

Горячие точки иммунологии

© Хаитов Р.М., 2020

Хаитов Р.М.

Иммуномодуляторы: мифы и реальность

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

Резюме

В обзоре рассматриваются средства, предназначенные для избирательного воздействия на различные звенья иммунной системы с целью профилактики и лечения инфекционных и ряда неинфекционных заболеваний, с учетом современных требований доказательной медицины к лекарственным препаратам. Приведены примеры создания, разработки, производства и внедрения в практику современных иммуностимулирующих лекарственных препаратов. Обсуждаются перспективные стратегии создания и применения иммуностимулирующих лекарственных препаратов, активирующих врожденный и адаптивный иммунитет, в медицинской практике.

Ключевые слова: иммунофармакология; иммуномодуляторы; иммуностимуляторы; активаторы иммунитов; гликопептид; врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет

Статья поступила: 12.02.2020. Принята к печати: 19.03.2020.

Для цитирования: Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. Иммунология. 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Khaitov R.M.

Immunomodulators: myths and reality

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

Abstract

Medicines and substances intended for selective action on various parts of the immune system in order to prevent and treat infectious and some non-infectious diseases are considered. Special attention is placed to up-to-date requirements of evidence-based medicine. Examples of creation, development, production and implementation of modern immunotropic medicines are given. Promising strategies of applying technologies for creating and using immunotropic drugs that activate innate and adaptive immunity in medical practice are discussed.

Keywords: immunopharmacology; immunomodulators; immunostimulators; immunocyte activators; glycopeptide, innate immunity; adaptive immunity

Received: 12.02.2020. Accepted: 19.03.2020.

For citation: Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. Immunologiya. 2020; 41 (2): 101–6. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

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

Иммуномодуляторы в целом – это различные биологически активные вещества (субстанции), влияющие на иммунитет, как минимум, двояко: усиливают (повышают) функции иммунной системы (иммуностимуляторы) или подавляют (понижают) иммунный ответ (иммунодепрессанты). Существует также точка зрения,

согласно которой иммуномодуляторы – это средства, которые приводят патологически измененный иммунный ответ в физиологическую норму.

На российском рынке (и в странах ближнего зарубежья) представлены и продаются около сотни субстанций под общим наименованием «иммуномодулятор».

Итак, по порядку. Начнем с иммунодепрессантов, так как среди этой категории препаратов царит иммунофармакологический порядок. Первое поколение иммунодепрессантов отличалось весьма высокой токсичностью и слабо выраженным избирательным действием на иммунную систему, в частности на клеточно-опосредованный иммунный ответ. К таким лекарственным препаратам относятся азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат, имуран, циклофосфамид, кортизон и др. Таким образом, эта группа препаратов представлена цитостатиками, кортикостероидами, а также сюда относятся антилимфоцитарные антитела и др. Следующие поколения иммунодепрессантов произвели революцию в области трансплантации клеток, тканей и органов. Современная трансплантология началась с применения циклоспорина, селективно действующего на Т-лимфоциты (преимущественно CD4⁺) и ингибирующего, соответственно, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН- γ . Стали использоваться препараты моноклональных антител.

Эпоха иммуностимуляторов началась с получением адъювантов. Прежде всего это полный и неполный адъюванты Фрейнда. Они применяются при иммунизации животных различными антигенами (особенно слабоиммуногенными) для индукции существенных или максимально больших (для производственных целей) количеств антител. Гидроксид алюминия и фосфат алюминия содержатся во многих вакцинах для повышения иммуногенности вакцинных препаратов и, соответственно, усиления эффекта вакцинации. Как правило, они являются составной частью исходно слабоиммуногенных вакцинных средств. Надо сказать, что указанные адъюванты, хотя и широко применяются в производстве вакцин, в целом слабоваты. Поэтому ряд вакцин недостаточно иммуногенен, кроме того, не удастся создать вакцины против многих так называемых непобежденных инфекций.

В этой связи следует упомянуть о группе карбоцепных полиэлектролитов-иммуностимуляторов, которые усиливают иммунный ответ при иммунизации даже очень слабыми антигенами (низко- или неиммуногенными) и обеспечивают обход генетического контроля иммунного ответа – фенотипическую коррекцию слабого иммунного реагирования, обусловленного генами иммунного ответа [1–4].

Р.В. Петров и Р.М. Хаитов создали, разработали и осуществили производство и внедрение в практику нового принципа конструирования вакцин. В результате были созданы вакцины совершенно нового типа (вакцины нового поколения) – молекулярные наноконструкции, представляющие собой высокоочищенные или синтетические (рекомбинантные, полученные химическими методами пептиды и др.) антигены инфекционных агентов, химически связанные с активатором иммунцитов [1, 5–7]. Следует подчеркнуть, что суть этого подхода состоит в химическом конъюгировании (например, через ковалентные связи) антигенов вирусов и бактерий с молекулой, активирующей врожденный и адаптивный (приобретенный) иммунитет.

Разработка вышеупомянутого принципа создания конъюгированных вакцинных макромолекул, теоретически обоснованного и экспериментально подтвержденного, в итоге многолетней работы привела к получению нового семейства гриппозных вакцин под общим названием Гриппол® [8, 9]. Вакцины семейства Гриппол® были включены в перечень вакцин для обязательной вакцинопрофилактики, в Национальный календарь профилактических прививок. Авторы работы «Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины» удостоены Государственной премии Российской Федерации по науке и технике за 2001 г.

Переходим к иммуностимуляторам, которые предлагаются, продаются и распространяются у нас в стране так широко, как нигде в мире. Часто их называют иммуномодуляторами. К ним должны относиться биологически активные вещества, модулирующие, то есть изменяющие иммунный ответ в нужном направлении. Следовательно, если у данного организма наблюдается иммунное расстройство с угнетением какого-либо звена иммунной системы, иммуномодулирующее средство должно усилить (активировать) его до уровня физиологической нормы. Напротив, в случае патологического повышения показателей иммунного статуса иммуномодулирующее средство должно избирательно понижать (подавлять) это звено иммунной системы до физиологической нормы (например, при аутоиммунных заболеваниях). Хотя в арсенале иммунофармакологии есть препараты, избирательно действующие на различные звенья иммунной системы [10], которые по определению являются иммуномодуляторами, идеального иммуномодулирующего лекарственного препарата, одновременно действующего на различные патологически измененные структуры и восстанавливающего их до нормы, пока нет. В будущем, возможно, удастся создать такие универсальные молекулярные комплексы (би- или поливалентные), исключительно селективно действующие на главную иммунорегуляторную клетку («дирижер иммунологического оркестра») [11].

Мне часто задают вопросы в контексте уже рассмотренных выше иммуномодуляторов, причем не только на научных и клинических конференциях и других форумах. Очень часто спрашивают об этой группе препаратов журналисты, работники телевидения и радио, когда берут у меня интервью. Даже когда я пишу статьи о проблемах и успехах иммунологии в газеты и научно-популярные журналы, редакторы нередко задают вопрос «Что такое иммуномодуляторы и насколько важно и правильно их применять?». Поэтому, несмотря на то что настоящая статья написана для научно-практического журнала, я позволю себе немного отойти от строгого научного стиля и попытаюсь ответить на этот вопрос шире и в любимом мною научно-популярном жанре.

В последние годы я, как правило, отвечаю, что настало время спасать медицину и людей от так называемых иммуномодуляторов. Почему? Потому что под

этим названием, как уже упоминалось, предлагается и продается громадное количество различных субстанций и средств, которые в лучшем случае никак не влияют на иммунную систему и организм в целом, в худшем – оказывают вредное воздействие, например, могут индуцировать аллергические процессы, аутоиммунные и другие заболевания.

У нас в стране зарегистрированы десятки лекарственных препаратов, которые, согласно инструкции по применению, являются иммуномодуляторами (иммуностимуляторами), то есть средствами, укрепляющими иммунитет, иммунную систему. Многие из них не соответствуют требованиям доказательной медицины, предъявляемым к современным лекарственным препаратам.

Кроме того, существует огромное количество веществ, не имеющих никакого отношения к иммуностимулирующим лекарственным препаратам. Загляните в любую аптеку и вы увидите это собственными глазами. Большое количество БАДов, витаминов, настоек из трав, водорослей, ягод, плодов и т.д., и т.п. Они, конечно, хороши как пищевые добавки или адаптогены, но это не лекарственные препараты.

Зайдите в продуктовые магазины: на этикетках многих изделий, таких как молочные (особенно кисломолочные) продукты, овощи, фрукты, зелень, масла, орехи, семечки, мед и др., написано, что они укрепляют, повышают иммунитет. Я этому радуюсь, убеждаюсь, насколько популярна наша наука иммунология. Разумеется, все перечисленное – это очень полезные, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма продукты. Но это не лекарственные иммуностимулирующие препараты.

Посмотрите в Интернете, что рекомендуют для укрепления иммунитета: все вышеупомянутое, а также воды, регулярные кратковременные голодания, приятные интимные отношения, медитации и пр.

Все перечисленное, несомненно, полезно в целом. Я считаю и постоянно пропагандирую постулат, что здоровый образ жизни способствует нормальному функционированию иммунной системы. Например, занятия спортом улучшают кровообращение, а следовательно, миграцию и циркуляцию иммунокомпетентных клеток, что способствует более эффективному иммунному надзору [1, 11]. Нельзя нормально и хорошо жить без употребления мясных, рыбных, молочных, растительных и других необходимых организму продуктов и веществ. Если в организме будет дефицит белков (без достаточного поступления пептидов синтез антител будет затруднен), углеводов, витаминов и др., разумеется, иммунная система не сможет функционировать эффективно.

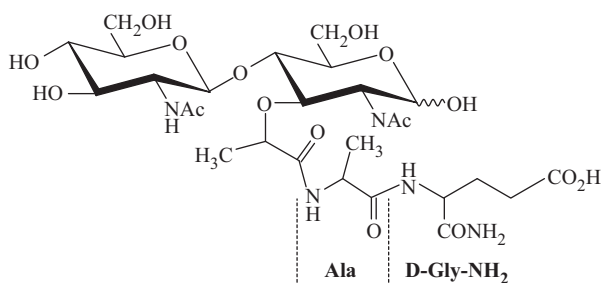
Однако все вышеперечисленное – это не иммуностимулирующие лекарственные препараты. В этой связи подчеркиваю, что термин «иммуностимулирующие» подразумевает способность биологически активных веществ избирательно воздействовать на конкретные звенья иммунитета, клетки иммунной системы [1, 9, 11, 27]. Иммуностимулирующие лекарственные препараты (иммуно-

стимуляторы и иммунодепрессанты) селективно воздействуют на иммунную систему, иммунный ответ, конкретные звенья иммунитета [1, 9, 11]. Примером совершенно неиммунотропного воздействия является, в частности, облучение всего тела ионизирующей радиацией, которое в летальных и сублетальных дозах тотально подавляет иммунитет. В последнее время находят клиническое применение методы локального использования радиации: прицельное облучение лимфатических узлов, вилочковой железы, селезенки и других лимфоидных образований или введение таргетных радиоизотопов.

Исходя из вышеизложенного обратим внимание на иммуностимулирующие препараты, усиливающие (активирующие) защитные функции иммунной системы, которые соответствуют современным требованиям к лекарственным средствам и препаратам. Важнейшее значение имеют изученность механизма действия препарата на молекулярном и клеточном уровне, наличие рецепторов к нему на/в клетках иммунной системы или воздействие на какой-либо рецептор на поверхности или внутри клетки. Здесь следует отметить пептидогликаны, практическим воплощением которых служит лекарственный препарат Иммуномакс®, который активирует рецептор TLR4 на макрофагах и дендритных клетках [10]. В иммунофармакологической литературе представлены короткие пептиды, регулирующие экспрессию генов, кодирующих синтез рецепторных белков иммунокомпетентных клеток [26]. Иммуностимулирующее действие Галавита® реализуется через активацию клеток макрофагально-моноцитарного ряда путем воздействия на аденозиновые рецепторы 1 и 2-го типов [28].

Внимание привлекает группа иммуностимулирующих средств на основе пептидогликолипидов клеточной оболочки (небольшие фрагменты) всех микробов, в частности соединения мураамилдипептидного (МДП) ряда [29, 30]. Наиболее перспективное соединение из этой группы веществ – иммуностимулирующее средство на основе глюкозаминилмураамилдипептида (ГМДП) (см. рисунок).

Молекулы ГМДП созданы по естественным природным моделям на основе современных требований к иммуностимулирующим лекарственным средствам, тропным к конкретным клеткам иммунной системы [12]. Окончательный лекарственный препарат на основе ГМДП (Ликопид®, см. ниже) для профилактических целей может принимать любой человек в сезоны повышения ОРЗ и ОРВИ. Дело в том, что этот препарат в первую очередь активирует врожденный иммунитет [25] и практически не обладает побочным действием при приеме в профилактических целях. Лекарственные средства на основе ГМДП могут применяться и для терапии инфекционных и ряда неинфекционных болезней. В этих случаях применяется большая доза, что особенно эффективно при комбинированной терапии. На основе ГМДП, как уже упоминалось, был получен лекарственный препарат Ликопид® [12, 13, 30].



ГМДП – активная фармацевтическая субстанция (группировочное название – глюкозаминилмурамилдипептид)

Я много времени посвятил исследованию ГМДП, начиная с самых первых работ и по настоящее время, и считаю его одним из самых перспективных и поэтому в настоящей статье уделю этому направлению больше внимания.

История создания ГМДП началась в 1970-х гг., когда болгарский ученый И. Богданов обратился в Институт биоорганической химии АН СССР с предложением совместно исследовать структуры активных компонентов blastolizina, выделенного из культуры молочнокислых бактерий, который показал определенную противоопухолевую активность [14, 15]. Изучение биологических свойств blastolizina [16], определение его химической структуры [17] привело к идентификации и синтезу ряда производных МДП и в конечном итоге к получению ГМДП [18]. На основе ГМДП был создан лекарственный препарат Ликопид®. За цикл работ «Разработка и создание биотехнологического производства Ликопида – нового иммунокорректирующего лекарственного препарата» коллектив ученых в составе сотрудников Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ) и Института иммунологии ФМБА России был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (1996 г.). Следует отметить, что Ликопид® прошел все доклинические и клинические испытания по правилам GLP и GCP.

Вспоминаю, когда в ИБХ был создан ГМДП – Ликопид®, ко мне обратился директор ИБХ В.Т. Иванов с предложением изучить воздействие этого соединения на иммунитет. Я был директором Института иммунологии и быстро организовал все необходимые исследования при моем непосредственном участии и руководстве. Мы провели все необходимые исследования по мировым стандартам. Вначале мы обнаружили, что ГМДП активирует клетки иммунной системы *in vitro*. Затем в опытах на животных мы показали, что ГМДП усиливает иммунный ответ на различные антигены, в том числе микробные [12, 24]. Одновременно установили, что препарат нетоксичный. Требовалось ввести животным огромные дозы, чтобы зарегистрировать незначительные токсические эффекты. И наконец клинические испытания показали, что препарат

эффективен и безвреден для человека. Препарат был зарегистрирован под названием, как указано выше, Ликопид®.

В последующем разработчики препарата и производитель организовали широкие экспериментальные и клинические исследования по многим направлениям в различных научных и клинических учреждениях страны, а затем и в странах ближнего и дальнего зарубежья, в том числе в Латвии, Болгарии, Англии, Австралии [19–25].

Следует подчеркнуть, что МДП, ГМДП и окончательная лекарственная форма Ликопид® – это семейство молекул, которые представляют собой природную модель иммуностимулятора – минимальный фрагмент оболочки всех микробов. Иммунная система эволюционно подготовлена к встрече с такой молекулой – естественным адьювантом (активатором, стимулятором иммунитета).

Мы имеем дело с лекарственным препаратом, у которого детально охарактеризована химическая структура. Примечательно, что хорошо описан клеточный рецептор, с которым производные МДП, ГМДП и Ликопид® связываются при попадании в организм – цитозольный NOD2-рецептор [31–34]. Этот рецептор присутствует не только в клетках иммунной системы, но и в эпителиальных клетках слизистых оболочек, которые обладают свойствами клеток врожденного иммунитета [25, 27]. Благодаря упомянутым данным объясним эффект Ликопида при ОРЗ и ОРВИ.

Таким образом, большой интерес, возникший в России, Англии, Франции, Австралии, Японии и в других странах к иммуномодулирующим препаратам МДП-ряда, подтвержденный результатами экспериментальных и клинических исследований, в настоящее время не потерял свою актуальность. Следует еще раз подчеркнуть, что открытие специфических рецепторов к молекулам МДП-ряда, в частности ГМДП, послужило патогенетическим обоснованием их применения. Препараты упомянутого ряда широко используются для профилактики и лечения прежде всего заболеваний инфекционного генеза, а также некоторых форм злокачественных заболеваний. Перед практикующим врачом порой встает непростой вопрос о выборе иммуностропного препарата для включения в комплексную терапию пациента. В такой ситуации врач руководствуется прежде всего накопленным опытом применения препарата в клинической практике. Если говорить о зарегистрированных в нашей стране иммуномодуляторах, прежде всего, внимание привлекает Ликопид®, имеющий обширную доказательную базу и более чем 20-летний опыт успешного клинического применения. В современных условиях, когда мы все чаще встречаемся с нарастающей вирусной и бактериальной нагрузкой, наличие в арсенале практикующего врача препарата с доказанной клинической эффективностью помогает повысить уровень оказываемой пациенту помощи.

■ Литература

- Петров Р.В., Хайтов Р.М. Искусственные антигены и вакцины. Москва : Медицина, 1988. 288 с.
- Хайтов Р.М. Итоги и перспективы исследований по созданию искусственных вакцин. Иммунология. 1985; 5: 7–11.
- Petrov R.V., Khaitov R.M., Kabanov V.A. Artificial antigens and vaccines based on non natural polyelectrolytes. *Sov. Sci. Rev. J. Physicochem. Biol.* 1984; 5: 277–322.
- Petrov R. V., Khaitov R.M., Zhdanov V.M. Influenza virus antigens conjugated with a synthetic polyelectrolyte: a novel model of vaccines. *Vaccine.* 1985; 3: 392–400.
- Petrov R.V., Khaitov R.M., Semenov B.F. Artificial vaccines against salmonella infection. New approaches to vaccine development. In: Proc. Meeting. Geneva : WHO, 1983; Bell R., Torrigiani G. (eds). Basel, 1984: 390–402.
- Khaitov R.M. Vaccines based on synthetic polyions and peptides. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993; 685: 788–802.
- Khaitov R.M. Molecular bases for the construction of artificial immunogens and vaccines based on synthetic polyions. *Allergy Proc.* 1985; 16: 255–60.
- Петров Р.В., Хайтов Р.М. Новая отечественная тривалентная конъюгированная полимерсубъединичная вакцина «Гриппол». *Вакцинация.* 1999; 5: 6–7.
- Петров Р.В., Хайтов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011: 606 с.
- Хайтов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. Иммуноterapia : руководство для врачей. 2-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018: 786 с.
- Хайтов Р.М. Иммунология. 3-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018: 496 с.
- Иванов В.Т., Хайтов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Липоид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология.* 1996; 2: 4–6.
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора липоида. *Иммунология.* 1998; 18: 60–3.
- Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurvich A.I. et al. Antitumor glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus*. *FEBS Lett.* 1975; 57: 259–61.
- Bogdanov I.G., Velichkov V.T., Gurvich A.L. Antitumor action of glycopeptide from the cell wall of *Lactobacillus bulgaricus*. *Exp. Biol. Med.* 1978; 84: 1750–3.
- Андропова Т.М., Ростовцева Л.И., Добрушкина Е.П. О структуре противопухового гликопептида из клеточной стенки *Lactobacillus bulgaricus*. *Биоорганическая химия.* 1980; 6 (12): 1830–40.
- Ростовцева Л.И., Андропова Т.М., Малькова В.П. Синтез и противоопуховое действие гликопептидов, содержащих N-ацетилглюкозаминил-(бета1-4)-N-ацетилмурамил-дисахаридное звено. *Биоорганическая химия.* 1981; 7 (12): 1843–58.
- Andronova T.M., Ivanov V.T. The structure and immunomodulating function of glucosaminylmuramyl peptides. *Sov. Med. Rev. D. Immunol.* 1991; 4: 1–63.
- Khaitov R.M., Kulakov A.V., Pinegin B. V., Makarov E.A. et al. The study of serum level and immunochemical properties of natural antibodies to N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide in healthy donors. *Russ. J. Immunol.* 1996; 1 (1): 5–8.
- Bomford R., Stapleton M., Windsor S., McKnight A. et al. The control of the antibody isotope response to recombinant human immunodeficiency virus gp120 antigen by adjuvants. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1992; 8 (10): 1765–71.
- Pinegin B.V., Kulakov A.V., Yarin D.A., Khaitov R.M. et al. Competitive analysis of specificity of natural antibodies against the epitope of bacterial cell wall peptidoglycan: glucosaminylmuramyl dipeptide carrying adjuvant activity. *Immunol. Infect. Dis.* 1996. 6 (3–4): 133–7.
- Williamson D., Chawla M., Marks R. GMDP for psoriasis. *Lancet.* 1998; 352: 545.
- Armstrong N.A., Bolton E.J., Morris D.L. Study of the reduction of chemotherapy induced neutropenia in mice using glucosaminylmuramyl dipeptide. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (8): 716–20.
- Хайтов Р.М. Главная мишень иммунологического действия ГМДП (Липоида). *Иммунология.* 1994; 2: 47–50.
- Пинегин Б.В., Хайтов Р.М. Современные принципы создания иммуностропных лекарственных препаратов. *Иммунология.* 2019; 40 (6): 57–62.
- Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genomic Peptide Regulation. Basel, Switzerland : Karger AG, 2005: 104 p.
- Хайтов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. 2-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020: 416 с.
- Донцов В.И., Подколзин А.А. Галавит – новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом. Ежегодник национального геронтологического центра. 2001; 4: 70–80.
- Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1974; 59 (4): 1317–25.
- Chedid L., Audibert F., Johnson A.G. Biological activities of muramyl dipeptide, a synthetic glycopeptides analogous to bacterial immunoregulating agents. *Prog. Allergy.* 1978; 25: 63–105.
- Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M. et al. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (11): 8869–72.
- Inohara N., Ogura Y., Fontalba A., Gutierrez O. et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (8): 5509–12.
- Meshcheryakova E., Makarov E., Andronova T., Ivanov V. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine.* 2007; 25 (23): 4515–20.
- Strobe W., Murray P., Kitani A. et al. Signaling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 9–20.
- Petrov R.V., Khaitov R.M. New national trivalent conjugated polymer-subunit vaccine «Grippol». *Vaksinatziya.* 1999; 5: 6–7. (in Russian)
- Petrov R.V., Khaitov R.M. Immunogens and vaccines of new generation. Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 606 p. (in Russian)
- Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I., Shulzhenko A.E. Immunotherapy. A guide for physicians. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 786 p. (in Russian)
- Khaitov R.M. Immunology. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 496 p. (in Russian)
- Ivanov V.T., Khaitov R.M., Andronova T.M., Pinegin B.V. Lycopid (glucosaminylmuramyl dipeptide) – a new Russian highly effective immunomodulator for the treatment and prevention of diseases associated with secondary immunological insufficiency. *Immunologiya.* 1996; 2: 4–6. (in Russian)
- Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of clinical application of immunomodulator Lycopid. *Immunologiya,* 1998; 18: 60–3. (in Russian)

■ References

- Petrov R.V., Khaitov R.M. Artificial antigens and vaccines. Moscow: Meditsina, 1988: 288 p. (in Russian)
- Khaitov R.M. Results and prospects of research on the creation of artificial vaccines. *Immunologiya.* 1985; 5: 7–11. (in Russian)
- Petrov R.V., Khaitov R.M., Kabanov V.A. Artificial antigens and vaccines based on non natural polyelectrolytes. *Sov. Sci. Rev. J. Physicochem. Biol.* 1984; 5: 277–322.
- Petrov R.V., Khaitov R.M., Zhdanov V.M. Influenza virus antigens conjugated with a synthetic polyelectrolyte: a novel model of vaccines. *Vaccine.* 1985; 3: 392–400.
- Petrov R.V., Khaitov R.M., Semenov B.F. Artificial vaccines against salmonella infection. New approaches to vaccine development. In: Proc. Meeting. Geneva : WHO, 1983; Bell R., Torrigiani G. (eds). Basel, 1984: 390–402.
- Khaitov R.M. Vaccines based on synthetic polyions and peptides. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993; 685: 788–802.
- Khaitov R.M. Molecular bases for the construction of artificial immunogens and vaccines based on synthetic polyions. *Allergy Proc.* 1985; 16: 255–60.
- Петров Р.В., Хайтов Р.М. Новая отечественная тривалентная конъюгированная полимерсубъединичная вакцина «Гриппол». *Vaksinatziya.* 1999; 5: 6–7. (in Russian)
- Петров Р.В., Хайтов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 606 p. (in Russian)
- Хайтов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. Immunotherapy. A guide for physicians. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 786 p. (in Russian)
- Хайтов Р.М. Immunology. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 496 p. (in Russian)
- Ivanov V.T., Khaitov R.M., Andronova T.M., Pinegin B.V. Lycopid (glucosaminylmuramyl dipeptide) – a new Russian highly effective immunomodulator for the treatment and prevention of diseases associated with secondary immunological insufficiency. *Immunologiya.* 1996; 2: 4–6. (in Russian)
- Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of clinical application of immunomodulator Lycopid. *Immunologiya,* 1998; 18: 60–3. (in Russian)

14. Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurvich A.I., et al. Antitumour glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus*. *FEBS Lett.* 1975; 57: 259–61.
15. Bogdanov I.G., Velichkov V.T., Gurvich A.L. Antitumor action of glycopeptide from the cell wall of *Lactobacillus bulgaricus*. *Exp. Biol. Med.* 1978; 84: 1750–3.
16. Andronova T.M., Rostovtseva L.I., Dobrushkina E.P. On the structure of antitumor glycopeptide from the cell wall of *Lactobacillus bulgaricus*. *Bioorganicheskaya khimiya.* 1980; 6 (12): 1830–40. (in Russian)
17. Rostovtseva L.I., Andronova T.M., Malkova V.P. Synthesis and antitumor action of glycopeptides containing N-acetylglucosaminyl-(beta1-4)-N-acetylmuramyl-disaccharide link. *Bioorganicheskaya khimiya.* 1981; 7 (12): 1843–58. (in Russian)
18. Andronova T.M., Ivanov V.T. The structure and immunomodulating function of glucosaminylmuramyl peptides. *Sov. Med. Rev. D. Immunol.* 1991; 4: 1–63.
19. Khaitov R.M., Kulakov A.V., Pinegin B.V., Makarov E.A., et al. The study of serum level and immunochemical properties of natural antibodies to N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide in healthy donors. *Russ. J. Immunol.* 1996; 1 (1): 5–8.
20. Bomford R., Stapleton M., Windsor S., McKnight A., et al. The control of the antibody isotope response to recombinant human immunodeficiency virus gp120 antigen by adjuvants. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1992; 8 (10): 1765–71.
21. Pinegin B.V., Kulakov A.V., Yarin D.A., Khaitov R.M., et al. Competitive analysis of specificity of natural antibodies against the epitope of bacterial cell wall peptidoglycan: glucosaminylmuramyl dipeptide carrying adjuvant activity. *Immunol. Infect. Dis.* 1996; 6 (3–4): 133–7.
22. Williamson D., Chawla M., Marks R. GMDP for psoriasis. *Lancet.* 1998; 352: 545.
23. Armstrong N.A., Bolton E.J., Morris D.L. Study of the reduction of chemotherapy induced neutropenia in mice using glucosaminylmuramyl dipeptide. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (8): 716–20.
24. Khaitov R.M. The main target of immunological actions of GMDP (Licopid). *Immunologiya,* 1994; 2: 47–50. (in Russian)
25. Pinegin B.V., Khaitov R.M. Modern principles of immunotropic drugs creation. *Immunologiya.* 2019; 40 (6): 57–62. (in Russian)
26. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genomic Peptide Regulation.* Basel, Switzerland: Karger AG, 2005: 104 p.
27. Khaitov R.M., Garib F.Yu. *Immunology. Atlas.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 416 p. (in Russian)
28. Dontsov V.I., Podkolzin A.A. Galavit – a new immunomodulator with a bioactivating and regenerating effect. *Ezhegodnik natsional'nogo gerontologicheskogo tsentra.* 2001; 4: 70–80. (in Russian)
29. Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1974; 59 (4): 1317–25.
30. Chedid L., Audibert F., Johnson A.G. Biological activities of muramyl dipeptide, a synthetic glycopeptides analogous to bacterial immunoregulating agents. *Prog. Allergy.* 1978; 25: 63–105.
31. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., et al. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (11): 8869–72.
32. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A., Gutierrez O., et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (8): 5509–12.
33. Meshcheryakova E., Makarov E., Andronova T., Ivanov V., et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine.* 2007; 25 (23): 4515–20.
34. Strobe W., Murray P., Kitani A., et al. Signaling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 9–20.