

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЧЕРЕЗ РЕЦЕПТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

И.Г. Козлов, Т.М. Андропова

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова,
Москва, Россия

В обзоре литературы представлены современные данные о механизмах активации врожденного и приобретенного иммунитета, специфичности рецепторов врожденной иммунной системы и механизмах действия иммуностропных препаратов, содержащих в своем составе различные патоген-ассоциированные молекулярные образы (PAMP, pathogen-associated molecular patterns). Предложена принципиально новая классификация иммуномодуляторов микробного происхождения.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, TLR, NLR, PAMP, иммуномодуляторы микробного происхождения, минимальные биологически активный фрагмент (МБАФ), глюкозаминмурамилдипептид (ГМДП).

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.Г. Козлов
Кафедра фармакологии Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И. Пирогова
117997 Москва, Островитянова, 1
E-mail: immunopharmacology@yandex.ru

УДК 615:612.017.1

В 1893 году американский хирург Вильям Колей (William Coley) впервые использовал в медицинской практике неочищенный экстракт лизированных бактерий, получивший впоследствии название «Колей-токсина». С помощью данного препарата Колей провел курс терапии 894 пациентам с подтвержденным диагнозом «карцинома» или «саркома» и добился 45% увеличения пятилетней выживаемости больных по сравнению с традиционными для того времени способами лечения.

Учитывая достигнутый Вильямом Колейем успех, не приходится удивляться, что в течение следующего столетия предпринимались многочисленные исследования, направленные на разработку новых бактериальных экстрактов или лизатов, расширение спектра их клинического применения, изучение механизмов действия как самих комплексных препаратов, так и отдельных компонентов, входящих в их состав (табл. 1).

В результате этих исследований к настоящему времени появилось несколько десятков препаратов данного типа, которые нашли широкое применение в различных областях современной медицины. Уже в самом начале изучения влияния бактериальных экстрактов и лизатов на организм пациентов было обнаружено, что их клинический эффект реализуется через воздействие на иммунную систему. В связи с этим они были отнесены к группе иммуностропных препаратов; в современной классификации занимают в отдельную подгруппу: «Имуномодуляторы микробного происхождения» (ИМП).

Несмотря на очевидный прогресс в разработке все новых ИМП и накоплении успешного опыта использования их в клинике, до последнего времени оставалось много вопросов о конкретных молекулярных и клеточных механизмах действия этих препаратов. Среди наиболее точно установленных фактов следует выделить следующие.

Таблица 1

Классификация иммуномодуляторов микробного происхождения по составу

- ◆ Лизаты микроорганизмов
 - Полипатогенные (Бронхо-мунал, Имудон, ИРС-19, Паспат)
 - Монопатогенные (Рузам, Постеризан)
- ◆ Частично очищенные компоненты
 - Липополисахариды (Продигиозан, Пирогенал, Лентинан)
 - Пептидогликаны (Рибомунил, Иммуномакс)
 - Рибосомы (Рибомунил)
 - Нуклеиновые кислоты (Нуклеинат натрия, Ридостин)
- ◆ Минимальные биологически активные фрагменты
 - Глюкозаминмурамилдипептид, ГМДП (Ликопид)
 - CpG олигонуклеотиды (Промун, Актилон, Вакс-иммун)

- ИМП влияют на иммунную систему иначе, чем вакцины. Как известно, основной целью вакцинации является активация адаптивного иммунного ответа с образованием антигенспецифических в отношении определенного патогена клонов Т- и В-лимфоцитов, а также Т-клеток памяти. В случае ИМП развитие устойчивого антигенспецифического Т- и В-клеточного иммунного ответа в отношении компонентов препаратов не является лидирующим механизмом их действия.
 - Факты, демонстрирующие усиление под влиянием ИМП активности Т-эффекторов (противоопухолевый и противовирусный иммунный ответ) и В-клеток (возрастание продукции IgA) по временным и количественным параметрам, скорее свидетельствуют об активации уже имеющихся зрелых антигенспецифических лимфоцитов, чем о формировании новых клонов, специализированных в отношении входящих в состав ИМП компонентов.
 - Эмпирически подобранный в клинике режим дозирования ИМП (как правило, длительное введение в течение нескольких дней/недель) не соответствует схемам вакцинации и оптимальным условиям формирования адаптивного иммунного ответа.
 - Основной мишенью для ИМП в иммунной системе являются клетки врожденной иммунной системы: мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, В-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, эпителиальные и дендритные клетки. Под действием ИМП происходит быстрая активация этих клеток, которая наиболее часто проявляется в виде двух феноменов: возрастание их эффекторного потенциала и увеличение продукции цитокинов.
- Переломным моментом в поиске ответа на вопрос о механизмах действия ИМП можно считать стремитель-

ное нарастание результатов широкомасштабных исследований, посвященных ключевым молекулярным механизмам функционирования системы врожденного иммунитета. Значительное количество накопленного к настоящему времени фактического материала, к сожалению, не позволяет в рамках данного обзора подробно рассмотреть все тонкости «работы» системы врожденного иммунитета. В связи с этим мы остановимся только на нескольких основных рецепторах, связывающих воедино все компоненты системы и координирующих ее деятельность.

Итак, в отличие от адаптивной иммунной системы, тонко настраиваемой на каждый проникающий в организм антиген, система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высококонсервативных структурах микроорганизмов. Эти структуры получили название «патоген-ассоциированные молекулярные образы», или PAMP (patogen-associated molecular patterns), а соответствующие им рецепторы врожденной иммунной системы – «образраспознающих рецепторов», или PRR (pattern-recognition receptors) [9].

Наиболее известными PAMP являются бактериальный липополисахарид (грам-отрицательные бактерии), липотейхоевые кислоты (грам-положительные бактерии), пептидогликан (грам-отрицательные и грамположительные бактерии), маннаны, бактериальная ДНК, двуспиральная РНК (вирусы) и глюканы (грибы).

Несмотря на значительные химические различия этих веществ, все PAMP имеют общие свойства.

- PAMP синтезируются только микроорганизмами; в клетках макроорганизма их синтез не происходит. В связи с этим распознавание PAMP каким-либо из PRR является сигналом о наличии в организме хозяина инфекции.

Таблица 2

Классификация и специфичность рецепторов врожденной иммунной системы

<i>Тип PRR</i>	<i>PRR</i>	<i>Лиганды</i>	<i>Тип патогена</i>
Эндоцитозные	Маннозные	Углеводы и гликопротеиды с высоким содержанием маннозы (маннаны)	грам-[+], грам-[-], грибы
	Скавенджер	ЛПС, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты	грам-[+], грам-[~],
Сигнальные	TLR-1	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	грам-[+], грам-[—],
	TLR-2	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуронозные кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные ЛПС, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы ЦМВ, зимозан	грам-[+] грам-[-], грибы, вирусы
	TLR-3	Двунитчатая РНК	вирусы
	TLR-4	ЛПС грам-отрицательных бактерий, HSP60, полимерные маннуронозные кислоты, флаволипиды, тейхуронозные кислоты, пневмолизин, оболочечный белок RSV	грам-[+], грам-[-], вирусы
	TLR-5	Флагеллин	грам-[+]
	TLR-6	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	грам-[+], грибы
	TLR-7	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	вирусы
	TLR-8	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	вирусы
	TLR-9	Неметилированная CpG ДНК	грам-[+], грам-[~]
	TLR-10	Неизвестны	
	TLR-11	Уропатогенные бактерии	
NOD1	Пептидогликаны (GM-Tri)	грам-[+]	
NOD2	Пептидогликаны (ГМДП)	грам-[-]	

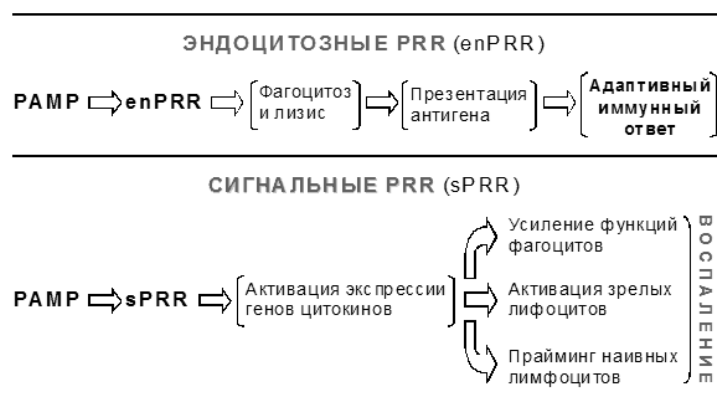


Рис. 1. Реализация адаптивного и врожденного иммунного ответа через эндоцитозные и сигнальные PRR.

• PAMP являются наиболее общими в мире микроорганизмов структурами, характерными для больших групп (целых классов) патогенов. Например, ЛПС входит в состав клеточной стенки всех грам-отрицательных бактерий и его распознавание сигнализирует о любой грамотрицательной инфекции.

• Структуры в составе PAMP, распознаваемые PRR (а значит и врожденной иммунной системой), являются важными для выживания и патогенности микроорганизмов. В соответствии с этим PAMP имеют наиболее низкую скорость структурных изменений в процессе эволюции микроорганизмов. Если же изменения в PAMP все-таки происходят, то наиболее часто это сопровождается утратой агрессивности патогена по отношению к организму хозяина.

Рецепторы, распознающие PAMP, по структурным характеристикам относятся к нескольким классам белковых молекул.

По функции PRR можно разделить на две группы: эндоцитозные и сигнальные (табл. 2).

Эндоцитозные PRR (маннозные рецепторы и рецепторы-мусорщики) экспрессированы на поверхности профессиональных антиген-представляющих клеток (фагоцитов). После распознавания соответствующего PAMP они опосредуют поглощение и доставку к лизосомам патогена, где впоследствии происходит его разрушение с образованием антигенных детерминант, которые в комплексе с молекулами ГКГС класса II представляются клеткам адаптивной иммунной системы и запускают классический иммунный ответ [2]. Очевидно, именно через эндоцитозные PRR преимущественно реализуется ответ на антигены вакцин (рис. 1).

Среди сигнальных рецепторов центральное место занимают так называемые Toll-like (TLR) и NOD рецепторы [13–16]. У человека семейство TLR в настоящее время насчитывает 11 членов, 10 из которых распознают практически все известные PAMP грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, вирусов и грибов. Кроме того, среди лигандов TLR могут быть отдельные синтетические вещества.

Из четырех белков NOD-семейства NOD1 и NOD2 относятся к PRR. В качестве PAMP для этих PRR вы-

ступают различные фрагменты пептидогликана – основного компонента клеточной стенки всех бактерий. NOD1 распознает диаминопимелат-содержащий мурал-трипептид (GM-TriDap), а NOD2 – минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) [10, 11].

TLR-7, -8, -9 и оба NOD рецептора локализованы цитоплазматически. Подобная локализация и специфичность этих PRR свидетельствуют о существовании у клеток системы «оповещения о несанкционированном прорыве» любого бактериального патогена внутрь клетки или «побега» его из фаголизосомы.

В отличие от эндоцитозных, конечным результатом взаимодействия сигнальных PRR с PAMP является индукция экспрессии большого количества генов и, в частности, генов провоспалительных цитокинов, которая опосредуется через активацию транскрипционного фактора NF-κB [13]. Сигнал с TLR и NOD рецепторов инициирует синтез ИЛ-1, -2, -6, -8, -12, фактора некроза опухолей альфа, интерферона гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Помимо цитокинов, мишенями для NF-κB служат гены молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (NO-синтазы и циклооксигеназы, молекул ГКГС и т. д.).

На уровне организма активация синтеза и секреции перечисленных молекул приводит к развитию воспалительной реакции с подключением всех имеющихся систем защиты от патогенов. На клеточном уровне эффект реализуется в трех направлениях. Во-первых, происходит активация самих фагоцитов и значительное усиление их эффекторного потенциала (фагоцитоз, переваривающая активность, продукция активных форм кислорода). Во-вторых, уже имеющиеся антигенспецифические клетки адаптивного иммунитета переходят в активированное состояние и усиливают свои эффекторные функции. В частности, зрелые В-лимфоциты увеличивают продукцию Ig и становятся более чувствительными к антигенной стимуляции, а Т-эффекторы наращивают киллерные функции. И, в-третьих, происходит активация (прайминг) наивных лимфоцитов и подготовка их к началу адаптивного иммунного ответа.

Таблица 3

Экстраполяция PAMP–PRR взаимодействия на имеющиеся ИМП

Препарат	Состав		PRR
	Группа	Представитель	
А	Грам-[-]	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria subflava</i>	TLR-1 (?) TLR-2 TLR-4 TLR-9 NOD 1-2
	Грам-[+]	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>Streptococcus group G</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (тип I-III, V, VIII, XII) <i>Streptococcus pyogenes</i>	TLR-2 TLR-4 TLR-6 (?) TLR-9 NOD 1-2
В	Грам-[-]	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella ozaenae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	TLR-2 TLR-4 TLR-9 NOD 1-2
	Грам-[+]	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	TLR-2 TLR-4 TLR-6 (?) TLR-9, NOD 1-2

Примечание: В препарате А находится лизат 18 патогенов, а в препарате В – 8 патогенов. Все они распознаются только 5 PRR (главную роль в распознавании играют TLR-2, -4, -9 и NOD 1-2).

Для реализации эффекта с сигнальных PRR не требуется пролиферации клеток и формирования антиген-специфического клона (необходимых при адаптивном иммунном ответе), в связи с этим эффекторные реакции после распознавания данными рецепторами PAMP наступают немедленно. Этот факт объясняет высокую скорость врожденных иммунных реакций.

В заключение этой части обзора следует отметить, что исследования в области молекулярной биологии системы врожденного иммунитета еще далеки от завершения. Остается множество вопросов как по составу PAMP, так и по спектру PRR, системам передачи сигнала, взаимодействию врожденного и адаптивного иммунитета.

Однако на основании уже имеющихся данных можно с уверенностью утверждать, что **ИМП – это комплексные PAMP-содержащие препараты, оказывающие влияние на врожденную иммунную систему преимущественно через сигнальные PRR.** Это один из главных положительных с точки зрения практики выводов из проведенных фундаментальных исследований.

Вместе с тем экстраполяция представленных выше данных о взаимодействии в системе PAMP–PRR на имеющиеся ИМП позволяет сделать и неутешительный вывод: большинство используемых в практике препаратов не оптимизированы по составу.

Для примера проанализируем два широко известных ИМП (табл. 3). В состав обоих препаратов входит значительное количество компонентов, которые, по мнению разработчиков, должны усилить и оптимизировать их действие. На самом деле, исходя из современной концепции, многие из составляющих данных ИМП распознаются одним и тем же набором TLR и, как след-

ствие, вызывают идентичный ответ клетки. Иначе говоря, приведенные в пример препараты страдают явной избыточностью (как известно, каждый лишний компонент повышает стоимость препарата и создает дополнительный риск развития побочных эффектов).

Исходя из специфичности известных к настоящему времени сигнальных PRR, помимо «работающих», в ряде ИМП можно обнаружить компоненты, которые не соответствуют характеристикам PAMP и для которых до сих пор не идентифицированы рецепторы.

Все это свидетельствует о том, что, несмотря на долгую успешную практику клинического использования, в области ИМП назрела необходимость изменений. И такие изменения уже идут полным ходом!

Какова же перспектива в развитии ИМП нового поколения? Казалось бы, она очевидна. Зная специфичность PRR и используя возможности современной препаративной биохимии, достаточно просто получить высокоочищенные PAMP и заменить ими имеющиеся препараты. По такому пути уже прошли очень многие области фармакологии.

Однако проведенные экспериментальные исследования и имеющийся клинический опыт свидетельствуют о невозможности подобного решения вопроса. Это связано с тем, что многие PAMP являются высокомолекулярными (и даже в ряде случаев надмолекулярными) веществами, имеющими в своем составе помимо последовательностей, распознаваемых PRR, большое количество других активных группировок. На практике это проявляется в виде серьезных побочных эффектов и токсичности. Хорошей иллюстрацией вышесказанного может служить ЛПС. Сегодня уже точно доказано, что этот PAMP является важнейшим этиопатогенетическим фактором так называемого «грам-отрицательного сеп-

Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета

тического шока» и его введение в организм в высоких дозах приводит к гибели животных. Лекарственные препараты, созданные на основе ЛПС и до недавнего времени использовавшиеся в клинике (Пирогенал, Продигиозан), также характеризуются выраженным пирогенным действием и частыми побочными эффектами преимущественно токсического характера. Аналогичная картина наблюдается у животных при введении смеси двух очищенных грам-положительных РАРМ патогенных штаммов бактерий: протеингликана и липотейхоновых кислот (грам-положительный септический шок) [12]. В связи с этим даже высокоочищенные РАРМ, как и лизаты не пригодны для парентерального применения.

Идеологическим решением проблемы оптимизации ИМП стало выявление в структуре РАРМ минимальных биологически активных фрагментов (МБАФ) и получение на их основе лекарственных препаратов. Вторым возможным решением является подбор химических агонистов PRR. Работы в этой области только начинаются. Несмотря на это, уже имеются несколько успешных разработок (табл. 4), и в частности, ГМДП (NOD2 рецептор), GM-TriDap (NOD1), монофосфорил липид А (TLR-4), метилированные CpG олигодезоксинуклеотиды (TLR-9), имиквимод и изатарибин (химические агонисты TLR-7 и -8) [6–8].

Таблица 4

Известные МБАФ, химические агонисты и их рецепторы

Тип препарата	РАРМ	PRR
МБАФ (пептидогликан)	ГМДП	NOD2
МБАФ (пептидогликан)	GM-TriDap	NOD1
МБАФ (липополисахарид)	MPL	TLR-4
МБАФ (бактериальная ДНК)	CpG	TLR-9
Химические агонисты	CRX-675, E5564, Ribi529	TLR-4
Химический агонист	имиквимод	TLR-7 и -8
Химический агонист	изатарибин	TLR-7 и -8

Наиболее демонстративным примером, подтверждающим правильность выбранной идеологии, может служить ГМДП. Этот МБАФ не только исследуется уже более 20 лет, но и применяется в клинике на протяжении последнего десятилетия (препарат Ликопид).

По структуре ГМДП представляет собой дипептид (N-аланин-O-изоглютамин), соединенный с двумя сахарными остатками (N-ацетилглюкозамин-14-ацетилмураил). ГМДП является минимальным биологически активным компонентом пептидогликанов, входящих в состав клеточной стенки всех бактерий [1, 4].

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что рецептором для ГМДП является PRR NOD2. Взаимодействия ГМДП–NOD2 абсолютно специфично: любые изменения в структуре ГМДП приводят к отсутствию связывания с рецептором. Это доказывает, что ГМДП является истинным МБАФ для NOD2 рецептора. Результатом взаимодействия лиганд–рецептор является активация NF-κB, что, в свою очередь, свидетельствует о сохранении у ГМДП биологической активности, характерной для пептидогликана (истинный агонист).

В отличие от препаратов, содержащих пептидогликан, ГМДП пригоден для парентерального и энтерального введения. Тяжелых побочных эффектов – даже при очень высоких дозах (в десятки раз превышающих терапевтические) – выявлено не было. Пирогенная реакция умеренная. Интересной деталью фармакокинетики ГМДП является почти полный метаболизм препарата в организме. Это, с одной стороны, исключает нефротоксичность препарата, а, с другой, еще раз подтверждает его принадлежность к МБАФ.

В экспериментальных исследованиях показано, что ГМДП является сильным активатором врожденной и адаптивной иммунной системы.

Эти результаты подтверждены многочисленными клиническими испытаниями, проведенными более чем на 1000 пациентах с различными хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Хороший клинический эффект ГМДП у пациентов с бронхиальной астмой (иммуоагрессия по Th2 типу) и псориазом (иммуоагрессия по Th1 типу) свидетельствуют о способности препарата восстанавливать нарушенный Т-хелперный баланс.

Таблица 5

Классификация иммуотропных препаратов, распознаваемых рецепторами врожденной иммунной системы

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	
АГОНИСТЫ СИГНАЛЬНЫХ PRR	АГОНИСТЫ ЭНДОЦИТОЗНЫХ PRR
Механизм действия: преимущественная стимуляция продукции провоспалительных цитокинов и антигенспецифическая активация иммунитета	Механизм действия: преимущественная стимуляция антигенспецифического адаптивного иммунного ответа на компоненты препарата
Представители: • Паттерн-содержащие препараты I поколения – лизаты патогенов II поколения – паттерны III поколения – МБАФ • Химические агонисты • Индукторы интерферона	Представители: • Вакцины I, II и III поколения

Очень похожие литературные данные можно обнаружить и для других МБАФ и химических агонистов PRR, которые в настоящее время проходят I–III фазы клинических испытаний [3].

Завершая данный обзор, необходимо отметить, что полученные в результате фундаментальных исследова-

ний данные о рецепторах и лигандах врожденной иммунной системы создают предпосылки для пересмотра и уточнения одного из разделов классификации иммунотропных препаратов. Базируясь на механизмах распознавания патогенов врожденной иммунной системой, можно предложить следующий вариант (табл. 5).

Литература

1. Андронова Т.М., Дозморов И.М., Мустафаев М.И. и др. «Синтетические иммуномодуляторы» (М.: Наука) 1991.
2. Ахматова Н.К., Кислевский М.В. «Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоиnфекционный» (М.: Практическая медицина) 2008.
3. Козлов И.Г., Тимаков М.А. «Иммуноотерапия: вчера, сегодня, завтра.» *Педиатрия* **88(4)**: 143–146, 2009.
4. Несмеянов В.А. «Глюкозаминилмурамоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности.» *Int J Immunorehabilitation* **1(10)**: 19–29, 1998.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммуноотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2 (№ 1)**: 39–45, 2001.
6. Chu R.S., Targoni O.S., Krieg A.M., Lehmann P.V., Harding C. V. “CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity.” *J Exp Med* **186(10)**: 1623–1631, 1997.
7. Elson C.O. “Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn’s disease.” *N Engl J Med* **346(8)**: 614–616, 2002.
8. Flak T.A., Heiss L.N., Engle J.T., Goldman W.E. “Synergistic epithelial responses to endotoxin and a naturally occurring muramyl peptide.” *Infec Immun* **68(3)**: 1235–1242, 2000.
9. Girardin S.E., Philpott D.J., Lemaître B. “Sensing microbes by diverse hosts. Workshop on Pattern Recognition Proteins and Receptors.” *EMBO Reports* **4(10)**: 932–936, 2003.
10. Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M., Blanot D., Boneca I.G. et al. “Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2.” *J Biol Chem* **278(43)**: 41702–41708, 2003.
11. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A., Gutierrez O., Pons F. et al. “Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn’s disease.” *J Biol Chem* **278(8)**: 5509–5512, 2003.
12. Kengatharan K.M., Kimpe S., Robson C., Foster S.J., Thiernemann C. “Mechanism of gram-positive shock: identification of peptidoglycan and lipoteichoic acid moieties essential in the induction of nitric oxide synthase, shock, and multiple organ failure.” *J Exp Med* **188(2)**: 305–315, 1998.
13. Ogura Y., Inohara N., Benito A., Chen F.F., Yamaokai S., Nunez G. “Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-κB.” *J Biol Chem* **276(7)**: 4812–4818, 2001.
14. Sabroe I., Read R.C., Whyte M.K.B., Dockrell D.H., Vogel S.N., Dower S.K. “Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain.” *J Immunol* **1630–1635**, 2003.
15. Vasselon T, Detmers P.A. “Toll receptors: a central element in innate immune responses.” *Infec Immun* **70(3)**: 1033–1041, 2002.
16. Wright S.D. “Toll, a new piece in the puzzle of innate immunity.” *J Exp Med* **189(4)**: 605–609, 1999.

Effect of medicines via innate immunity receptors

I.G. Kozlov, T.M. Andronova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

M.M. Shemyakin – Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

This review focuses on recent findings about the mechanisms of activation of innate and adaptive immunity, the specificity of the receptors of innate immune system and the mechanisms of action of medicines containing various pathogen-associated molecular patterns (PAMP). A basically new classification of immunomodulators of microbial origin is discussed.

Key words: innate immunity, TLR, NLR, PAMP, immune medicine of microbial origin, minimum biologically active fragments (MBAF), glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP).