

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУРАМИЛДИПЕПТИДОВ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Колесникова Н.В.¹, Козлов И.Г.², Гурьянова С.В.³, Коков Е.А.¹,
Андропова Т.М.⁴

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

⁴ ЗАО «Пептек», Москва, Россия

Резюме. Отмечаемый сегодня в мире рост аллергических заболеваний свидетельствует о несовершенстве существующей концепции фармакотерапии, не учитывающей этиопатогенетические аспекты атопии. Между тем осмысление клеточно-молекулярного механизма развития аллергопатологии создает предпосылки для развития новых терапевтических направлений, позволяющих эффективно воздействовать на патогенез аллергического воспаления и тем самым приводить к излечению. Поскольку одно из главных положений современной концепции регуляции адаптивного иммунитета заключается в антагонизме между двумя популяциями Т-хелперов (Th1 и Th2), осуществляемом в основном за счет действия $IFN\gamma$, продуцируемого активированными Th1, и IL-4, секретируемого активированными Th2, в обзоре обсуждаются перспективы иммунотерапии аллергических заболеваний, основанной на поляризации иммунного ответа – активации Th1-ответа и подавлении Th2. Указанная поляризация может быть реализована агонистами рецепторов врожденного иммунитета – синтетическими и природными минимальными биологически активными фрагментами (МБАФ) патоген-ассоциированных молекулярных образов. В этом отношении весьма перспективен единственный зарегистрированный в России в качестве лекарственного препарата на основе синтетического МБАФ – глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) – иммуномодулятор Ликопид. Это обусловлено тем, что ГМДП, как активное действующее начало Ликопида, является высокоспецифическим лигандом NOD2-рецептора врожденного иммунитета, способен вызывать активацию фактора транскрипции NF- κ B и продукцию широкого спектра иммунорегуляторных цитокинов. Клинико-иммунологическая эффективность включения Ликопида в традиционную терапию атопических аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, атопического дерматита, атопического варианта течения острого обструктивного бронхита) представлена обзором результатов доклинических и клинических исследований.

Ключевые слова: глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), аллергические заболевания, атопия, патогенез, IgE

Адрес для переписки:

Гурьянова Светлана Владимировна
ФГБУН «Институт биоорганической химии им.
академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН
117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.
Тел.: 8 (495) 330-74-56.
E-mail: svgur@mail.ru

Address for correspondence:

Guryanova Svetlana V.
M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of
Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences
117997, Russian Federation, Moscow,
Mikhlukho-Maklay str., 16/10.
Phone: 7 (495) 330-74-56.
E-mail: svgur@mail.ru

Образец цитирования:

Н.В. Колесникова, И.Г. Козлов, С.В. Гурьянова,
Е.А. Коков, Т.М. Андропова, «Клинико-иммунологическая
эффективность и перспективы использования
мурамилдипептидов в лечении атопических заболеваний»
// Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 1. С. 15-20.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-15-20

© Колесникова Н.В. и соавт., 2016

For citation:

N.V. Kolesnikova, I.G. Kozlov, S.V. Guryanova, E.A. Kokov,
T.M. Andronova, "Clinical and immunological efficiency of
muramyl dipeptide in the treatment of atopic diseases", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016,
Vol. 18, no. 1, pp. 15-20. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-15-20

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-15-20>

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF MURAMYL DIPEPTIDE IN THE TREATMENT OF ATOPIC DISEASES

Kolesnikova N.V.^a, Kozlov I.G.^b, Guryanova S.V.^c, Kokov E.A.^a,
Andronova T.M.^d

^a Kuban State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

^b N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^c M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^d CJSC Peptek, Moscow, Russian Federation

Abstract. Increased incidence of allergic diseases worldwide reflects some mangles of the existing pharmacotherapy concept which ignores some etiopathogenetic aspects of clinical atopy. Meanwhile, understanding cellular and molecular mechanisms of allergy may create prerequisites for development of new therapeutic areas, in order to effectively influence pathogenesis points of allergic inflammation and, thus, leading to therapeutic success. The review article concerns an antagonism between the two populations of T-helper cells (Th1 and Th2) carried out mainly by the action of IFN γ produced by activated Th1, and IL-4 secreted by activated Th2 which is at the heart of modern concept on the regulation of adaptive immunity. The prospects of immunotherapy of allergic diseases based on the polarization of the immune response are discussed, i.e., an activation of Th1 responses and Th2 suppression. This functional polarization can be mediated by the innate immune receptor agonist, i.e., synthetic and natural minimally-sized biologically active fragments (MBAF) with pathogen-associated molecular patterns. In this respect, a very promising drug registered in Russia is based on the synthetic MBAF, glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP), The licopid immunomodulator. This is due to the fact that GMDP, being an active substance of Licopid, is a highly specific ligand for the NOD2 receptor of innate immunity factors; it may cause activation of the NF- κ B transcription factor, and production of multiple immunoregulatory cytokines. Clinical and immunological efficacy of Licopid application in conventional therapy of atopic allergic diseases (asthma, atopic dermatitis, atopic variant of acute obstructive bronchitis) is presented as an overview of pre-clinical and clinical trials.

Keywords: glucosaminyl muramyl dipeptide (GMDP), allergic diseases, atopy, pathogenesis, IgE

Введение

Патогенетическую основу весьма распространенных сегодня аллергических болезней, определяющихся сенсибилизацией организма при воздействии генетических и средовых факторов [2, 11], составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции, связанные с изменением соотношения Th2-/Th1-лимфоцитов за счет преобладания Th2-цитокинового профиля и снижения активности Th1-лимфоцитов. Существующая сегодня концепция фармакотерапии аллергических atopических заболеваний ставит своей задачей не лечение, а лишь контроль за их течением [15]. Речь идет о широком спектре стероидных противовоспалительных, иммуносупрессивных, антилейкотриеновых, мембраностабилизирующих, антигистаминных и бронходилатирующих препаратов, направленных на уменьшение частоты и тяжести обострений, удлинение продолжительности ремиссий и повышение качества жизни пациентов. Осмысление клеточно-молекулярного механизма развития аллергопатологии создало предпосылки для развития направлений терапии,

позволяющей эффективно воздействовать на патогенез аллергического воспаления и тем самым приводить к излечению. В частности, изменение дозы, пути и кратности введения аллергена в организм больных аллергическими заболеваниями на стадии ремиссии (аллерген-специфическая иммунотерапия, АСИТ) позволило в целом ряде случаев добиться переключения гуморального иммунного ответа с IgE на IgG тип и излечения пациентов от атопии [13, 14]. Наибольшее внимание в последние годы привлекает использование препаратов, способных целенаправленно поляризовать иммунный ответ на аллергены в сторону Th1-клеток [16].

В этом отношении наиболее перспективными «поляризаторами» иммунного ответа в настоящее время являются агонисты рецепторов врожденного иммунитета: синтетические и природные минимальные биологически активные фрагменты (МБАФ) патоген-ассоциированных молекул (РАМР), и в частности единственный зарегистрированный в России в качестве лекарственного препарата синтетического МБАФ – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – иммуномоду-

лятор Ликолипид. ГМДП представляет собой минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Он оказывает выраженное модулирующее действие на клетки иммунной системы, являясь активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета [12].

Клинико-иммунологическая эффективность ГМДП (Ликолида) при комплексной терапии атопических аллергических заболеваний

Поскольку активное действующее начало Ликолида – ГМДП, как высокоспецифический лиганд NOD2-рецептора врожденного иммунитета, он способен вызывать активацию фактора транскрипции NF-κB и продукцию широкого спектра иммунорегуляторных цитокинов [17, 19]. Поэтому представляют интерес работы по изучению влияния иммуномодулятора на патогенетический механизм аллергического IgE-опосредованного воспаления. В настоящее время клиническими исследованиями продемонстрирована клинико-иммунологическая эффективность Ликолида при атопическом дерматите [4-6], бронхиальной астме [7], обструктивном бронхите атопического варианта течения [7]. Как правило, традиционная терапия включала гипоаллергенный быт, элиминацию причинно-значимых и облигатных аллергенов, использование противовоспалительной (местной и системной) терапии и, по необходимости, коррекцию дисфункций желудочно-кишечного тракта.

В частности, изучение клинической эффективности традиционной терапии с использованием Ликолида (основная клиническая группа) в лечении детей с обострением IgE-опосредованного атопического дерматита (АтД) средней степени тяжести, не имеющих на момент обследования признаков клинической манифестации сопутствующей бактериальной, вирусной и микотической инфекции, показало, что уже через 1 месяц от начала его применения наблюдалось сокращение площади поражения в 3,5 раза (при комплексной терапии – в 1,8 раза), а ко 2-му месяцу – в 3 раза (по сравнению с показателями через месяц лечения), при этом у 40% пациентов не выявлялись кожные проявления АтД [5]. Анализ интенсивности клинических проявлений АтД через месяц от начала терапии выявил более выраженное ее снижение в группе при использовании в традиционной терапии Ликолида (в 3,6 раза – через месяц, в 8,4 раза – через 2 месяца). Оценка субъективных данных (кожный зуд и нарушения сна) уже на 1-м месяце сочетанной терапии свидетельствует об их более выраженном снижении (в 37 раз), чем на фоне традиционной терапии (в 6,3 раза), причем у 85% детей, получавших в составе традиционной терапии Ликолипид, кожный зуд и нарушение сна к концу пер-

вого месяца терапии отсутствовали. Итоговый расчет индекса SCORAD продемонстрировал его снижение у больных, получавших Ликолипид в сочетании с традиционной терапией, в 4,2 раза (через 1 месяц) и в 14 раз (через 2 месяца), тогда как в группе с традиционной терапией отмечено его снижение лишь в 2,5 раза и в 4,4 раза соответственно. При оценке иммунологической эффективности сочетанной с Ликолипидом терапии, наряду с нормализацией показателей основных функций нейтрофильных гранулоцитов (рецепторной, фагоцитарной, микробицидной), было выявлено статистически значимое снижение содержания иммуноглобулина Е в периферической крови, в то время как традиционная терапия практически не повлияла на его уровень.

Катамнестическая оценка (через 6 месяцев) исходов традиционной терапии, сочетающейся с иммуномодулятором Ликолипид, и традиционной терапии продемонстрировала более высокую частоту обострения сопутствующих заболеваний (ангины, аденоидиты, респираторно-вирусные инфекции, ночной кашель), а также рецидивов АтД в группе сравнения, что послужило основанием для модификации иммуноориентированной терапии АтД, которая заключалась в назначении ранее предложенной схемы лечения с использованием Ликолида дважды, с интервалом в 2 месяца (суммарная доза препарата составила 50 мг) с оценкой ее клинической эффективности спустя 6 месяцев после окончания терапии [8]. Анализ результатов проведенного испытания пролонгированной иммуностропной терапии показал достоверное снижение числа обострений АтД (в 3,4 раза) относительно группы сравнения, более существенное снижение числа обострений сопутствующих заболеваний, что в целом свидетельствует о ее высокой клинической эффективности и целесообразности.

Е.О. Урбан (2004), применяя Ликолипид в комплексной терапии детей со среднетяжелой формой бронхиальной астмы (БА) и сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности, получила положительный клинический результат в виде более выраженного снижения количества эпизодов ОРВИ в год, значительно уменьшения продолжительности обострений бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ, а также более выраженной положительной динамики клинических проявлений БА, сопоставимой с результатами добавления в комплекс лечебных мероприятий у больных группы сравнения к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) β2-агониста пролонгированного действия – формотерола [3]. Так, у пациентов, получавших Ликолипид, была более значимой степень снижения дневных и ночных симптомов к окончанию периода наблюдения, степень

возрастания удельного веса легких приступов с одновременным уменьшением числа тяжелых. Наряду с этим, благодаря включению Ликопида в традиционную терапию, у части пациентов стало возможным снизить дозу ИГКС и перейти на базисную терапию препаратами кромоглинового ряда. Важно отметить, что наряду с позитивными клиническими эффектами Ликопида было выявлено достоверное снижение уровней содержания основных маркеров атопии — IgE и IL-4, что в совокупности с лабораторными признаками переключения иммунного ответа с Th2-типа на Th1 свидетельствовало о патогенетическом характере воздействия Ликопида на механизм аллергического воспаления.

Изучение эффективности применения Ликопида у детей с БА и частыми эпизодами ОРВИ в составе комплекса реабилитационных мероприятий на санаторном этапе показало сходную положительную динамику клинических, иммунологических и рентгенологических показателей [3]. Так, уже через неделю после начала реабилитационной терапии у всех больных было отмечено улучшение самочувствия, уменьшение количества жалоб и клинических проявлений заболевания. При этом анализ динамики показателей функции внешнего дыхания показал нарастание практически всех изучаемых параметров; при наблюдениях в течение года было отмечено достоверное уменьшение дневных и ночных симптомов, что позволило сократить потребность в бронхолитиках короткого действия (в 1,7-3 раза). При анализе иммунологических показателей после реабилитационной терапии с использованием Ликопида у 47,5% детей с исходно высоким уровнем IgE выявлено его трехкратное достоверное снижение.

Сведения о позитивных клинико-иммунологических эффектах комплексной терапии с включением в нее Ликопида получены у детей с острым обструктивным бронхитом (ООБ) [7], в отношении которого в последние годы отмечена высокая заболеваемость, тяжелое течение, частое развитие осложнений и переход в рецидивирующую обструктивную форму бронхита и бронхиальную астму [9, 18]. В ряде случаев у детей с БА и обструктивным бронхитом выявляется микоплазменная и хламидийная инфекция, формируются хронические очаги инфекции [20], возникают дисбиотические изменения в составе микрофлоры кишечника, выявляются плесневые и дрожжевые грибы, а также бактериальная флора, как триггеры обострений аллергических заболеваний [11]. В этой связи в настоящее время охарактеризованы два патогенетических варианта ООБ у детей, в основе развития которых лежат особенности иммунного ответа и степень выраженности изменений со стороны струк-

турно-функционального состояния клеточных мембран [9]. При этом если иммунный ответ при инфекционно-воспалительном варианте ООБ развивается преимущественно по Th1-типу, а особенности клиники свидетельствуют о преобладании инфекционного воспаления в генезе клинических симптомов данного варианта ООБ, то особенностью атопического варианта ООБ является его Th2-направленность, приводящая к гиперпродукции IgE. При сравнительной оценке иммуномодулирующих эффектов Ликопида у детей с ООБ атопического и инфекционно-воспалительного патогенетического варианта установлена достоверная позитивная клинико-иммунологическая динамика [7].

Экспериментальная оценка механизмов иммунотропных эффектов ГМДП (Ликопида) при атопиях

В экспериментальной модели аллергии немедленного типа с использованием лабораторных мышей, иммунизированных хроматографически очищенным аллергеном амброзии, показаны достоверные IgE-супрессирующие эффекты ГМДП, введенного на пике продукции гомоцитотропных антител (снижение в 3,6 раза) с сохранением эффекта спустя 15 суток после введения препарата (в 2,2 раза от исходного) [4, 5], что в целом соответствовало результатам клинических наблюдений. Для более детальной оценки причин наблюдаемого ГМДП-индуцированного снижения содержания IgE проведено исследование влияния ГМДП на продукцию мононуклеарами здоровых детей и больных аллергическими заболеваниями IgE, IFN γ , IL-4 в условиях *in vitro* [6]. Анализ полученных результатов позволил установить, что при инкубации мононуклеаров здоровых детей с ГМДП имело место увеличение концентрации IFN γ в супернатанте при выраженной тенденции к снижению содержания IL-4. Гурьяновой С.В. и соавторами (2009) обнаружено, что ГМДП *in vitro* модулирует пролиферацию ФГА- и анти-CD3-стимулированных мононуклеаров как у здоровых доноров, так и у больных БА, и в зависимости от дозы увеличивает продукцию ими IFN γ в 3-8 раз, а у больных БА существенно снижает секрецию IL-4 как интактными, так и митоген-стимулированными мононуклеарами [1]. Обнаруженное под действием ГМДП понижение продукции IL-4 лимфоцитами может служить одним из признаков его влияния на изменение баланса Th1/Th2 в сторону повышения активности Th1. Особо следует отметить, что активность ГМДП реализуется только в отношении активированных (аллергенами или митогенами) лимфоцитов и не проявляется на интактных клетках (не стимулированные мононуклеары здоровых доноров) [1, 4, 10]. Поскольку основной мишенью для ГМДП являются фагоцитирующие

клетки врожденного иммунитета, экспрессирующие внутриклеточный рецептор NOD2, наблюдаемое его влияние на поляризацию Т-хелперов с усилением цитокин-продуцирующей активности Th1 носит опосредованный характер.

Таким образом, полученные клинические данные, свидетельствующие об улучшении состояния больных аллергическими IgE-опосредованными заболеваниями в условиях традиционной терапии с использованием Ликопида, могут быть интерпретированы не только как предотвращение инфекционных осложнений основного заболевания,

но и как патогенетическое воздействие ГМДП, как агониста рецепторов врожденного иммунитета [3], на процесс аллергического воспаления немедленного типа в виде смещения соотношения Th1-\Th2-клеток в сторону Th1 и соответствующего снижения продукции патогенетически значимого IgE. Результаты клинико-экспериментальных исследований ГМДП (Ликопида) при аллергических заболеваниях позволяют предполагать более широкое успешное применение этого препарата в клинике IgE-опосредованных аллергических заболеваний.

Список литературы / References

1. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при атопической бронхиальной астме // Иммунология, 2009. № 5. С. 305-308. [Guryanova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Investigation into the influence of glucosaminylmuramyl dipeptide on the normalization of Th1/Th2 balance in patients with atopic bronchial asthma. *Immunologiya = Immunology*, 2009, no. 5, pp. 305-308. (In Russ.)]
2. Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? // Российский аллергологический журнал, 2004. № 1. С. 37-41. [Ilyina N.I. Epidemic of allergy – what are the reasons? *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal*, 2004, no. 1, pp. 37-41. (In Russ.)]
3. Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии атопических заболеваний // Аллергология и иммунология, 2013. Т. 14, № 4. С. 1-7. [Kozlov I.G., Kolesnikova N.V., Voronina E.V., Guryanova S.V., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide and other agonists of innate immunity receptors in the pathogenetic treatment of allergic diseases. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2013, Vol. 14, no. 4, pp. 1-7. (In Russ.)]
4. Колесникова Н.В., Коков Е.А., Андропова Т.М., Гурьянова С.В., Мещерякова Е.А., Кокова Л.Н., Лесик Д.В. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике // Российский аллергологический журнал, 2008. № 5. С. 50-55. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Andronova T.M., Guryanova S.V., Meshcheryakova E.A., Kokova L.N., Lesik D.V. Regulation by muramyl dipeptides synthesis of immunoglobulin E in the experiment and clinic. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal*, 2008, no. 5, pp. 50-55. (In Russ.)]
5. Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н., Чудилова Г.А., Андропова Т.М. Нарушения функциональной активности нейтрофилов у детей с атопическим дерматитом и их коррекция ликописом // Кубанский научный медицинский вестник, 2008. № 3-4 (102-103). С. 113-117. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kokova L.N., Chudilova G.A., Andronova T.M. [Disturbances of the functional activity of neutrophils in children with atopic dermatitis and their correction by licopid. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin*, 2008, no. 3-4 (102-103), pp. 113-117. (In Russ.)]
6. Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н., Чудилова Г.А., Нехотина И.В. Экспериментальная оценка механизмов IgE-супрессирующих эффектов мурамилдипептидов // Кубанский научный медицинский вестник, 2010. № 1 (115). С. 48-51. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kokova L.N., Danilov G.A., Nехotina I.V. The experimental study of MDP in modulation of IgE-synthesis. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin*, 2010, no. 1 (115), pp. 48-51. (In Russ.)]
7. Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Коков Е.А., Нехотина И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Сторожук С.В., Обухова Н.А. Иммуный статус детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом, сочетанными с хламидийной инфекцией // Кубанский научный медицинский вестник, 2011. № 2 (125). С. 88-91. [Kolesnikova N.V., Kokova L.N., Kokov E.A., Nехotina I.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Storozhuk S.V., Obukhova N.A. Immune status of children with IgE-mediated chronic respiratory diseases, combine with chlamydial infection. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin*, 2011, no. 2 (125), pp. 88-91. (In Russ.)]
8. Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н. Перспективы использования мурамилдипептидов в лечении аллергических IgE-опосредованных заболеваний // Аллергология и иммунология, 2014. № 4. С. 286-287. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kokova L.N. Muramyl dipeptide prospects for the use in the treatment of allergic IgE-mediated diseases. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2014, no. 4, pp. 286-287. (In Russ.)]
9. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // Практическая медицина, 2014. № 9. С. 82-88. [Mizernitsky Yu.L. Differential diagnosis and differentiated treatment of acute bronchial obstruction with SARS in infants. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2014, no. 9, pp. 82-88. (In Russ.)]

10. Ревякина В.А., Козлов И.Г., Воронина Е.В., Филатова Т.А., Сурков А.Г., Андропова Т.М. Возможно-сти глюкозаминил-мурамилдипептида в лечении atopических заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии, 2009. Т. 4, № 4. С.3-10. [Revyakina V.A., Kozlov I.G., Voronina E.V., Filatova T.A., Surkov A.G., Andronov T.M. Features muramyl-dipeptide glucosamine in the treatment of atopic diseases in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Problems of Practical Pediatrics*, 2009, Vol. 4, no. 4, pp. 3-10. (In Russ.)]
11. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей // Российский национальный согласительный документ по atopическому дерматиту. М.: Фармарус Принт, 2002. 192 с. [Khaitov R.M., Kubanova A.A. Atopic dermatitis: advice to practitioners. Russian national conciliation document on atopic dermatitis]. Moscow: Farmarus Print, 2002. 192 p.
12. Хаитов Р.М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (ликопида) // Иммунология, 1994. № 2. С. 47-50. [Khaitov R.M. The main target of immunomodulatory effects GMDP (licopid). *Immunologiya = Immunology*, 1994, no. 2, pp. 47-50. (In Russ.)]
13. Хутуева С.Х., Федосеева В.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы. М.: Экон, 2000. 252 с. [Hutueva S.X., Fedoseyeva V.N. Allergen-specific immunotherapy of asthma]. Moscow: Ekon, 2000. 252 p. (In Russ.)]
14. Boniface S., Koscher V., Mamessier E. Assessment of T-lymphocyte cytokine production in induced sputum from asthmatics: a flow cytometry study. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, no. 33, pp. 1238-1243.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention "Global Initiative for Asthma (GINA)" Update. 2015.
16. Irifune K., Yokoyama A., Sakai K., Watanabe A., Katayama H., Ohnishi H., Hamada H., Nakajima M., Kohno N., Higaki J. Adoptive transfer of T-helper cell type 1 clones attenuates an asthmatic phenotype in mice. *Eur. Respir. J.*, 2005, no. 25, pp. 653-659.
17. Khanferyan R., Kolesnikova N., Lesik D., DuBuske L.M. The role of NOD-2 Receptors in Modulation of IgE-synthesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, no. 9, p. 4.
18. Martinez F.D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*, 2002, Vol. 109, pp. 362-367.
19. Meshcheryakova E.A., Makarov E.A., Philpott D.J., Andronova T.M., Ivanov V.T. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*, 2007, no. 25, pp. 4515-4520.
20. Valacer D.J. Childhood asthma: causes, epidemiological factors and complications. *Drugs*, 2000, Vol. 59, pp. 43-45.

Автор:

Колесникова Н.В. — д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, заведующая ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Козлов И.Г. — д.м.н., профессор, вице-президент Российского научного общества иммунологов, заведующий лабораторией экспериментальной иммунологии и иммунофармакологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Гурьянова С.В. — к.б.н., лаборатория химии пептидов, ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

Кокков Е.А. — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Андропова Т.М. — к.х.н., президент ЗАО «Пептек», Москва, Россия

Author:

Kolesnikova N.V., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Clinical Immunology, Allergy and Laboratory Diagnosis of FPC and PPS, Head of Central Research Laboratory, Kuban State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Kozlov I.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Vice-President of Russian Society of Immunology, Head, Laboratory of Experimental Immunology and Immunopharmacology, Federal D. Rogachev Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Head, Department of Pharmacology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Guryanova S.V., PhD (Biology), Laboratory of Peptide Chemistry, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Kokov E.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergy and Laboratory Diagnosis of FPC and PPS, Kuban State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Andronova T.M., PhD (Chemistry), President, CJSC Peptek, Moscow, Russian Federation

Поступила 23.10.2015

Отправлена на доработку 09.11.2015

Принята к печати 10.12.2015

Received 23.10.2015

Revision received 09.11.2015

Accepted 10.12.2015