

Соединения на основе мурамилпептидов в современной медицине: фокус на глюкозаминилмурамилдипептид

Е.А. Ушкалова¹, С.К. Зырянов^{1,2}, К.Э. Затолочина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Показанная в последние десятилетия роль иммунных механизмов в патогенезе практически всех заболеваний человека и наблюдающийся рост антибиотикорезистентности, вторичных иммунодефицитных состояний, старение населения и широкое применение иммуносупрессивных препаратов и процедур предполагают более широкое применение иммуномодуляторов в современной клинической практике, однако использование большинства из них ограничивает недостаточная изученность. К числу наиболее перспективных соединений для применения в качестве иммуномодулирующих средств и адъювантов для широкого спектра вакцин относятся низкомолекулярные фрагменты пептидогликана – мурамилпептиды. В статье описываются механизмы действия мурамилпептидов, их биологические эффекты и свойства препаратов, созданных на их основе. Особое внимание уделяется глюкозаминилмурамилдипептиду, зарегистрированному в РФ под торговым наименованием Ликопид, который в настоящее время является самым хорошо изученным препаратом своей группы. Приводятся данные исследований Ликопада при применении в качестве профилактического и терапевтического средства при инфекциях различной локализации у взрослых и детей, при онкологических заболеваниях и осложнениях химио- и лучевой терапии, псориазе, atopических и других заболеваниях. Подчеркивается, что при заболеваниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека, и бляшечном псориазе, в соответствии с современными критериями доказательной медицины, Ликопид должен быть отнесен к категории препаратов с эффективностью уровня А (высокая эффективность у 80–100% пациентов). Отмечается высокая безопасность Ликопада у взрослых и детей, включая новорожденных.

Ключевые слова: мурамилпептид, глюкозаминилмурамилдипептид, Ликопид.

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Соединения на основе мурамилпептидов в современной медицине: фокус на глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид). Терапевтический архив. 2019; 91 (12): 122–128. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000471

Muramyl dipeptide-based compounds in current medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide

E.A. Ushkalova¹, S.K. Zyryanov^{1,2}, K.E. Zatolochina¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

The role of immune mechanisms in the pathogenesis of almost all human diseases shown in recent decades, increase in antibiotic resistance and secondary immunodeficiency, aging of the population and widespread use of immunosuppressive drugs and procedures suggest a wider use of immunomodulators in current clinical practice, but the use of most of them limits the lack of knowledge. The most promising compounds for the development as immunomodulating agents and adjuvants for a wide range of vaccines are low molecular weight fragments of peptidoglycan – muramylpeptides. The article describes the mechanisms of action of muramylpeptides, their biological effects and properties of medicines developed on their basis. Special emphasis is placed to glucosaminylmuramyl dipeptide registered in the Russian Federation under the trade name Likopid, which is currently the best-studied drug in its group. The results of Likopid studies when used as a prophylactic and therapeutic agent for infections of various localization in adults and children, for oncological diseases and complications of chemotherapy and radiation therapy, psoriasis, atopic and other diseases are presented. It is emphasized that in diseases associated with human papillomavirus and plaque psoriasis, according to current criteria of evidence-based medicine, Likopid should be classified as drug with level A efficacy (high efficiency in 80–100% of patients). High safety of Likopid in adults and children, including newborns, is noted.

Key words: muramyl dipeptide, glucosaminylmuramyl dipeptide, Likopid

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Muramyl dipeptide-based compounds in current medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide. Therapeutic Archive. 2019; 91 (12): 122–128. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000471

ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
МДП – мурамилдипептид

IFN – интерферон

Иммунные механизмы участвуют в патогенезе практически всех заболеваний человека. Помимо хорошо известной роли иммунной системы в аутоиммунных, инфекционных и неопластических процессах, установлено, что она принимает участие в регулировании системного метаболического гомеостаза и обеспечении «метаболического здоровья» на протяжении всей жизни, играя фундаментальную роль в адаптации ор-

ганизма к изменяющимся условиям окружающей среды [1]. Нарушения во взаимодействии иммунной и метаболической системы приводят к развитию ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [1–3]. Иммунная дисфункция вовлечена в патогенез сердечно-сосудистых [2, 4, 5] и нейropsychических заболеваний, включая шизофрению, биполярное аффективное расстройство, рекуррентное депрес-

сивное расстройство [6–8], расстройств настроения, поведения и когнитивных функций [9–11].

Накапливаются данные о возрастных изменениях иммунной функции, повышающих риск развития острых инфекций и хронических заболеваний, а также гериатрических синдромов, включая старческую астению, болезнь Альцгеймера, саркопению и остеопороз [12, 13]. Возрастные изменения врожденного иммунитета также способствуют неадекватному ответу гериатрических пациентов на стандартное лечение, что требует разработки новых подходов к их лечению [13–16]. Не менее важное значение возрастные особенности иммунологических механизмов защиты имеют в педиатрии. В связи с «незрелостью» врожденного иммунитета дети, особенно младшего возраста, более восприимчивы к инфекциям, чем взрослые, и хуже отвечают на лечение [17, 18].

Все это, наряду с ростом распространенности антибиотикорезистентности, вторичных иммунодефицитных состояний, постарением населения и широким применением иммуносупрессивных средств, предполагает более широкое использование иммуномодуляторов для профилактики и/или лечения инфекций различной локализации, а также ряда других заболеваний, по крайней мере у определенных категорий пациентов. В России зарегистрировано более 200 иммуномодуляторов, однако применение большинства из них ограничивают плохая изученность и недостаточность доказательных данных об эффективности и безопасности в определенных клинических ситуациях [19].

Ключевую роль в стимуляции врожденного иммунитета играют бактериальные клетки и их фрагменты, поэтому большую группу иммуномодуляторов составляют препараты микробного происхождения, среди которых одними из наиболее перспективных соединений для применения в качестве иммуномодулирующих средств и адьювантов для широкого спектра вакцин представляются низкомолекулярные фрагменты пептидогликана – мурамилпептиды [20, 21].

Пептидогликан и мурамилпептиды

Пептидогликан – компонент клеточной стенки подавляющего большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, поддерживает форму и целостность клетки, противодействует осмотическому давлению цитоплазмы и защищает клетку от физических, химических и биологических угроз [22]. Он является высокодинамичной молекулой, подвергающейся постоянному ремоделированию в ответ на изменения окружающей среды [23]. В процессе роста и созревания бактериальной клетки периодически высвобождаются компоненты пептидогликана, которые не только повторно идут на синтез клеточной стенки, но и вовлечены в межмикробные взаимодействия, в том числе создание симбиотических микробных ассоциаций, а также инициируют иммунный ответ у хозяина [24, 25].

Источником пептидогликана в организме человека, прежде всего, является микробиота кишечника [27]. Растворимые фрагменты пептидогликана всасываются в тонком кишечнике, поступают в кровоток и влияют на иммунную систему, определяя ее функциональную активность

и воспалительный ответ как в желудочно-кишечном тракте, так и далеко за его пределами [28, 29]. Участвуя во взаимодействии между микробиотой и организмом хозяина, фрагменты пептидогликана оказывают влияние на физиологию человека и его развитие уже начиная с первых дней жизни [22].

Минимальная структурная единица пептидогликана – мурамилдипептид (МДП) – в небольших концентрациях постоянно определяется во многих органах и тканях, играет роль сигнальных молекул и распознается специфическими рецепторами, получившими название «образ-распознающих рецепторов» (pattern recognition receptors – PRRs), относящихся к семейству внутриклеточных рецепторов – NLR (NOD-like receptor) [21, 22]. Стимуляция NLR, представляющих собой цитозольные белки системы врожденного иммунитета, приводит к развитию плейотропных эффектов, играющих критическую роль в защите хозяина от инфекций и в контроле воспаления [30]. Число NLR варьирует у разных видов позвоночных, составляя в среднем около 20, однако в настоящее время хорошо изучены только NOD1- и NOD2-рецепторы [30]. Основным местом локализации NOD1- и NOD2-рецепторов являются фагоцитирующие клетки (моноциты, гранулоциты, дендритные клетки), но они также обнаруживаются в эпителиальных, эндотелиальных и стволовых клетках [30, 31].

МДП, являющийся компонентом пептидогликана практически всех бактерий, взаимодействует с NOD2-рецепторами, в то время как NOD1-рецепторы распознают d-глутамил-мезо-диаминопимелиновую кислоту, входящую в состав пептидогликана преимущественно грамотрицательных бактерий [32]. Взаимодействие МДП с NOD2-рецепторами запускает активацию нескольких сигнальных путей, включая NF- κ B (nuclear factor κ B), MAPK (mitogen-activated protein kinase) и интерфероновый (IFN) пути, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, индукции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [33, 34]. NOD-индуцированная активация NF- κ B продемонстрирована при инфицировании различными бактериальными возбудителями, включая *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др. [30]. Распознавание бактерий NOD-рецепторами также способствует образованию аутофагосом и клиренсу бактерий путем аутофагии [35, 36]. Кроме того, NOD2-рецепторы способны распознавать вирусные нуклеиновые кислоты, что приводит к инициации синтеза IFN- β [21], а активация МДП IFN-сигнального пути вызывает повышение клиренса вирусов и способствует улучшению выживаемости при вирусных инфекциях [37–39].

Важную роль в механизме действия МДП играет их способность взаимодействовать с NOD2-рецепторами эпителиальных клеток. Например, в клетках эпителия бронхов МДП индуцирует синтез провоспалительного цитокина интерлейкина-6, хемокина CXCL-8 и антимикробного пептида β -дефензина, защищающих слизистую оболочку от патогенных микроорганизмов [21]. МДП также повышает продукцию в эпителиальных клетках активных форм кислорода, вызывающих гибель патогенных микроорганизмов [21]. Активация NOD2-рецептора эпителиальных клеток приводила к значительному повышению иммунного ответа на вирус гриппа и повышению выживаемости экспериментальных животных [40, 41]. Противовирусный эффект МДП показан

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринвич – д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», зам. гл. врача ГБУЗ «ГКБ №24»; ORCID: 0000-0002-6348-6867

Затолочина Карина Эдуардовна – к.м.н., ассистент каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН»; ORCID: 0000-0003-0925-0623

Контактная информация:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., проф. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН»; тел.: +7(916)602-10-30; e-mail: eushk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4165-1726

и при инфекциях, вызванных синцитиальным респираторным вирусом [37] и цитомегаловирусом [38].

Результаты экспериментальных исследований предполагают, что NOD2-рецептор является адьювантным рецептором при продукции антител, а производные пептидогликана повышают Th2-иммунный ответ и продукцию иммуноглобулина G [42, 43]. Производные мурамилпептида способны потенцировать эффекты антимикробных средств [44]. Также продемонстрировано противоопухолевое действие производных мурамилпептида и их способность усиливать эффекты антинеопластических препаратов [45–47].

Кроме того, нарушения в функционировании NOD-рецепторов и, как следствие, в распознавании МДП способствуют развитию неврологических и метаболических расстройств, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома Блау, реакции «трансплантат против хозяина» и другой патологии внутренних органов [22].

Важная физиологическая роль и биологические эффекты МДП привлекли к нему внимание исследователей как к перспективному иммуномодулятору и адьюванту для широкого спектра вакцин, но разработку МДП в качестве лекарственного препарата ограничивала его высокая токсичность, в том числе выраженная пирогенность. Модификация структуры МДП позволила получить соединения, обладающие высокой терапевтической активностью и низкой токсичностью, которые одобрены в ряде стран при различных заболеваниях, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом и лейкопенией. Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в РФ, стал глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП).

Глюкозаминилмурамилдипептид

ГМДП, полусинтетический аналог МДП, отличающийся от последнего наличием дополнительной молекулы сахара – N-ацетилглюкозамина, выделен в 1989 г. из *Lactobacillus bulgaricus* в Институте биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН [48]. Предмаркетинговые исследования препарата проходили в ведущих профильных советских учреждениях, а также в Великобритании и в Австралии. В 1995 г. ГМДП под торговым наименованием Ликопид одобрен в РФ для медицинского применения у взрослых пациентов, а в 1998 г. – в педиатрии, где препарат используют начиная с первых дней жизни [49]. Разработка препарата и создание новых методов его синтеза и производства удостоены премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

ГМДП относится к иммуномодуляторам последнего (III) поколения, активизирует врожденный и приобретенный иммунитет и оказывает антиинфекционное, противовоспалительное, репаративное, лейкопоэтическое, противоопухолевое, детоксицирующее и гепатопротекторное действие [50].

Недавно показано, что, помимо агонизма с NOD2-рецепторами, ГМДП связывается с другим цитозольным рецептором – YB1, отвечающим за пролиферацию, дифференцировку клеток и их ответ на стрессовые воздействия [51].

Преимущества ГМДП перед другими иммуномодуляторами являются: известный механизм действия и предсказуемость фармакологического эффекта, максимально приближенного к естественной иммунорегуляции, хорошая изученность в отечественных и зарубежных экспериментальных и клинических исследованиях, а также высокая безопасность [52]. Авторы систематического обзора, посвященного оценке эффективности ГМДП при лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, идентифицировали 283 литературных первоисточника, по-

священных изучению ГМДП в различных областях медицины, включая 58 публикаций, содержащихся в базе данных Pubmed/MEDLINE [26].

В многочисленных исследованиях с участием взрослых и детей показано, что применение ГМДП при различных бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях позволяет повысить эффективность антимикробной терапии, сократить ее продолжительность, уменьшить число рецидивов и потребность в дополнительных лекарственных средствах, что сопровождается благоприятной динамикой иммунологических показателей. Значительное число исследований посвящено применению препарата с профилактической и терапевтической целью при бактериальных и вирусных инфекциях дыхательных путей. Лабораторные испытания показали, что ГМДП обладает иммуностимулирующей и противовирусной активностью в отношении экспериментальной гриппозной инфекции, снижает накопление вируса в легких и его распространение в организме и не уступает по активности эффективному, но токсичному противовирусному препарату рибавирину [53]. В клинических исследованиях профилактическое применение препарата позволяло значительно снизить заболеваемость сезонными респираторными инфекциями. Так, в слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 150 взрослых лиц с рецидивирующими, хроническими инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов 10-дневный курс лечения Ликопидом в дозе 1 мг внутрь 3 раза в день позволял предотвратить в течение года наблюдения вирусные инфекции респираторного тракта у 94% участников по сравнению с 36% в группе плацебо [54]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют, что 6-месячный курс лечения (прием препарата в дозе 1–2 мг на протяжении 10 дней каждого месяца) позволяет достичь стойкой ремиссии в течение года у 50% детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта и снижения частоты и длительности обострений дополнительно у 45% [55], а 3-месячный курс терапии в дозе 1 мг в том же режиме приводит к снижению заболеваемости у 90% часто болеющих детей [56]. Применение Ликопида также рекомендовано для предупреждения неблагоприятного течения периода реконвалесценции у часто и длительно болеющих детей, перенесших менингококковую инфекцию [57].

У детей с цитомегаловирусным гепатитом, согласно результатам двойного слепого рандомизированного исследования, добавление Ликопида к стандартной противовирусной терапии приводило к сокращению длительности активности заболевания, укорочению продолжительности применения противовирусных препаратов, снижению потребности в применении глюкокортикоидов и переливаний свежезамороженной плазмы, что свидетельствует не только о клинической, но и о фармакоэкономической эффективности данного иммуномодулятора [58]. Многоцентровые клинические исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности Ликопида при неонатальных пневмониях, инфекциях органов мочевыводящей системы бактериальной и грибковой этиологии, при выхаживании новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития [49].

Эффективность и безопасность препарата (в составе комплексной терапии) в качестве профилактического и/или терапевтического средства также продемонстрированы при инфекциях ЛОР-органов и нижних дыхательных путей, послеоперационных и посттравматических инфекционных осложнениях, трофических язвах, воспалительных заболеваниях глаз и слизистой оболочки полости рта, при хронических вирусных гепатитах В и С, инфекциях мочеполовой системы у женщин и мужчин и при других инфекционно-

воспалительных процессах. Исследования Ликопада при инфекционно-воспалительных заболеваниях различной локализации и основанные на их результатах рекомендации обобщены в многочисленных обзорных статьях и сборниках научных трудов [49, 59–64], а также легли в основу методических рекомендаций Минздрава России «Иммунотерапевтические возможности применения ликопада у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями» [65]. В качестве иммуномодулятора, одобренного для лечения туберкулеза, он также включен в Федеральные рекомендации по лечению данного заболевания [66].

Следует отметить высокую безопасность Ликопада: в большинстве исследований, в том числе с участием новорожденных, нежелательных реакций не наблюдалось. В инструкции по медицинскому применению указывается, что единственным его побочным эффектом является кратковременное умеренное повышение температуры тела, не приводящее к необходимости прекращения приема препарата.

Включение ГМДП в комплексную терапию оказывало благоприятный эффект у женщин с различной урогенитальной патологией – воспалительными заболеваниями органов малого таза, бактериальным вагинозом, инфекциями, передающимися половым путем, и папилломовирусной инфекцией [19, 26, 67, 68]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, в который вошли 7 проспективных исследований, в том числе два плацебо-контролируемых и одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, а также два исследования с участием детей в возрасте 9–12 и 14–15 лет, показано, что включение ГМДП в комплексную терапию заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, приводит к повышению ее эффективности и увеличению продолжительности клинической ремиссии, а также к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета. При этом ни в одном исследовании, включенном в систематический обзор, при применении ГМДП не зарегистрировано ни одного нежелательного явления. Авторы обзора пришли к выводу, что рекомендацию по включению ГМДП дополнительно к деструктивным методам лечения в комплексную схему терапии заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, можно отнести к категории А [26].

Поскольку иммунная дисфункция часто наблюдается у женщин с генитальной и экстрагенитальной патологией инфекционного генеза и приводит к снижению фертильности и ухудшению исходов беременности, представляло интерес изучение эффективности включения Ликопада в предгравидарную подготовку этих пациенток. Проведенное исследование показало, что добавление Ликопада (курсовая доза 56 мг) приводило к увеличению доли забеременевших женщин в 2 раза и снижению частоты невынашивания беременности в 2,5 раза по сравнению с традиционной терапией [69]. В целом обзор данных литературы о применении Ликопада в гинекологии свидетельствует о его положительном влиянии на репродуктивную функцию женщин [69].

Результаты еще одного исследования с участием 38 бесплодных больных хроническим абактериальным простатитом с астенотератозоспермией показали, что препарат может позитивно влиять и на репродуктивную функцию мужчин: включение Ликопада в комплексную терапию пациентов с системной иммуносупрессией, проявляющейся нарушением активации основных популяций мононуклеарных клеток крови и приводящей к снижению эффективности стандартного лечения, приводило к снижению активности воспалительного процесса в предстательной железе и нормализации спермограммы, что, по мнению авторов, позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора у этих больных [70].

Ликопад зарегистрирован для лечения различных форм псориаза. Первые исследования, показавшие эффективность ГМДП при псориазе, проведены еще в 90-х годах прошлого века, после чего препарат получил широкое применение в реальной медицинской практике [71]. Недавно проведенное исследование с участием 86 пациентов с бляшечным псориазом показало, что монотерапия ГМДП позволяет достичь клинического излечения или значительного улучшения в 98,2% случаев [72]. Последующее 4-летнее наблюдение выявило, что у пациентов, получавших ГМДП, значительно увеличивался период ремиссии и снижалась тяжесть рецидивов заболевания. Помимо улучшения клинических проявлений, препарат приводил к нормализации цитокин-зависимой регуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности, выражающейся в снижении сывороточного содержания антигенов sCD54 до нормального уровня. По мнению авторов, ГМДП должен быть отнесен к категории препаратов с эффективностью уровня А (высокая эффективность у 80–100% пациентов) и может быть рекомендован пациентам с бляшечным псориазом на любой стадии его развития. Авторы рассматривают ГМДП как патогенетическую терапию псориаза.

Влияние ГМДП на адаптивный иммунитет обосновывает его применение при атопических заболеваниях [73]. Исследования, в которых показаны эффективность и безопасность ГМДП при атопическом дерматите и атопической бронхиальной астме, включены в сборник научных статей «Ликопад в аллергологии» [74].

Литературный обзор экспериментальных исследований по применению ГМДП при онкологических заболеваниях позволил выявить 4 механизма его действия, которые могут обеспечить его успех в терапии опухолей: активация врожденного и адаптивного иммунитета посредством стимуляции макрофагов; индукция экспрессии специфических антигенов на поверхности опухолетрансформированных клеток; потенцирование эффекта цитостатических препаратов; гемопоэтическая активность для восстановления показателей иммунитета после химио- и лучевой терапии [75]. Эти данные подтвердились в исследованиях с участием людей, основные результаты которых представлены в сборнике «Ликопад в онкологии» [76].

Внимание исследователей привлекает и применение ГМДП у пожилых пациентов. В открытом рандомизированном исследовании с участием 187 пациентов 60–80 лет со стабильной стенокардией включение в комплексную терапию ГМДП способствовало уменьшению выраженности воспаления, коррекции дисфункции эндотелия и усилению нефропротективных эффектов базисной терапии [77].

Таким образом, соединения на основе мурамилпептидов привлекают все большее внимание исследователей в качестве как иммуномодулирующих препаратов, так и адъювантов для вакцин. Учитывая физиологическую роль МДП и нарушения, возникающие при нарушении его восприятия NOD-рецепторами, эти соединения могут оказывать профилактический и/или терапевтический эффект при широком круге заболеваний, что показано в исследованиях ГМДП (Ликопада). Ликопад является самым хорошо изученным иммуномодулятором своей группы. Достоинствами препарата являются известный механизм действия, «имитирующий» естественный процесс обнаружения фрагментов пептидогликана микроорганизмов, эффективность при применении по широкому спектру показаний, продемонстрированная в том числе в двойных слепых рандомизированных исследованиях и систематических обзорах, и высокая безопасность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zmora N, Bashirades S, Levy M, Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metab.* 2017;25(3):506-21. doi: 10.1016/j.cmet.2017.02.006
- Strissel KJ, Denis GV, Nikolajczyk BS. Immune regulators of inflammation in obesity-associated type 2 diabetes and coronary artery disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21:330-8. doi: 10.1097/MED.0000000000000085
- Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:207-15. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2
- Bomfim GF, Cau SBA, Bruno AS, Fedoce AG, Carneiro FS. Hypertension: a new treatment for an old disease? Targeting the immune system. *Br J Pharmacol.* 2019;176(12):2028-48. doi: 10.1111/bph.14436
- Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol.* 2019;176(12):1839-52. doi: 10.1111/bph.14481
- Rosenblat J, McIntyre R. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci.* 2017;7:144. doi: 10.3390/brainsci7110144
- Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21:1696-709. doi: 10.1038/mp.2016.3
- Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull.* 2018;44:75-83. doi: 10.1093/schbul/sbx035
- Thümmler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, Askenazy F, Verstuyft C. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry.* 2018;9:2. doi: 10.3389/fpsy.2018.00002
- Ajnakina O, Horsdal HT, Lally J, MacCabe JH, Murray RM, Gasse C, Wimberley T. Validation of an algorithm-based definition of treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;197:294-7. doi: 10.1016/j.schres.2018.02.017
- Herron JW, Nerurkar L, Cavanagh J. Neuroimmune biomarkers in mental illness. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;40:45-78. doi: 10.1007/7854_2018_45
- Keenan CR, Allan RS. Epigenomic drivers of immune dysfunction in aging. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12878. doi: 10.1111/acel.12878
- Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(9):1218-25. doi: 10.1093/gerona/glw240
- Meyer KC. The role of immunity and inflammation in lung senescence and susceptibility to infection in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(5):561-74. doi: 10.1055/s-0030-1265897
- Dewan SK, Zheng SB, Xia SJ, Bill K. Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections. *Chin Med J.* 2012;125(18):3325-31. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.18.023
- Ma Y, Fang M. Immunosenescence and age-related viral diseases. *Sci China Life Sci.* 2013;56(5):399-405. doi: 10.1007/s11427-013-4478-0
- Verhoeven D. Immunometabolism and innate immunity in the context of immunological maturation and respiratory pathogens in young children. *J Leukoc Biol.* 2019;106(2):301-8. doi: 10.1002/JLB.MR0518-204RR
- Самсыгина Г.А., Трошина В.В., Перцева А.Д. Особенности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей. *Вестник РГМУ.* 2013;(2):42-6 [Samsygina GA, Troshina VV, Pertseva AD. Special aspects of innate and adaptive immunity mechanisms in frequently ill children. *Bulletin RSMU.* 2013;(2):42-6 (In Russ.)].
- Хрянин А.А. Наш ответ резистентности. Иммуномодулирующая терапия инфекций, передаваемых половым путем, с позиции доказательной медицины. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2016;3(32):46-55 [Hryanin AA. Our response to resistance. Immunomodulatory therapy of sexually transmitted infections from positions of evidence-based medicine. *Status Praesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodnyj Brak.* 2016;32(3):46-55 (In Russ.)].
- Mulder WJM, Ochando J, Joosten LAB, Fayad ZA, Netea MG. Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(7):553-66. doi: 10.1038/s41573-019-0025-4
- Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Иммунология.* 2019;40(3):43-8 [Pinegin BV, Pashchenkov MV. Immunostimulants muramylpeptides of nature in the treatment and prevention of infectious-inflammatory processes. *Immunologiya.* 2019;40(3):43-8 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-13001
- Irazoki O, Hernandez SB, Cava F. Peptidoglycan muropeptides: release, perception, and functions as signaling molecules. *Front Microbiol.* 2019;10:500. doi: 10.3389/fmicb.2019.00500
- Horcajo P, de Pedro MA, Cava F. Peptidoglycan plasticity in bacteria: stress-induced peptidoglycan editing by noncanonical D-amino acids. *Microb Drug Resist.* 2012;18:306-13. doi: 10.1089/mdr.2012.0009
- Boudreau MA, Fisher JF, Mobashery S. Messenger functions of the bacterial cell wall-derived muropeptides. *Biochemistry.* 2012;51:2974-90. doi: 10.1021/bi300174x
- Dworkin J. The medium is the message: bacteria species and interkingdom signaling by peptidoglycan and related bacterial glycans. *Annu Rev Microbiol.* 2014;68:137-54. doi: 10.1146/annurev-micro-091213-112844
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(2):132-54 [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Vikulov GK, Gomberg MA, Hryanin AA. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(2):132-54 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154
- Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med.* 2010;16:228-31. doi: 10.1038/nm.2087
- Arentsen T, Qian Y, Gkotzis S, Femenia T, Wang T, Udekwu K, et al. The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. *Mol Psychiatry.* 2017;22:257-66. doi: 10.1038/mp.2016.182
- Charroux B, Capo F, Kurz CL, Peslier S, Chaduli D, Viallat-Lieutaud A, Royet J. Cytosolic and secreted peptidoglycan-degrading enzymes in drosophila respectively control local and systemic immune responses to microbiota. *Cell Host Microbe.* 2018;23(2):215-28. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.007
- Mukherjee T, Hovingh ES, Foerster EG, Abdel-Nour M, Philpott DJ, Girardin SE. NOD1 and NOD2 in inflammation, immunity and disease. *Arch Biochem Biophys.* 2019;670:69-81. doi: 10.1016/j.abb.2018.12.022
- Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity.* 2014;41(6):898-908. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.010
- Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LAM, Antignac A, Jéhanno M, Viala J, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science.* 2003;300(5625):1584-7. doi: 10.1126/science.1084677
- Kitaura H, Ishida M, Kimura K, Sugisawa H, Kishikawa A, Shima K, Ogawa S, Qi J, Shen WR. Role of muramyl dipeptide in lipopolysaccharide-mediated biological activity and osteoclast activity. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018;2018:8047610. doi: 10.1155/2018/8047610
- Половинкина В.С., Марков Е.Ю. Иммуноадьювантные свойства мурамилдипептида. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;1(83):149-53 [Polovinkina VS, Markov EYu. Structure and adjuvanticity immune properties of muramyl dipeptide. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;1(83):149-53 (In Russ.)].
- Moreira LO, Zamboni DS. NOD1 and NOD2 signaling in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:328. doi: 10.3389/fimmu.2012.00328

36. Travassos LH, Carneiro LAM, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhes JG, et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasmamembrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol*. 2010;11(1):55-62. doi: 10.1038/ni.1823
37. Sabbah A, Chang TH, Harnack R, Frohlich V, Tominaga K, Dube PH, Xiang Y, Bose S. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat Immunol*. 2009;10(10):1073-80. doi: 10.1038/ni.1782
38. Kapoor A, Fan YH, Arav-Boger R. Bacterial muramyl dipeptide (MDP) restricts human cytomegalovirus replication via an IFN- β -dependent pathway. *Sci Rep*. 2016;6:20295. doi: 10.1038/srep20295
39. Wiese KM, Coates BM, Ridge KM. The role of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in pulmonary infection. *Mol Biol*. 2017;57(2):151-61. doi: 10.1165/rcmb.2016-0375TR
40. Le Bel M, Gosselin J. Leukotriene B4 enhances NOD2-dependent innate response against influenza virus infection. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139856. doi: 10.1371/journal.pone.0139856
41. Egarnes B, Gosselin J. Contribution of regulatory t cells in nucleotide-binding oligomerization domain 2 response to influenza virus infection. *Front Immunol*. 2018;9:132. doi: 10.3389/fimmu.2018.00132
42. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Núñez G, Flavell RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*. 2005;307:731-4. doi: 10.1126/science.1104911
43. Magalhaes JG, Fritz JH, Le Bourhis L, Sellge G, Travassos LH, Selvanantham T, et al. Nod2-dependent Th2 polarization of antigen-specific immunity. *J Immunol*. 2008;181(11):7925-35. doi: 10.4049/jimmunol.181.11.7925
44. O'Reilly T, Zak O. Enhancement of the effectiveness of antimicrobial therapy by muramyl peptide immunomodulators. *Clin Infect Dis*. 1992;14(5):1100-9. doi: 10.1093/clinids/14.5.1100
45. Dzierzbicka K, Wardowska A, Trzonkowski P. Recent developments in the synthesis and biological activity of muramylpeptides. *Curr Med Chem*. 2011;18(16):2438-51. doi: 10.2174/092986711795843173
46. Wang LZ, Zhang L, Wang LL, Lu Y, Chen L, Sun Y, Zhao HG, Song L, Sun LR. Muramyl dipeptide and anti-CD10 monoclonal antibody immunocjugate enhances anti-leukemia immunity of T lymphocytes. *APMIS*. 2016;124(9):800-4. doi: 10.1111/apm.12560
47. Dong Y, Wang S, Wang C, Li Z, Ma Y, Liu G. Antagonizing NOD2 signaling with conjugates of paclitaxel and muramyl dipeptide derivatives sensitizes paclitaxel therapy and significantly prevents tumor metastasis. *J Med Chem*. 2017;60(3):1219-24. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01704
48. Андронов Т.М. Экспериментальное изучение иммуномодулирующего действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП). Влияние ГМДП на гуморальный иммунный ответ. *Иммунология*. 1988;9(6):34-7 [Andronova TM. Experimental study of immunomodulatory action of glucosaminylmuramyl dipeptide. *Immunologiya*. 1988;9(6):34-7 (In Russ.)].
49. Дегтярева М.В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора ликопида в неонатологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007;(6):83-8 [Degtyareva MV. 10-year experience of immunotherapy with licopid in neonatology. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2007;(6):83-9 (In Russ.)].
50. Хайтов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е., ред. Иммуноterapia: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Haitov RM, Ataulhanova RI, Shul'zhenko AE, eds. Immunotherapy: guide for doctors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (In Russ.)].
51. Laman AG, Lathé R, Shepelyakovskaya AO, Gartseva A, Brovko FA, Guryanova S, Alekseeva L, Meshcheryakova EA, Ivanov VT. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun*. 2016;22(8):666-73. doi: 10.1177/1753425916668982
52. Воронина Е.В., Андронов Т.М. Ода врожденному иммунитету. *Аллергология и иммунология*. 2014;15(2):109-13 [Voronina EV, Andronova TM. Ode to innate immunity. *Allergology and Immunology*. 2014;15(2):109-13 (In Russ.)].
53. Отчет о лабораторных испытаниях иммуностимулирующей и противовирусной активности препарата ГМДП1 (GMA1aDGluNH2) в отношении экспериментальной гриппозной инфекции. Доступно по ссылке: www.licopid.ru/sites/default/files/immunostimuliruyushchaya_i_protivovirusnaya_aktivnost_gmdp_v_otnoshenii_eksperimentalnoy_grippoznoy_infekcii.pdf (дата обращения: 20.08.2019) [Report on laboratory trials of the immunostimulating and antiviral activity of the drug GMDP1 (GMA1aDGluNH2) in experimental influenza infection. Available from: www.licopid.ru/sites/default/files/immunostimuliruyushchaya_i_protivovirusnaya_aktivnost_gmdp_v_otnoshenii_eksperimentalnoy_grippoznoy_infekcii.pdf (accessed 20.08.2019) (In Russ.)].
54. Воронина Е.В. ГМДП (Ликопид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебоконтролируемого исследования). *Практическая медицина. Оториноларингология. Аллергология. Пульмонология*. 2011;48(1):2-4 [Voronina EV. GMDP (Licopid) in reducing the seasonal morbidity in adults (data of blind, placebocontrolled study). *Practical medicine. Otorhinolaryngology. Allergology. Pulmonology*. 2011;48(1):2-4 (In Russ.)].
55. Баранова И.Д., Снимщикова И.А. Эффективность бактериальных иммуномодуляторов у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта. Ученые записки. Т. 2: «Здравоохранение. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии». Орел: Издательство «Орел», 2004:21-5 [Baranova ID, Snimshchikova IA. Efficacy of bacterial immunomodulators in children with chronic diseases of respiratory tract. *Orel: Izdatel'stvo "Orel"*, 2004. P. 21-5 (In Russ.)].
56. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. *Российский педиатрический журнал*. 2001;(5):27-9 [Kiryuhin AV, Parfenova NA, Maksimova TA, et al. Optimization of often and long sick children treatment: immunocorrection with Licopid. *Rossiyskiy Pediatricheskij Zhurnal*. 2001;(5):27-9 (In Russ.)].
57. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика). Методические рекомендации под редакцией заслуженного деятеля науки РФ, профессора академика РАМН Ю.В. Лобзина. Санкт-Петербург: Издательство Тактик-Студио; 2009. Доступно по ссылке: http://www.licopid.ru/sites/default/files/meningokokkovaya_infekciya_u_detey_epidemiologiya_klinika_diagnostika_terapiya_i_profilaktika.pdf [Meningococcal infection in children (epidemiology, clinic, diagnosis, therapy and prevention). Guidelines edited by Honored Scientist of the Russian Federation, professor of the academician of RAMS Yu.V. Lobzin. St. Petersburg: Izdatel'stvo Taktik-Studio, 2009. Available from: http://www.licopid.ru/sites/default/files/meningokokkovaya_infekciya_u_detey_epidemiologiya_klinika_diagnostika_terapiya_i_profilaktika.pdf (In Russ.)].
58. Соболева Н.Г., Шаповалова Т.И., Осипова И.Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей. *Педиатрия: научно-практический журнал*. 2009;87(2):100-3 [Soboleva NG, Shapovalova TI, Osipova IG. Results of double-blind randomized study of clinical efficacy of Licopid in complex treatment of cytomegalovirus hepatitis in children. *Pediatriya: nauchno-prakticheskij zhurnal*. 2009;87(2):100-3 (In Russ.)].
59. Майчук Ю.Ф. Десятилетний опыт применения иммуномодулятора Ликопида в комплексной терапии воспалительных заболеваний глаз. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2005;5(2):52-6 [Majchuk YuF. Ten years of experience with the use of the immunomodulator Licopid in the treatment of inflammatory eye diseases. *Refrakcionnaya Hirurgiya i Oftal'mologiya*. 2005;5(2):52-6 (In Russ.)].
60. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Позднякова В.В. Медицинская технология №ФС-2007/020-у. Комплексная терапия тяжелых воспалительных заболеваний глаз с применением иммуномодуляторов и средств специфического лечения. Доступно по ссылке: http://www.licopid.ru/sites/default/files/maychukyu.f.kompleksnaya_terapiya_tyazhelyh_vospalitelnyh_zabolevaniy_glaz_s_primeneniem_immunomodulyatorov_i_sredstv_specificheskogo_lecheniya.pdf (дата обращения: 20.08.2019) [Majchuk YuF, Pozdnyakov VI, Pozdnyakova VV. Combined therapy for severe inflammatory eye diseases using immunomodulators and agents of specific treatment. Available from: http://www.licopid.ru/sites/default/files/maychukyu.f.kompleksnaya_terapiya_tyazhelyh_vospalitelnyh_zabolevaniy_glaz_s_primeneniem_immunomodulyatorov_i_sredstv_specificheskogo_lecheniya.pdf (accessed: 20.08.2019) (In Russ.)].
61. Ликопид® — новые возможности в снижении сезонной заболеваемости у детей и взрослых. Доступно по ссылке: http://www.licopid.ru/sites/default/files/sbornik_statey_snizhenie_sezonnoy_zabolevaemosti.pdf (дата обращения: 20.08.2019) [Licopid® – new opportunities in reducing seasonal morbidity in children and adults. Available from: http://www.licopid.ru/sites/default/files/sbornik_statey_snizhenie_sezonnoy_zabolevaemosti.pdf (accessed: 20.08.2019) (In Russ.)].

62. Ликопид в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Пособие для врачей. Доступно по ссылке: http://www.licopid.ru/sites/default/files/ftiziatriya_likopid_v_lechenii_tuberkuleza.pdf (дата обращения: 20.08.2019) [Lycopid in the complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Manual for doctors. Available from: http://www.licopid.ru/sites/default/files/ftiziatriya_likopid_v_lechenii_tuberkuleza.pdf (accessed: 20.08.2019) (In Russ.)].
63. Ликопид® в оториноларингологии. Доступно по ссылке: http://www.licopid.ru/sites/default/files/likopid_v_otorinolaringologii_sbornik_nauchnyh_statei.pdf (дата обращения: 20.08.2019) [Likopid® in otorhinolaryngology. Available from: http://www.licopid.ru/sites/default/files/likopid_v_otorinolaringologii_sbornik_nauchnyh_statei.pdf (accessed: 20.08.2019) (In Russ.)].
64. Алексеева Е.И., Андропова Т.М., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., со- ставители. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида в педиатрии: Методическое пособие для врачей. М.: Пептек, 2005. [Alekseeva EI, Andronova TM, Volodin NN, Degtyareva MV, compilers. Immunotherapeutic opportunities for the use of lycopid in pediatrics: a Toolkit for doctors. Moscow: Peptek, 2005 (In Russ.)]
65. Методические рекомендации №96/181 Министерства здравоохранения РФ. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями. Доступно по ссылке: <http://www.licopid.ru/sites/default/files/metodicheskiye-ukazaniya-1.pdf> (дата обращения: 20.08.2019) [Guidelines No. 96/181 of the Ministry of Health of the Russian Federation. Immunotherapeutic possibilities of lycopid use in patients with secondary immunodeficiency conditions. Available from: <http://www.licopid.ru/sites/default/files/metodicheskiye-ukazaniya-1.pdf> (accessed: 20.08.2019) (In Russ.)].
66. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Российское общество фтизиатров. Доступно по ссылке: <http://obl tub.ru/images/153/2/protokol1.pdf> (дата обращения: 20.08.2019) [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis. Russian Society of TB Specialists. Available from: <http://obl tub.ru/images/153/2/protokol1.pdf> (accessed 20.08.2019) (In Russ.)].
67. Ликопид в лечении гинекологических заболеваний. Доступно по ссылке: www.licopid.ru/sites/default/files/likopid_v_lechenii_ginekologicheskikh_zabolevaniy.pdf (дата обращения: 20.08.2019) [Lycopid in the treatment of gynecological diseases. Available from: www.licopid.ru/sites/default/files/likopid_v_lechenii_ginekologicheskikh_zabolevaniy.pdf (accessed 20.08.2019) (In Russ.)].
68. Хрянин А.А. ВЗОМТ: стратегия достижения длительной ремиссии и рациональный подход к терапии острых и обострившихся процессов. *StatusPraesens*. 2016;3(32):2-11. Доступно по ссылке: <http://www.licopid.ru/sites/default/files/docs/Hryanin-terapiya-ostryh-processov.pdf> [Hryanin AA. PID: a strategy for achieving long-term remission and a rational approach to the treatment of acute and exacerbated processes. *StatusPraesens*. 2016;3(32):2-11. Available from: <http://www.licopid.ru/sites/default/files/docs/Hryanin-terapiya-ostryh-processov.pdf> (In Russ.)].
69. Колесникова Н.В. Клинико-иммунологическая эффективность мурмилдипептидов (ГМДП) при нарушениях репродуктивной функции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(5):120-8 [Kolesnikova NV. Clinical and immunological efficacy of muramyldipeptide (GMDP) in fertility disorders (scientific review). *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(5):120-8 (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-120-128
70. Семенов А.В., Сотникова Н.Ю., Мартенова А.А. Эффективность применения Ликопида у больных хроническим абактериальным простатитом, сопровождающимся нарушением фертильности. *Медицинская иммунология*. 2007;9(4-5):435-46 [Semyonov AV, Sotnikova NYu, Martenova AA. Efficiency of Licopid in the patients with chronic bacterial prostatitis complicated with fertility disorders. *Medical Immunology (Russia)*. 2007;9(4-5):435-46 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-435-446
71. Williamson D, Chawla M, Marks R. GMDP for psoriasis. *Lancet*. 1998;352:1857. doi: 10.1016/S0140-6736(05)79253-9
72. Guryanova S, Udzhukhu V, Kubylnsky A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Front Immunol*. 2019;10:1275. doi: 10.3389/fimmu.2019.01275
73. Ревакина В.А., Козлова И.Г., Воронина Е.В. и др. Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении атопических заболеваний у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(4):42-9 [Revyakina VA, Kozlov IG, Voronina EV, et al. Potential of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of atopic diseases in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;4(4):42-9 (In Russ.)].
74. Колесникова Н.В., Андропова Т.М., ред. Ликопид в аллергологии: сборник научных статей. М.: Пептек, 2019. Доступно по ссылке: <http://www.licopid.ru/sites/default/files/alergologia.pdf> [Kolesnikovoj NV, Andronovoj TM, eds. Lycopid in Allergology: A Collection of Scientific Articles. Moscow: Peptek; 2019. Available from: <http://www.licopid.ru/sites/default/files/alergologia.pdf> (In Russ.)].
75. Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И., Симонова М.А., Гурьянова С.В., Мещерякова Е.А., Андропова Т.М. Ликопид в иммуно-терапии опухолей: обзор экспериментальных исследований. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011;10(2):32-8 [Kozlov IG, Voronina EV, Valyakina TI, Simonova MA, Guryanova SV, Meshcheryakova EA, Andronova TM. Licopid in immunotherapy of tumors: Review of experimental research (Review of literature). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2011;10(2):32-8 (In Russ.)].
76. Ликопид в онкологии. Сборник научных статей. Доступно по ссылке: http://www.licopid.ru/sites/default/files/likopid_v_onko_14.pdf (дата обращения: 20.08.2019) [Lycopid in Allergology: A Collection of Scientific Articles. Available from: http://www.licopid.ru/sites/default/files/likopid_v_onko_14.pdf (accessed 20.08.2019) (In Russ.)].
77. Гайсина Э.Ш., Дударев М.В., Чучкова Н.Н. Клиническая эффективность отечественного иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопид) в комплексной терапии пожилых больных стабильной стенокардией. *Практическая медицина*. 2011;52(4):80-5 [Gysina ES, Dudarev MV, Chuchkova NN. Clinical efficacy of domestic immunomodulator glucosaminylmuramyldipeptide (Licopid) in the treatment of elderly patients with stable angina. *Practical Medicine*. 2011;52(4):80-5 (In Russ.)].

Поступила 26.08.2019