качестве вероятного залога действенности иммуномодуляторов рассматривалась их способность влиять на ключевые звенья ПИЗ и патогенеза только при ограниченном круге заболеваний, вызванных возбудителями известной группы у больных определенных категорий [1].

Не оспаривая принципиальную рациональность этих положений, отметим, что экспериментальные исследования и клинический опыт применения некоторых препаратов, воздействующих на рецепторы врожденного иммунитета, свидетельствуют о возможности за счет одного неспецифического иммуностропного средства влиять на возникновение и ход инфекционного процесса, вызванного различными патогенами далеких друг от друга таксономических групп.

Наиболее обоснованным вариантом было и остается применение иммуномодуляторов в комплексе с лекарственными средствами, непосредственно воздействующими на микроорганизм, такими как антибиототики, противовирусные или антимикотические препараты [2—4].

Обязательным условием для развития ИБ является восприимчивость макроорганизма, которая определяется эффективностью иммунной защиты. Повреждение макроорганизма может развиваться вследствие либо микробных факторов, либо ответа

самого хозяина (воспаления), либо их сочетания. В одних случаях ключевые звенья патогенеза связаны преимущественно с гиперергическим иммунным ответом, ведущим к развитию избыточной воспалительной реакции, в других вариантах — с недостаточностью протективных реакций [5].

A. Casadevall и L.-A. Pirofsky [6] представили зависимость поражения макроорганизма от выраженности иммунного ответа в виде кривой повреждение—ответ (см. рисунок). Сформулированная авторами и отраженная в подготовленных Комитетом материалах [1] цель иммуномодуляции заключается в сдвиге этой воображаемой кривой в благоприятную для макроорганизма зону, в которой интенсивность иммунных реакций на возбудителя предотвращает его патогенное действие (в идеале вызывает эрадикацию патогена), но при этом не ведет к существенному повреждению хозяина. Это в корне отличается от цели традиционной терапии, состоящей в уничтожении возбудителя.

С учетом перечисленного выкристаллизовывается необходимость поиска средств, подавляющих или усиливающих иммунный ответ, для тонкой регуляции иммунного ответа, что значительно увеличит возможности клиницистов в лечении больных ИБ. Альтернативой экстенсивному подходу, предложенному Комитетом и заключающемуся в разработке широкого спектра иммуномодуляторов разнонаправленного действия, может стать применение би- или мультифункциональных средств, способных давать как иммуностимулирующие, так и противовоспалительные эффекты в зависимости от исходного состояния иммунной реактивности, фазы заболевания, локализации инфекционного процесса и некоторых других факторов. В этом плане перспективной группой соединений являются лиганды распознающих паттерн NOD-подобных рецепторов (NLR), в частности МП. Доказано, что сигналы, проводимые через NLR, способны не только потенцировать воспалительные реакции, запущенные другими ассоциированными с микробом молекулярными паттернами (МАМР), но и блокировать каскад флогенных биохимических реакций [7].

Фундаментальные исследования и персонализация как основа разработки и применения методов иммуномодуляции. Ключевые проблемы разработки новых иммунотерапевтических методов обусловлены особенностями самой иммунной системы. Она представляет собой сложнейшую сеть тесно связанных и переплетающихся подсистем, многогранные взаимодействия которых обеспечивают иммунный гомеостаз. Прогнозировать влияние конкретного иммуномодулятора на эту сеть весьма затруднительно. Несмотря на это, есть примеры эффективных методов иммуномодуляции, разработанных в эпоху неполных знаний о природе ПИЗ и механизмах повреждений, индуцированных микробами макроорганизма. В настоящее время эмпирические подходы к поиску действенных средств иммунотерапии вряд ли можно признать рациональными. Задача создания иммуномодуляторов, усиливающих ответ на патоген и при этом не вызывающих или ограничивающих поражение хозяина, выглядит практически невыполнимой без фундаментальных знаний в этой области.

Результат применения иммуностропного средства определяется (помимо особенностей молекулярных и клеточных мишеней его действия) целым рядом факторов клеточного, организменного и популяционного уровней. Значительные фенотипические и генетические индивидуальные особенности восприимчивости к патогенам, динамичность иммунного ответа в процессе взаимодействия хозяина и возбудителя затрудняют разработку методов иммунотерапии. Реагируя на инвазию патогена, иммунная система постоянно претерпевает тонкие перестройки, поэтому введение одного и того же иммуномодулятора в разные периоды времени может оказывать различное влияние на противoinфекционный ответ [1].

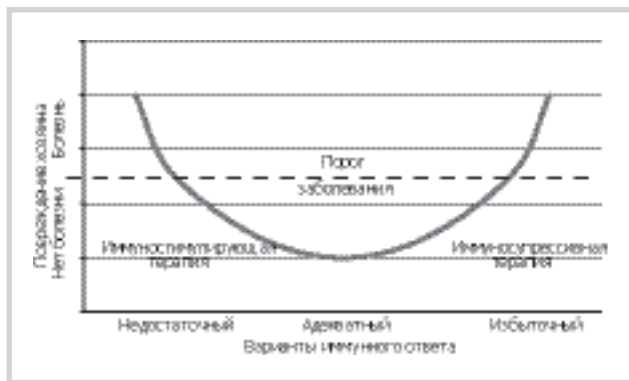
Вне зависимости от диапазона фармакологического действия и клинических эффектов тех или иных иммунокорректирующих

Сведения об авторах:

Караулов Александр Викторович — чл.-кор. РАМН, д.м.н., проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии

Контактная информация:

Калюжин Олег Витальевич — д.м.н., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии; тел.: +7(916)604-5850; e-mail: kalyuzhin@list.ru



Кривая повреждение—ответ и цели иммуномодуляции при ИБ.

Стрелками обозначены рациональные направления иммуномодулирующей терапии в зависимости от выраженности иммунного ответа.

средств, не теряет актуальности модернизация методов идентификации возбудителей, а также определения ключевых генетических и иммунологических особенностей пациента и течения заболевания с целью оперативной и надежной персонализации иммуномодулирующей терапии. Примером существенного прогресса в этой области может служить разработка дифференцированных алгоритмов лечения гепатита С в зависимости от генотипа вируса и полиморфизма гена интерлейкина (ИЛ) 28В [8].

Поскольку тип необходимого вмешательства (подавление/стимуляция) зависит от баланса повреждения и иммунного ответа, по-прежнему остаются востребованными новые способы оценки поражения макроорганизма. Создание более чувствительных методов определения иммунного статуса и ответа организма как на патогены, так и на лечение позволит увеличить вероятность достижения удовлетворительных клинических результатов и прогнозировать эффекты иммунотропных средств у пациентов различных категорий. При этом надо учитывать, что не всегда иммунологические параметры (титр антител, число эффекторных клеток и т.п.) отражают степень защиты от патогенов.

Комплексность и индивидуальные особенности иммунного ответа являются серьезным вызовом для разработчиков иммунокорректирующих препаратов. Тем не менее фундаментальные исследования продолжают указывать новые точки приложения иммуномодуляторов, помогают выявлять перспективные фармакологические вещества, а также оптимизировать и индивидуализировать схемы их применения.

Учет роли микробиоты (МБ) в поддержании иммунного гомеостаза. Целесообразность учета физиологической роли МБ при разработке методов иммуномодуляции, на которую указывал Комитет, становится еще более очевидной в свете существенного прогресса в понимании молекулярных механизмов диалога микробов и макроорганизма.

Человек существует не просто как изолированный вид *Homo sapiens*, а как сложная экосистема, в которой хозяин взаимодействует с десятками, а то и сотнями триллионов колонизировавших его разнообразных комменсалов и симбионтов. Установлено, что МБ играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза макроорганизма. Резидентные микробы за счет механизмов колонизационной резистентности образуют первую линию защиты от инвазии патогенов. Кроме того, кишечные бактерии поддерживают противоифекционный ответ и за пределами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности в респираторном тракте [9].

Заселение экологических ниш человека, особенно слизистых оболочек ЖКТ, резидентными микробами, начинающееся во время родов и особо интенсивно происходящее в первые 1—2 года жизни, в значительной степени определяет возрастную эволюцию иммунной системы. В то же время иммунная система обе-

спечивает контроль над микробиомом. Нарушение нормальных взаимодействий между резидентными бактериями и иммунной системой может приводить к развитию иммунозависимых заболеваний и недостаточности защиты от патогенов [10]. В последние годы раскрыты многие молекулярные взаимодействия, обеспечивающие их тонкую регуляцию. Считается, что один из ключевых механизмов поддержания кишечного гомеостаза обусловлен сигналами, запускаемых в результате взаимодействия NLR и включающих их инфламмасом с продуктами распада клеточных стенок бактерий — МП [11, 12]. К этим и другим механизмам действия агонистов NLR мы вернемся в разделах, посвященных коррекции МБ и МП как перспективной группе иммуномодуляторов.

Необходимость сохранения комменсалов и симбионтов ЖКТ для эффективной борьбы с инфекциями не вызывает сомнения [13]. Важно, что сообщество индигенных бактерий в результате широкого применения антибиотиков не только существенно страдает, но и накапливает гены устойчивости к противомикробным средствам, что в свою очередь может стать причиной горизонтальной передачи лекарственной резистентности патогенам [14]. Это еще один аргумент в пользу разработки методов лечения и профилактики ИБ, альтернативных применению антибактериальных препаратов.

Основные направления модуляции иммунитета

Анализ многочисленных работ, посвященных иммунотерапии ИБ и опубликованных после выхода в свет экспертного мнения Комитета [1], позволяет заключить, что основные рациональные направления в этой области остаются прежними: 1) модуляция приобретенного иммунитета; 2) коррекция количественного и качественного состава кишечной МБ; 3) модуляция врожденного иммунитета. Вместе с тем следует отметить цитокинотерапию как направление, незаслуженно обойденное вниманием в консенсусном документе, в котором упоминается лишь возможность использования колониестимулирующих факторов (КСФ) для экспансии эффекторных иммуноцитов.

Цитокины, являясь естественными медиаторами и адаптивных, и врожденных иммунных реакций, представляют собой перспективные в плане создания лекарственных средств молекулы, а некоторые из них уже давно с успехом применяются при лечении ИБ [15]. Например, препараты на основе интерферона (ИФН) α — важнейшего звена врожденной защиты от вирусов, несмотря на появление на рынке противовирусных препаратов прямого действия, остаются ключевым компонентом комплексной терапии гепатита С [16, 17], а данные о биологической активности и первые результаты клинических испытаний ИФН- λ при этом заболевании свидетельствуют о новых горизонтах цитокинотерапии [18]. Кроме того, природные медиаторы взаимодействий иммуноцитов имеют высокий потенциал применения как адьюванты вакцин [19]. Оставляя цитокины за рамками детального обсуждения, которое могло быть в разделах, посвященных коррекции приобретенного и врожденного противоифекционного ответа, рассмотрим проблемы и перспективы в трех указанных выше направлениях модуляции иммунитета.

Модуляция приобретенного иммунитета. Наиболее заметные даже для неспециалиста практические успехи человечества в борьбе с патогенами достигнуты именно благодаря специфической модуляции иммунитета. Достаточно вспомнить о победе над натуральной оспой и взятие под контроль целого ряда ИБ в результате принятия расширенной программы иммунизации [20, 21]. Помимо профилактической вакцинации активно разрабатываются методы терапевтической активной и пассивной иммунизации. С учетом того что антимикробная химиотерапия во многих аспектах зашла в тупик, лечение антителами и вакцинами может явиться действенной альтернативой.

Пассивная терапия антителами. Впервые пассивная терапия антителами применена еще в конце XIX века вслед за открытием того факта, что введение иммунных сывороток может предотвратить ИБ у экспериментальных животных. В 20-е и 30-е годы XX века был создан целый ряд сывороточных препаратов для лечения пневмококковой пневмонии, менингококкового менингита,

дифтерии, скарлатины, кори, туберкулеза и других ИБ. Однако с открытием сульфаниламидных препаратов и антибиотиков в 30—40-х годах антибактериальная химиотерапия быстро вытеснила большинство видов сывороточной терапии [22].

Появление в середине 70-х годов гибридной технологии создало возможность синтезировать неограниченное количество моноклональных антител (мАТ) с одной специфичностью и одним изотипом. В 80-е годы успехи молекулярной биологии позволили модифицировать мышинные мАТ и создавать мышино-человеческие химерные и гуманизированные антитела, которые имеют меньшую иммуногенность и больший период полувыведения в сравнении с мышинными и обеспечивают значительные преимущества в клиническом применении. В дальнейшем стало возможным выращивать мышей, экспрессирующих антитела человека. Эти и другие технологические успехи позволили производить антительные препараты, лишенные побочных эффектов, характерных для гетерогенных сывороток доантибиотиковой эры [23].

Возобновление интереса к пассивной специфической иммунотерапии на рубеже веков явилось следствием не только значительного прогресса в технологии производства антител и открытия новых функций иммуноглобулинов, но и увеличения частоты выявления штаммов патогенов с МЛУ. Уже более 30 препаратов на основе мАТ активно используются в клинике при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях [24]. Пассивная специфическая иммунотерапия при ИБ внедряется медленнее: несмотря на то что на различных стадиях клинических испытаний находится целый ряд мАТ, к клиническому применению разрешен только паливизумаб, предназначенный для профилактики тяжелой инфекции дыхательных путей, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), у лиц с высоким риском заражения [23, 25].

Большие надежды связаны с антительной терапией хронических социально-значимых заболеваний, в частности вызванных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С (ВГС). Клинические испытания I и II фазы проходит целый ряд мАТ, мишенями фармакологического действия которых являются не только антигены возбудителей этих инфекций, но и молекулы хозяина, за счет которых вирусы проникают внутрь клеток (CCR5 и CXCR4 при ВИЧ-инфекции; фосфатидилсерин при ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции), а также рецепторы иммунокомпетентных клеток, проводящие регуляторные сигналы (PD-1 при гепатите С; CTLA-4 при ВГС- и ВИЧ-инфекции) [26].

В настоящее время подвергаются ревизии парадигмы гуморального иммунитета, господствовавшие во второй половине XX века. Доказана способность антител защищать организм от внутриклеточных патогенов, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Модернизируются представления о роли иммуноглобулинов слизистых оболочек: все больше подтверждений находит тезис о том, что основная функция антител этой локализации заключается в поддержании индигенной МБ. Пересматриваются положения об относительной функциональной независимости структурных компонентов молекулы иммуноглобулина: доказано участие С-доменов вместе с V-областями в связывании антигенов. Все это неизбежно отражается на подходах к разработке новых методов пассивной терапии антителами [25].

По-прежнему представляются рациональными сформулированные Комитетом направления: создание мАТ для лечения бактериальных инфекций, вызванных микроорганизмами с МЛУ, и разработка антител к тем или иным ключевым компонентам или медиаторам системы врожденного иммунитета с целью ее эффективной модуляции для контроля повреждения и стимуляции ответа в отношении широкого спектра возбудителей [1]. Кроме того, не теряет актуальности совершенствование антительных препаратов как основных средств лечения опосредованных токсинами заболеваний, чему способствуют успехи мАТ-инженерии в области биспецифичности антител, а также гликозилирования и других модификаций Fc-фрагментов этих молекул [27].

Для разработки антител с большей эффективностью связывания и медленным клиренсом необходимо продолжить работу по установлению связей между специфичностью, сродством,

изотипом, дозой и протективной активностью этих молекул. Дальнейшие исследования взаимодействия антител с врожденными и приобретенными звеньями иммунитета обеспечат направленный поиск действенных специфических средств контроля над повреждением и активации противоинфекционного ответа, а также неспецифических модуляторов врожденного иммунитета, действующих как адьюванты [1].

Терапевтические вакцины. Если профилактическая вакцинация уже давно доказала свою состоятельность, то терапевтическая активная иммунизация за единичными исключениями до сих пор находится в статусе многообещающего подхода. Примерами эффективной терапевтической вакцинации является активная иммунизация против вируса бешенства, проводимая после инфицирования, но до манифестации заболевания, и против вируса ветряной оспы у пожилых пациентов с опоясывающим лишаем.

Крайне востребована разработка вакцин для лечения хронических заболеваний, при которых естественный иммунный ответ и химиопрепараты не позволяют устранить возбудителя, вследствие чего происходит длительное повреждение тканей, обусловленное воздействием патогена и/или развитием воспалительного ответа на персистенцию микробов. Резервы эмпирического поиска антигенов, способных вызывать протективный иммунный ответ, практически исчерпаны. В настоящее время разработка вакцин, индуцирующих достаточные для эрадикации возбудителя или контроля течения хронических инфекций адаптивные иммунные реакции, возможна только на основе углубленных знаний о молекулярном строении эпитопов патогенов и рецепторов В- и Т-клеток, феноменах процессинга и презентации антигена, комплексе ко-стимулирующих сигналов [28].

Продолжается более чем 20-летняя эволюция ДНК-вакцин. Прогресс в дизайне кодирующих антигены нуклеотидных последовательностей, в оптимизации состава (в том числе включение молекулярных адьювантов), в совершенствовании форм и физических методов доставки позволил второму поколению ДНК-вакцин преодолеть такие проблемы первого поколения, как низкий уровень трансфекции и недостаточная иммуногенность [29]. Большая часть разрабатываемых противоинфекционных терапевтических ДНК-вакцин нацелена на ВИЧ-1. Существенные успехи достигнуты в активной иммунизации против вируса папилломы человека (ВПЧ) [30]. В 2013 г. проходящая II фазу клинических испытаний вакцина VGX-3100 для лечения ассоциированной с ВПЧ дисплазии шейки матки удостоена награды «Лучшая терапевтическая вакцина» на Всемирном конгрессе по вакцинам.

Современным направлением, от которого ожидают существенного прорыва как в терапевтической, так и в профилактической вакцинации, является конструирование миметиков эпитопов возбудителей [31]. Модернизированы представления о трехмерном строении макромолекул патогенов, взаимодействующих с Т-клеточными и иммуноглобулиновыми рецепторами, и о кристаллической структуре антигенсвязывающих участков антител [32]. Хотя многие технические вопросы воспроизведения пространственной конфигурации эпитопов остаются открытыми, потенциальное значение прогресса в этой области трудно переоценить. Получены заделы для создания иммуногенных миметиков эпитопов ВИЧ-1, ВГС, вируса гепатита В, гриппа, Эбола, денге, РСВ, метапневмовируса, *Bacillus anthracis* [31].

В последние годы, помимо улучшения дизайна самих вакцин, большие усилия предпринимаются в разработке более эффективных и безопасных адьювантов. Несмотря на то что описано несколько сотен природных и синтетических соединений с адьювантной активностью, лишь немногие из них нашли клиническое применение. Так, в США для использования у человека разрешены только соли алюминия и AS04 (гидроксид алюминия + монофосфориллипид А) [33].

Перспективной группой адьювантов представляются МАМР, в частности лиганды TLR. Некоторые TLR-агонисты, такие как CpG-олигонуклеотиды (TLR9-лиганды) и поли(I:C) (стимуляторы TLR3), активируют продукцию провоспалительных цитокинов/хемокинов и ИФН I-го типа, тем самым не только стимулируют адаптивные зависимые от Th1 защитные механизмы, но и

потенцируя врожденные эффекторные реакции, направленные на эрадикацию патогена [34, 35].

Другой группой лигандов рецепторов, распознающих паттерн (PRR), привлекающих внимание как адьюванты, являются агонисты NLR — мурамилдипептид (МДП) и его аналоги, которые воспроизводят природные механизмы активации адаптивного иммунного ответа [36]. Начало изучения биологических свойств МП, которым посвящен отдельный раздел этого обзора, связано с открытием в начале 70-х годов XX века того, что МДП является минимальным структурным компонентом микобактерии, способным заменить этот микроб в полном адьюванте Фрейнда [37].

Значимые достижения отмечены в разработке новых форм и путей введения вакцин. Доказана эффективность вирусоподобных частиц, иммуностимулирующих комплексов (ISCOM), а также биodeградируемых и недеградируемых синтетических наночастиц как систем доставки антигенов, существенно повышающих иммуногенность последних за счет усиления их захвата дендритными клетками (ДК) [31, 38]. Перспективной в этом плане конструкцией являются также вирусомы — липосомы, включающие структурные фрагменты патогена и адьюванты. Премонстрирована высокая иммуногенность вирусом, содержащих помимо антигенов возбудителей такие адьюванты, как монофосфориллипид А (TLR4-агонист) [39], липопротеин (TLR2-лиганд) [40], CpG-олигонуклеотиды, а также синтетические аналоги МДП [41].

Совершенствуются физические способы увеличения биодоступности вакцин, в частности содержащих ДНК. Разработаны безыгольные методы доставки, основанные на высоком давлении, бомбардировке частицами, кожных пластырях и электропорации [29]. С последней связана высокая эффективность указанной терапевтической ДНК-вакцины VGX-3100 [30].

Для усиления защиты от патогенов, поражающих или проникающих через слизистые оболочки, предложена мукозальная доставка вакцин, воспроизводящая процесс естественного инфицирования слизистых оболочек. Помимо хорошо изученных интраназального и перорального вариантов введения предложены альтернативные пути, такие как интравагинальный, ректальный, парамукозальный, сублингвальный и в виде глазных капель [42]. А ргоіг мукозальная иммунизация выглядит рациональной для стимуляции локальных и системных защитных реакций, однако во многих случаях ведет не к протективному эффекту, а к индукции толерантности, что создает целый ряд вопросов, касающихся дизайна вакцин, способов их доставки и подходящих адьювантов [43]. Показан высокий потенциал содержащих МП вакцин против РСВ-инфекции при интраназальном применении [44].

Так как ДК являются ключевым звеном системы врожденного иммунитета, запускающим также реакции приобретенного иммунитета, вакцинация ДК, нагруженными антигенами возбудителей, представляют собой перспективный подход к стимуляции ПИЗ. В этом случае агонисты PRR, такие как МП, могут найти применение в качестве факторов созревания и дифференцировки ДК *ex vivo*.

Коррекция качественного и количественного состава МБ. В 2005 г. члены Комитета сошлись во мнении, что результаты колонизации человека непатогенными бактериями в целом являются благоприятными для здоровья хозяина и с разных точек зрения взаимовыгодными [1]. Исследования взаимосвязей МБ и иммунной системы рассматривались как многообещающий источник информации для разработки иммуномодуляторов. Однако если эти исследования 8 лет назад находились во многих аспектах на начальных этапах, то в настоящее время можно констатировать существенный прогресс в этой области. Во-первых, уточнена информация о количественном и качественном составе МБ человека [45]. Во-вторых, модернизированы представления о механизмах взаимодействия бактерий и иммунной системы хозяина в контексте их влияния на баланс субпопуляций Th1/Th2/Th17/Treg-лимфоцитов [46]. В-третьих, выявлены многие лиганд-рецепторные системы, обеспечивающие укрепление противоинфекционного ответа и иммунную толерантность макроорганизма [47]. В-четвертых, пересмотрена роль преобладающего мукозального изотипа иммуноглобулинов (IgA) как фактора, поддержива-

ющего симбионтную колонизацию слизистых оболочек [48]. Детальный анализ иммуногомеостатической роли кишечных бактерий и современных подходов/принципов модуляции МБ с целью повышения эффективности борьбы с ИБ представлен ранее [9, 13]. В связи с этим кратко остановимся только на роли NLR, в частности NOD2, и входящего в состав инфламмосом NLRP3 как сенсоров амбивалентных сигналов со стороны МБ. Лигандом этих рецепторов являются низкомолекулярные фрагменты пептидогликана клеточных стенок бактерий — МП. Через большинство других PRR бактерии либо передают стимулирующие сигналы (например, TLR), либо индуцируют иммунную толерантность (например, DC-SIGN), тогда как NLR проводят как активирующие, так и толерогенные импульсы. Понимание этого пришло в результате изучения патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Аллельные варианты генов *NOD2* и *NLRP3*, ассоциированные с гипофункцией этих рецепторов, ведут к развитию болезни Крона [7, 12]. Кроме того, дефекты проведения сигналов через эти рецепторы провоцируют дисбиотические изменения, в том числе избыточный рост бактерий, в связи с недостаточной продукцией антимикробных пептидов эпителиоцитами [10–12]. В то же время мутации генов *NLR*, которые приводят к их гиперфункции, служат причиной ассоциированных с криопирином периодических синдромов, сопровождающихся диффузным воспалением [49].

Таким образом, NLR и их лиганды обеспечивают тонкую регуляцию кишечного гомеостаза, включающего микробный и иммунный компоненты. Если раньше считалось, что на эту сложную систему можно влиять только за счет пре- и пробиотических препаратов, то сейчас отрывается потенциал целенаправленной регуляции кишечной МБ за счет модуляции сигналов, проводимых через NLR; при этом в зависимости от клинической ситуации оправдано использование как агонистов, так и ингибиторов этих рецепторов [7].

Модуляция врожденного иммунитета. В контексте парадигмы повреждение/ответ для модуляции врожденного иммунного ответа необходимы как средства, подавляющие избыточные воспалительные реакции, так и стимуляторы/реактиваторы врожденной защиты. Ключевое значение для адекватной иммунокоррекции имеет выбор времени вмешательства, поскольку препарат, оказывающий защитное действие при превентивном применении, может увеличивать вероятность повреждения тканей в случае его введения на фоне развившейся инфекции.

Комитет отметил три наиболее рациональных подхода к увеличению эффективности врожденного иммунного ответа: 1) применение агонистов PRR и веществ, модулирующих пути ответа, опосредованного PRR; 2) использование катионных антимикробных пептидов; 3) экспансия эффекторных клеток, активируемых системой врожденного иммунитета [1].

Описан широкий круг PRR, в том числе TLR-, NLR-, RIG1-подобные рецепторы (RLR), сквенджер-рецепторы, рецепторы к компоненту C3b-комплемента (CR3), дектин-1 и некоторые другие молекулы, которые реагируют на микробные сигналы различных классов. Открытие PRR вызвало широкий интерес к их лигандам как перспективным средствам модуляции врожденного иммунитета, который приводит в движение и адаптивные звенья иммунной системы [50]. Некоторые агонисты PRR, такие как CpG-олигонуклеотиды, монофосфориллипид А, β-глюканы клеточной стенки грибов (агонисты дектина-1, CR3, лактозилцерамида, сквенджер-рецепторов и CD5) и синтетические лиганды TLR, зарекомендовали себя как многообещающие иммуномодуляторы. Взаимодействием с PRR в значительной степени обусловлены фармакологические эффекты бактериальных лизатов. Одна из наиболее перспективных групп модуляторов врожденного иммунитета, действующих через NLR, — МП — будет рассмотрена в отдельном разделе.

Обращаясь к катионным антимикробным пептидам как природным соединениям, перспективным в плане создания лекарственных препаратов, Комитет исходил из их способности модулировать врожденный иммунный ответ и защищать от инфекции, не только не вызывая, но и подавляя воспалительный ответ [51]. Указанные консервативные молекулы секретируются фагоцитами и эпителиальными клетками и обладают широким

спектром антимикробной активности в отношении бактерий, грибов, простейших и даже оболочечных вирусов. Эти пептиды являются ключевыми компонентами врожденного иммунитета, особенно на эпителиальных поверхностях, где происходит первичный контакт с патогеном. Благодаря тому, что антимикробные пептиды содержатся в слизи и других жидкостях, находящихся на границе между клетками хозяина и окружающей средой, они представляют первую линию защиты организма [52]. В высокой концентрации эти пептиды способны разрушать микробные плазматические мембраны и оболочки, а в меньших концентрациях играют роль модуляторов врожденного иммунитета. Однако на пути создания из этих природных молекул новых антимикробных и иммунокорректирующих препаратов возник целый ряд серьезных препятствий (чувствительность к протеазам, токсичность и др.) [53]. Наиболее рациональные пути преодоления этих препятствий — модификация аминокислотной последовательности катионных пептидов и разработка их синтетических миметиков [54].

Одним из важнейших результатов активации врожденного иммунитета является экспансия различных иммунокомпетентных клеток, реализующих как врожденные, так и адаптивные защитные реакции. В связи с этим перспективным подходом к модуляции врожденного иммунитета представляется увеличение популяции соответствующих клеток. Это может быть достигнуто либо введением КСФ, таких как гранулоцитарный КСФ и гранулоцитарно-макрофагальный КСФ, либо усовершенствованными технологиями переливания лейкоцитов, либо адоптивным переносом активированных и/или модифицированных *ex vivo* аутологичных и аллогенных эффекторных клеток, либо регуляцией апоптоза иммуноцитов.

В согласительном документе, подготовленном Комитетом, подходы к подавлению и стимуляции врожденного иммунного ответа рассмотрены отдельно [1]. В настоящем сообщении мы оставим без комментариев методы подавления избыточных воспалительных реакций, которые, безусловно, востребованы во многих клинических ситуациях. Вместе с тем через призму плейотропности биологических эффектов МП раскроем тезис о принципиальной возможности использования одного иммуномодулятора как для стимуляции ПИЗ, так и для контроля над воспалением.

МДП и его производные: механизмы действия и противовоспалительный потенциал

N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (МДП) — компонент пептидогликана группы А клеточной стенки бактерий — уже около 40 лет является объектом пристального внимания иммунофармакологов как молекула, модификации химической структуры которой привели к созданию нескольких иммунотропных препаратов и большой группы перспективных фармакологических веществ, стимулирующих ПИЗ и противоопухолевую защиту [37, 55–62].

МП постоянно попадают в организм животных и человека в результате деградации клеточных стенок бактерий и содержатся во многих тканях в малых концентрациях, оказывая различные нейро- и иммунорегуляторные эффекты [63]. Это важно с тех позиций, что экзогенное введение производных МДП воспроизводит физиологические и эволюционно закрепленные механизмы модуляции иммунного ответа.

Одной из важнейших составляющих доказанной эффективности и безопасности любого препарата, в том числе иммуномодулятора, является изученность молекулярных механизмов его действия. С этой точки зрения МП представляют собой положительный пример и выгодно отличаются от многих других иммунотропных средств.

Основные иммуномодулирующие эффекты МДП и его аналогов связаны с их способностью взаимодействовать с PRR — представителями суперсемейства NLR [64]. Наиболее известным сенсором МП являются цитозольный протеин NOD2/CARD15. Проникновение МДП и его производных в цитоплазму и связь с доменом LRR этого рецептора ведет к активации нескольких сигнальных путей и активации транскрипционных факторов: ядер-

ного фактора κ B (NF- κ B), AP-1, IRF5, IRF7 и экспрессии генов, важнейших для противоиного ответа цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли (ФНО), ИФН α/β и некоторых других молекул [7, 65]. Синтетические и природные МП, имеющие в структуре олигопептидной цепи остаток мезодиаминопимелиновой кислоты (мезо-ДАПК), взаимодействуют еще и с цитозольными рецепторами NOD1 [66], которые также индуцируют зависимость от NF- κ B и AP-1 транскрипцию генов провоспалительных цитокинов.

Доказано участие и других рецепторно-сигнальных систем в реализации биологических эффектов МДП и его производных, в частности инфламмасом NALP1 и NALP3. Взаимодействие МП с этими системами ведет к активации каспазы-1, конвертирующей неактивные молекулы-предшественники — про-ИЛ-1 β , про-ИЛ-18 и про-ИЛ-33 в биологически зрелые цитокины [67, 68]. Кроме того, обнаружена способность агонистов NOD1 и NOD2 вызывать активацию аутофагии — опосредованного лизосомами разрушения внутриклеточных микробов [69, 70].

Спектр выявленных иммунотропных эффектов МП весьма широк. Эти соединения активируют функцию практически всех популяций иммунокомпетентных клеток, что ведет к стимуляции врожденных и приобретенных звеньев ПИЗ [56, 57, 71, 72].

Некоторые производные МДП внедрены или близки к внедрению в клиническую практику в Российской Федерации. Лекарственный препарат N-ацетилглюкозаминил-МДП (ликопид) с успехом применяется в комплексном лечении и профилактики целого ряда болезней, сопровождающихся вторичной иммунной недостаточностью у взрослых и детей [73, 74].

Не менее интересен в плане биологической активности и широты потенциального терапевтического применения β -гептил-глицозид-МДП (С7МДП), в настоящее время используемый в качестве активного компонента биологически активной добавки к пище глимурид. Наличие у этого гликопептида алифатического агликона в положении С1 остатка N-ацетилмурамовой кислоты существенно увеличивает активность молекулы МДП [75] и при этом придает ей амфифильность — свойство, повышающее биодоступность при пероральном приеме и позволяющее длительное циркулировать в организме и эффективнее проникать через биологические мембраны [76–78]. Эти структурные и физико-химические особенности обуславливают выраженную способность С7МДП стимулировать противовирусный ответ у больных хроническим гепатитом С [79]. Разработка на базе этой клинически апробированной субстанции лекарственного средства создаст условия для включения С7МДП в тактические схемы многих ИБ, в том числе социально-значимых заболеваний.

Завершены клинические испытания у больных с гнойной хирургической инфекцией весьма перспективного препарата полимурамил, состоящего из комбинации МП, которые включают остаток мезо-ДАПК [80]. В связи со способностью этого иммуномодулятора стимулировать зависимые как от NOD2-, так и от NOD1-сигнальные пути [81], *a priori* можно ожидать более выраженную иммунотропную активность и более широкий спектр терапевтического действия, чем у МП, не содержащих мезо-ДАПК. Однако возникают вопросы о возможных побочных эффектах и конечном результате одновременной стимуляции двух сенсорных систем в тех или иных клинических ситуациях.

Основной областью применения МП при ИБ являются состояния, ассоциированные с недостаточностью ПИЗ. Вместе с тем есть потенциал и для использования производных МДП в лечении заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет гиперпродукция провоспалительных веществ. Имеются серьезные основания рассматривать МП как амбивалентные иммуномодуляторы, у которых направленность действия зависит от генетически детерминированной иммунореактивности организма, исходного функционального состояния клеток-мишеней, стадии инфекционного процесса, а также дозы и схемы применения. На моделях *in vivo* доказана способность МДП снижать выраженность острых воспалительных реакций при его введении вместе с различными прологогенными веществами [82]. МДП-глицеролдипальмитат подавлял *in vitro* и *in vivo* экспрессию мРНК NO-синтазы, ФНО и ИЛ-1 β в активированных макрофагах [83]. МП потенцировали выработку важнейших противовоспалительных

тельных цитокинов: трансформирующего β -фактора роста и антагониста рецептора ИЛ-1. На мышинной модели септического шока доказана способность аналога МДП ограничивать воспаление за счет снижения уровня эндогенных флогенных медиаторов [84]. Явные противовоспалительные свойства выявлены у синтетического деривата МДП — DFK1012. Это вещество подавляло продукцию макрофагами ИЛ-6, ФНО и ИЛ-12 p40, индуцированную другими лигандами TLR и NLR [85]. Повторные введения С7МДП мышам стимулировали выработку спленоцитами *ex vivo* как про-, так и противовоспалительных цитокинов [86]. В условиях экспериментального сепсиса, вызванного различными грамположительными и грамотрицательными микробами, этот гликопептид подавлял выработку ФНО и ИЛ-1, достоверно увеличивая выживаемость животных, а при гепатите, индуцированном конканавалином А, снижал выраженность воспалительных изменений в печени [87, 88]. Доказана высокая эффективность МП на моделях гриппа *in vivo* [89], у которых повреждение макроорганизма определяется не только патогенными факторами вируса, но и гиперергическим ответом хозяина, что также подтверждают бифункциональные свойства этих соединений.

Заключение

Отсутствие эффективного контроля над многими ИБ с помощью этиотропных химиопрепаратов определяет актуальность поиска альтернативных подходов, в частности основанных на модуляции противоинфекционного иммунитета. Разработка действенных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может в корне изменить тактические схемы лечения больных с ИБ. В определенных случаях иммуномодуляторы могут быть не только важным дополнением к имеющемуся арсеналу химиотерапевтических средств, но и основным инструментом, обеспечивающим эрадикацию патогена и/или контроль над

инфекционным процессом. Рациональными подходами являются модуляция приобретенного иммунитета, коррекция врожденного иммунитета, а также нормализация количественного и качественного состава кишечной МБ. В каждом из этих направлений в последние годы отмечен существенный прогресс. Многие иммуотропные средства нашли клиническое применение. Среди препаратов, действующих на врожденные звенья иммунного ответа, с позиции детальной изученности клеточных и молекулярных механизмов действия и доказанной клинической эффективности выделяются МП. Целесообразность клинического применения этих иммуномодуляторов при многих заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью ПИЗ, давно не вызывает сомнения. Продемонстрирована принципиальная возможность использования МП и для предотвращения избыточных воспалительных реакций. Однако для выявления четкого круга заболеваний, их стадий и этиопатогенетических особенностей, при которых МП могут реализовывать свой противовоспалительный потенциал, необходимы дополнительные исследования. Кроме того, эта группа иммуномодуляторов представляет интерес в свете перспектив применения в рамках других иммунотерапевтических подходов. Адьювантные свойства МДП и его аналогов могут широко использоваться при терапевтической вакцинации, а данные о том, что опосредованные NLR-сигналы регулируют кишечный гомеостаз, свидетельствуют о перспективах применения МП для коррекции дисбиоза и связанных с ним иммунных расстройств. Какой бы ни была цель иммуномодуляции, залогом ее эффективности является персонализация выбора и схем использования иммуотропных средств. Выявление надежных биомаркеров, отражающих иммунный статус и другие особенности пациента и заболевания, позволит точнее прогнозировать конечный результат применения иммуномодуляторов. Сложность устройства иммунной системы, комплексность и неполная изученность взаимодействий в системе микроб—хозяин не должны прерывать развитие иммуномодулирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press; 2006.
2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.
3. Караулов А.В., Сокурченко С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; 1: 7—13.
4. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Антибактериальная и иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания. Тер арх 1983; 3: 3—9.
5. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.
6. Casadevall A., Pirofski L.-A. The damage-response framework of microbial pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2003; 1: 17—24.
7. Correa R.G., Milutinovic S., Reed J.C. Roles of NOD1 (NLR1) and NOD2 (NLR2) in innate immunity and inflammatory diseases. Biosci Rep 2012; 32: 597—608.
8. Bellanti F., Vendemiale G., Altomare E., Serviddio G. The impact of interferon lambda 3 gene polymorphism on natural course and treatment of hepatitis C. Clin Dev Immunol 2012; 2012: Art 849373. doi: 10.1155/2012/849373.
9. Калюжин О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противоинфекционной защиты в свете иммуногомеостатической роли микробиоты. Эффективная фармакотерапия: Аллергология и иммунология 2013; 2 (27/2013): 12—25.
10. Couturier-Maillard A., Secher T., Rehman A. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. J Clin Invest 2013; 123 (2): 700—711. doi: 10.1172/JCI162236.
11. Biswas A., Petnicki-Ocwieja T., Kobayashi K.S. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. J Mol Med (Berl) 2012; 90 (1): 15—24. doi: 10.1007/s00109-011-0802-y.
12. Hirota S.A., Ng J., Lueng A. The NLRP3 inflammasome plays key role in the regulation of intestinal homeostasis. Inflamm Bowel Dis 2011; 17 (6): 1359—1372. doi:10.1002/ibd.21478.
13. Калюжин О.В. Пробиотики как современные средства укрепления противоинфекционной защиты: миф или реальность? Русс мед журн 2012; 28: 1395—1401.
14. Penders J., Stobberingh E.E., Savelkoul P.H.M., Wolfs P.F.G. The human microbiome as a reservoir of antimicrobial resistance. Front Microbiol 2013; 4: Art 87. doi: 10.3389/fmicb.2013.00087.
15. Tayal V., Kalra B.S. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics — An update. Eur J Pharmacol 2008; 579 (1—3): 1—12. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.10.049.
16. Asselah T., Marcellin P. Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. Liver Int 2013; 33 (Suppl 1): 93—104. doi: 10.1111/liv.12076.
17. Clark V.C., Peter J.A., Nelson D.R. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. Liver Int. 2013; 33 (Suppl 1): 80—84. doi: 10.1111/liv.12061.

18. Donnelly R.P., Dickensheets H., O'Brien T.R. Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Trends Immunol* 2011; 32 (9): 443—450. doi: 10.1016/j.it.2011.07.002.
19. Decker W.K., Safdar A. Cytokine adjuvants for vaccine therapy of neoplastic and infectious disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; 22: 177—187. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.07.001.
20. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2005.
21. Buchwald U.K., Pirofski L. Immune therapy for infectious diseases at the dawn of the 21st century: the past, present and future role of antibody therapy, therapeutic vaccination and biological response modifiers. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 945—968.
22. Casadevall A. Passive antibody therapies: progress and continuing challenges. *Clin Immunol* 1999; 93 (1): 5—15.
23. Saylor C., Dadachova E., Casadevall A. Monoclonal antibody-based therapies for microbial diseases. *Vaccine* 2009; 27(Suppl 6): G38—G46. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.105.
24. Reichert J.M. Marketed therapeutic antibodies compendium. *MAbs* 2012; 4: 413—415.
25. Casadevall A., Pirofski L.-A. A new synthesis for antibody-mediated immunity. *Nat Immunol* 2012; 13 (1): 21—28. doi: 10.1038/ni.2184.
26. Flego M., Ascione A., Cianfriglia M., Vella S. Clinical development of monoclonal antibody based drugs in HIV and HCV diseases. *BMC Medicine* 2013; 11: Art 4. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/4>.
27. Chow S.-K., Casadevall A. Monoclonal antibodies and toxins — a perspective on function and isotype. *Toxins* 2012; 4: 430—454. doi: 10.3390/toxins4060430.
28. Rueckert C., Guzman C.A. Vaccines: from empirical development to rational design. *PLoS Pathog* 2012; 8 (11): Art e1003001. doi: 10.1371/journal.ppat.1003001.
29. Ferraro B., Morrow M.P., Hutnick N.A. et al. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. *Clin Infect Dis* 2011; 53(3): 296—302. doi: 10.1093/cid/cir334.
30. Bagarazzi M.L., Yan J., Morrow M.P. et al. Immunotherapy against HPV16/18 generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses. *Sci Transl Med* 2012; 4 (155): Art 155ra138. doi: 10.1126/scitranslmed.3004414.
31. Robinson J.A. Max Bergmann lecture Protein epitope mimetics in the age of structural vaccinology. *J Pept Sci* 2013; 19: 127—140. doi: 10.1002/psc.2482.
32. Dormitzer P.R., Grandi G., Rappuoli R. Structural vaccinology starts to deliver. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 807—813.
33. Sayers S., Ulysse G., Xiang Z., He Y. Vaxjo: A web-based vaccine adjuvant database and its application for analysis of vaccine adjuvants and their uses in vaccine development. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: Art 831486. doi: 10.1155/2012/831486.
34. Steinhagen F., Kinjo T., Bode C., Klinman D.M. TLR-based immune adjuvants. *Vaccine* 2010; 29: 3341—3355.
35. Chuai X., Chen H., Wang W. et al. Poly(I:C)/Alum mixed adjuvant priming enhances HBV subunit vaccine-induced immunity in mice when combined with recombinant adenoviral-based HBV vaccine boosting. *PLoS ONE* 2013; 8 (1): Art e54126. doi: 10.1371/journal.pone.0054126.
36. Yoo Y.C., Yoshimatsu K., Koike Y. et al. Adjuvant activity of muramyl dipeptide derivatives to enhance immunogenicity of a hantavirus-inactivated vaccine. *Vaccine* 1998; 16 (2—3): 216—24.
37. Ellouz F., Adam A., Ciobaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 59: 1317—1325.
38. Gregory A.E., Titball R., Williamson D. Vaccine delivery using nanoparticles. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: Art 13. doi: 10.3389/fcimb.2013.00013.
39. Kamphuis T., Meijerhof T., Stegmann T. et al. Immunogenicity and protective capacity of a virosomal respiratory syncytial virus vaccine adjuvanted with monophosphoryl lipid A in mice. *PLoS One* 2012; 7 (5): Art e36812. doi: 10.1371/journal.pone.0036812.
40. Stegmann T., Kamphuis T., Meijerhof T. et al. Lipopeptide-adjuvanted respiratory syncytial virus virosomes: A safe and immunogenic non-replicating vaccine formulation. *Vaccine* 2010; 28: 5543—5550. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.041.
41. Shafique M., Wilschut J., de Haan A. Induction of mucosal and systemic immunity against respiratory syncytial virus by inactivated virus supplemented with TLR9 and NOD2 ligands. *Vaccine* 2012; 30: 597—606.
42. Fujikuyama Y., Tokuhara D., Kataoka K. et al. Novel vaccine development strategies for inducing mucosal immunity. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11 (3): 367—379. doi:10.1586/erv.11.196.
43. Zaman M., Chandrudu S., Toth I. Strategies for intranasal delivery of vaccines. *Drug Deliv Transl Res* 2013; 3: 100—109. doi: 10.1007/s13346-012-0085-z.
44. Shafique M., Meijerhof T., Wilschut J., de Haan A. Evaluation of an intranasal virosomal vaccine against respiratory syncytial virus in mice: effect of TLR2 and NOD2 ligands on induction of systemic and mucosal immune responses. *PLoS One* 2013; 8 (4): Art e61287. doi: 10.1371/journal.pone.0061287.
45. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 (7285): 59—65. doi: 10.1038/nature08821.
46. Smith P.M., Garrett W.S. The gut microbiota and mucosal T cells. *Front Microbiol* 2011; 2: Art 111. doi: 10.3389/fmicb.2011.00111
47. Taverniti V., Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr* 2011; 6 (3): 261—274. doi: 10.1007/s12263-011-0218-x.
48. Cong Y., Feng T., Fujihashi K. et al. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (46): 19256—19261. doi:10.1073/pnas.0812681106.
49. Shinkai K., McCalmont T.H., Leslie K.S. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 1—9.
50. Beutler B.A. TLRs and innate immunity. *Blood* 2009; 113: 1399—1407.
51. Gee M.L., Burton M., Grevis-James A. Imaging the action of antimicrobial peptides on living bacterial cells. *Sci Rep* 2013; 3: Art 1557. doi: 10.1038/srep01557.
52. Mangoni M.L. Host-defense peptides: from biology to therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68 (13): 2157—2159.
53. Kang S.J., Kim D.H., Mishig-Ochir T., Lee B.J. Antimicrobial peptides: their physicochemical properties and therapeutic application. *Arch Pharm Res* 2012; 35 (3): 409—413.
54. Scorciapino M.A., Rinaldi A.C. Antimicrobial peptidomimetics: reinterpreting nature to deliver innovative therapeutics. *Front Immunol* 2012; 3: Art 171. doi: 10.3389/fimmu.2012.00171.
55. Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Мурамилдипептиды — иммунотропные лекарственные средства нового поколения. *Венеролог* 2006; 6: 11—15.
56. Калюжин О.В. Производные мурамилдипептида в эксперименте и клинике. *Журн микробиол* 1998; 1: 104—108.
57. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И. Препараты мурамилдипептидового ряда — иммунотропные лекарствен-

- ные средства нового поколения. *Int J Immunorehabilitation* 1997; 6: 27—34.
58. *Половкина В.С., Марков Е.Ю.* Иммуноадьювантные свойства мурамилдипептида. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2012; 1 (83): 149—153.
 59. *Bahr G.M., Chedid L.* Immunological activities of muramyl peptides. *Federat Proc* 1986; 45 (11): 2541—2544.
 60. *Kotani S., Azuma I., Tacada H. et al.* Muramyl dipeptides: prospect for cancer treatment and immunostimulation. In: Klein T., Specter S., Frelman H., Szentivanyi A., eds. *Biological response modifiers in human oncology and immunology*. N.Y.: Plenum; 1983, 117—158.
 61. *Kotani S., Tsujimoto M., Koga T. et al.* Chemical structure and biological activity relationship of bacterial cell walls and muramyl peptides. *Federat Proc* 1986; 45 (11): 2534—2540.
 62. *Ogawa C., Liu Y.-J., Kobayashi K.S.* Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant in immunological disorders and cancer therapy. *Curr Bioact Compd* 2011; 7 (3): 180—197. doi: 10.2174/157340711796817913.
 63. *Adam A., Lederer E.* Muramyl peptides: immunomodulators, sleep factors, and vitamins. In: Stevens D.G., ed. *Medical research reviews*. Vol. 4. N.Y.: Wiley and Sons; 1984, 111—152.
 64. *Windheim M., Lang C., Peggie M. et al.* Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide. *Biochem J* 2007; 404 (Pt 2): 179—190. doi: 10.1042/BJ20061704.
 65. *Chang Foreman H.-C., Van Scoy S., Cheng T.-F., Reich N.C.* Activation of interferon regulatory factor 5 by site specific phosphorylation. *PLoS ONE* 2012; 7 (3): Art e33098. doi:10.1371/journal.pone.0033098.
 66. *Girardin S.E., Boneca I.G., Carneiro L.A. et al.* Nod1 detects a unique muropeptide from Gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 2003; 300 (5625): 1584—1587.
 67. *Fitzgerald K.A.* NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation. *Eur J Immunol* 2010; 40 (3): 595—598. doi: 10.1002/eji.201040331.
 68. *Hsu L.-C., Ali S.R., McGillivray S. et al.* A NOD2—NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to Bacillus anthracis infection and muramyl dipeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (22): 7803—7808.
 69. *Cooney R., Baker J., Brain O. et al.* NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010; 16: 90—97.
 70. *Travassos L.H., Carneiro L.A., Ramjeet M. et al.* NOD1 and NOD2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol* 2010; 11: 55—62.
 71. *Калюжин О.В.* Иммуномодулирующая активность гликозидных производных N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамина. *Вестн нов мед технол* 2003; 1—2: 28—32.
 72. *Караулов А.В., Калюжин О.В., Земляков А.Е.* Биологическая активность гликозидных производных N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамина. *Росс биотер журн* 2002; 1: 14—24.
 73. *Андропова Т.М., Пинегин Б.В., Козлов И.Г.* Липолипид (ГМДП) — современные представления. 5-е изд., доп. и перераб. М.; 2009.
 74. *Иванов В.Т., Андропова Т.М., Несмеянов В.А. и др.* Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамил дипептида (липолида). *Клин мед* 1997; 3: 11—15.
 75. *Земляков А.Е., Цикалов В.В., Калюжин О.В. и др.* Гликозиды N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамина. Влияние конфигурации гликозидного центра и природы агликона на биологическую активность. *Биоорган хим* 2003; 3: 316—322.
 76. *Калюжин О.В., Фукс Б.Б.* Влияние гидро-липофильного баланса производных мурамилдипептида на их взаимодействие с биомембранами и включение в клетки. *Бюл экспер биол мед* 1996; 12: 658—661.
 77. *Калюжин О.В., Фукс Б.Б., Бовин Н.В. и др.* Иммуномодулирующая активность новых производных мурамилдипептида in vitro. *Бюл экспер биол мед* 1994; 5: 510—513.
 78. *Kalyuzhin O.V., Zemlyakov A.E., Fuchs V.V.* Distinctive immunomodulating properties and interactivity with model membranes and cells of two homologous muramyl dipeptide derivatives. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18 (11): 651—659.
 79. *Турьянов М.Х., Калюжин О.В., Нелюбов М.В. и др.* Комплексная противовирусная терапия гепатита С. Учебно-методическая разработка. М.: РМАПО; 2004.
 80. *Пащенко М.В., Будихина А.С., Голубева Н.М.* Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора полимурамил при гнойной инфекции. *Иммунология* 2012; 4: 199—203.
 81. *Пащенко М.В., Попилюк С.Ф., Алхазова Б.И. и др.* Влияние муропептидов, содержащих остаток мезодиаминопимелиновой кислоты, на макрофаги и дендритные клетки человека. *Цитокины и воспаление* 2012; 1: 33—41.
 82. *Zidek Z., Masek K., Sedivy F.* Anti-inflammatory effects of muramyl dipeptide in experimental models of acute inflammation. *Agents Actions* 1984; 14: 72—75.
 83. *Zunic M., Bahr G.M., Mudde G.C. et al.* MDP(Lysyl)GDP, a nontoxic muramyl dipeptide derivative, inhibits cytokine production by activated macrophages and protects mice from phorbol ester- and oxazolone-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1998; 111 (1): 77—82.
 84. *Wardowska A., Dzierzbicka K., Szaryńska M. et al.* Analogues of muramyl dipeptide (MDP) and tuftsin limit infection and inflammation in murine model of sepsis. *Vaccine* 2009; 27 (3): 369—374. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.017.
 85. *Lee K.-H., Liu Y.-J., Biswas A. et al.* A novel aminosaccharide compound blocks immune responses by Toll-like receptors and nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat proteins. *J Biol Chem* 2011; 286 (7): 5727—5735.
 86. *Михайлова Л.П., Макарова О.В., Калюжин О.В. и др.* Влияние глимуриды на продукцию цитокинов спленоцитами мышей C57BL/6 и BALB/c. *Иммунология* 2004; 3: 152—154.
 87. *Понежева Ж.Б., Обернихин С.С., Данилова И.Г., Калюжин О.В.* Динамика морфологических и иммунологических проявлений Кон А-индуцированного гепатита у мышей Balb/c при профилактическом и лечебном введении глимуриды. *Вестн урал мед академ науки* 2010; 2 (30): 108—109.
 88. *Понежева Ж.Б., Обернихин С.С., Калюжин О.В., Караулов А.В.* Влияние β -гептилгликозида мурамилдипептида на альтеративные изменения печени и пролиферацию спленоцитов и тимоцитов мышей с гепатитом, индуцированным конканавалином А. *Рос иммунол журн* 2010; 3: 243—247.
 89. *Coulombe F., Fiola S., Akira S. et al.* Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One* 2012; 7 (5): Art e36734. doi: 10.1371/journal.pone.0036734.

Поступила 23.07.2013