

В.С. Половинкина, Е.Ю. Марков

ИММУНОАДЪЮВАНТНЫЕ СВОЙСТВА МУРАМИЛДИПЕПТИДА

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»
Роспотребнадзора (Иркутск)

Мурамилдипептид (МДП) — минимальная структурная единица пептидогликана, входящего в состав клеточной стенки как Грам+ так и Грам— бактерий, способен активировать систему как врожденного, так и адаптивного иммунитета. МДП распознается, внутриклеточными Nod2- подобными рецепторами организма хозяина и инициирует, сигнальный, каскад реакций, приводящий, к синтезу иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов и активации механизмов иммунологической защиты, организма. В обзоре рассматриваются, структура, функции, иммуноадъювантные свойства МДП и его производных, а также перспективы: их клинического применения.

Ключевые слова: Мурамилдипептид (МДП), ПсЦ2-подобные рецепторы (ПГ.П2), иммуномодулятор, адъювант

STRUCTURE AND ADJUVANTICITY IMMUNE PROPERTIES OF MURAMYLDIPEPTIDE

V.S. Polovinkina, E.Yu. Markov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (Irkutsk)

Muramyl dipeptide (MDP) is a minimal peptidoglycan, motif common to Gram-negative and Gram-positive bacteria, activate both innate and adaptive immunity. MDP are recognized by Nod2-like-receptor that triggers of cell signaling pathways induction, activates of proinflammatory cytokine synthesis. In present review we consider structure, functions, adjuvanticity, immune properties and. clinical usage perspectives of MDP and. other muropeptides.

Key words: Muramyl dipeptide (MDP), Nod2-like-receptor (NLR2), immunomodulator, adjuvant

Достижения в области иммунохимии микроорганизмов, молекулярной генетики, биотехнологии и геной инженерии открывают новые перспективы по усовершенствованию вакцинных технологий, созданию вакцин, адъювантов и иммуномодуляторов. За последнее десятилетие разработано и клинически оценено большое число иммуномодулирующих препаратов. Их использование в терапии инфекционных и опухолевых заболеваний стало во многом стандартной процедурой. Как показали исследования, эффективными иммуномодуляторами и адъювантами являются вещества, полученные методами химического синтеза. Такие препараты обладают известным составом и строением и, как следствие, воспроизводимостью структуры и минимальным количеством примесей [7, 11]. Перспективным классом синтетических иммуностимуляторов являются мурамилдипептид (N-ацетилмурамил-Е-аланил-И-изоглутамин, МДП) и его производные, интенсивные исследования биологических и терапевтических свойств которых ведутся с 70-х годов прошлого века. Начало исследованиям было положено Е. Lederer с соавт., доказавшими, что именно МДП является компонентом, обуславливающим иммуностимулирующее действие полного адъюванта Фрейнда [23].

МДП представляет собой минимальную структурную единицу пептидогликана, обладающую адъювантной активностью. Он состоит из N-ацетилмурамовой кислоты (N-acetylmuramic acid, MurNAc), присоединенной к N-концу L-аланил-И-изоглутамин дипептида (L-alanine D-isoglutamine dipeptide). В настоящее время установлено, что МДП обладает всеми необходимыми для патоген-ассоциированных молекулярных структур (Pathogen-

Associated Molecular Patterns, PAMPs) свойствами, выражающимися в стимуляции врожденного иммунитета и способности формировать защиту от микробных инфекционных агентов у позвоночных животных [18, 23].

Поглощаясь клетками иммунной системы, мурамилдипептид специфически взаимодействует с Nod2-подобными рецепторами (англ. nucleotide-binding oligomerization domain receptors 2 — Nod-like-receptor 2, NLR2). NLR2-рецептор является членом семейства цитозольных белков-рецепторов (NLR), компонентов неспецифической иммунной системы, относящихся к так называемым образ- распознающим рецепторам, или PRRs (англ. pattern-recognition receptors). В состав NLR2 входят нуклеотид-связывающий домен и лейцин-богатые повторы, характерные для всех членов NLR семейства, а также 2 CARD домена (от англ. caspaseactivating and recruitment domain, домен активации и рекрутирования каспазы) [24].

Взаимодействие МДП и NLR2 запускает сигнальный каскад реакций, индуцирующий экспрессию большого количества генов, в частности, генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (NO-синтазы и циклооксигеназы, молекул главного комплекса гистосовместимости — ГКГС и т.д.). Активированные NLR2 олигомеризуются, образуют инфламмасому (англ. inflammasome от англ. inflammation (воспаление)) и далее взаимодействуют с ИР2-киназой (от англ. receptor-interacting protein 2 kinase, рецептор-взаимодействующая протеин 2 киназа), являющейся следующим звеном сигнального пути. Далее сигнал посредством реакций фосфорилирования и убиквитинизации поступает на

транскрипционный ядерный фактор NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), TNF-α (от англ. tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли- альфа), интерферонов (INF-γ), колониестимулирующих факторов (КСФ). Результатом активации NLR2 рецепторов, является воспалительная реакция организма, опосредованная синтезом провоспалительных цитокинов и хемокинов, клетками системы врожденного иммунитета. Сигнальный каскад, индуцированный NLR2-рецепторами, также вносит свой вклад в генерацию реактивных форм кислорода и активацию NO-синтазы [3, 4, 19, 20, 24, 25]. Стимуляция мурамилдипептидом синтеза IL-1 и TNF-α усиливает антимикробную функцию нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, повышает цитотоксическую активность макрофагов, NK-клеток (от англ. natural killer cells, естественные киллеры) и Т-киллеров, индукция синтеза КСФ активирует лейкопоз. Таким образом, мурамилдипептид и его производные участвуют в стимуляции всех форм противомикробной защиты организма: фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета [3, 4, 5, 25].

АДЬЮВАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МДП

В качестве иммуногенного адьюванта в составе вакцин МДП усиливает антимикробную активность, стимулирует активность фагоцитов, дендритных клеток (ДК), моноцитов и макрофагов, увеличивает на поверхности этих клеток экспрессию рецепторов, вовлеченных в процессы адгезии и поглощения антигенов (Аг). МДП стимулирует процессинг и презентацию входящих в состав вакцин Аг антиген-презентирующими клетками (АПК), усиливая, таким образом, индукцию антител (Ат) и Ат-опосредованную цитотоксичность. Кроме того, МДП индуцирует реакцию клеточного иммунитета, что показано кожными реакциями гиперчувствительности замедленного типа. МДП, при совместном введении с другими иммуномодуляторами и адьювантами, способен усиливать их стимулирующее воздействие на иммунную систему. При введении МДП совместно с цитокинами наблюдался синергический эффект, выражающийся в активации дифференцировки и пролиферации лимфоцитов. Многочисленные исследования на различных клеточных моделях (*in vitro*), в том числе и на линиях клеток крови человека, мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС), клеточных линиях моноцитов и макрофагов показали синергическое взаимодействие МДП и бактериального липополисахарида (ЛПС), агониста TLR4 рецепторов. В зависимости от клеточной линии, на которой проводилось исследование, наблюдалось увеличение синтеза TNF-α (от 2 до 400 раз), IL-1 β (от 5 до 300 раз), IL-6 (от 2 до 7 раз), IL-10 (в 3 раза). На примере TNF-α и IL-1 α было показано, что эффект достигался не за счет повышения стабильности

mRNA, а за счет активации транскрипции *de novo*. Исследования синергического взаимодействия МДП и CpG-олигонуклеотидов показали повышение синтеза IL-8 (в 4 раза) в опытах на клеточной линии моноцитов (monocytic cell line OCT-diff.THP-1), TNF-α (до 2000 раз) в опытах на клеточной линии РВМС [21, 22].

МДП и его структурные аналоги обладают способностью стимулировать антимикробную активность, противоопухолевый иммунитет, активировать иммунокомпетентные клетки и индуцировать синтез ряда цитокинов. Эти свойства МДП могли бы быть хорошим основанием для его клинического применения как стимулятора иммунитета при вторичных иммунодефицитных состояниях, противоопухолевого иммунитета, лейкопоза.

Мурамилдипептид является перспективным адьювантом, пригодным для создания субъединичных вакцин [1, 11, 21, 22]. На сегодняшний момент ведется ряд научно-исследовательских работ по включению МДП и его производных в состав различных вакцин, наряду с белковыми и пептидными антигенами. Так, в опытах на лабораторных животных было показано, что МДП обладает ярко выраженным адьювантным эффектом в смеси с экспериментальными субъединичными вакцинными препаратами против чумы. Было изучено действие комплекса капсульного антигена, клеточных оболочек чумного микроба с МДП *Y. pestis* EV на продукцию цитокинов разного профиля иммунокомпетентными клетками экспериментальных животных. Согласно полученным данным, МДП оказывает стимулирующее влияние на продукцию цитокинов: M-CSF (от англ. macrophage colony-stimulating factor, макрофагальный колониестимулирующий фактор), VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), IL-12, MIG (от англ. monokine induced by interferon-gamma, монокин, индуцируемый интерфероном гамма), TNF-α, IL-10, GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IFN-γ. Комплексный препарат, содержащий МДП, достоверно оказывает стимулирующее влияние на продукцию цитокинов: IL-18, IL-12, VEGF, GM-CSF, TNF-α. Совместное введение комплекса капсульного антигена и клеточных оболочек чумного микроба с МДП дает возможность оптимизировать индукцию антиген-специфического иммунного ответа [3, 12, 14, 27].

МДП также является кандидатом в адьюванты для экспериментальной вакцины против туберкулеза. Для повышения адьювантной активности МДП иммобилизовали на полилактид-ко-гликолидных микросферах. Ингаляционный способ введения аэрозоля обеспечил целевую доставку микросфер, содержащих МДП, к альвеолярным макрофагам, с которыми связаны основные морфофункциональные изменения в легких при туберкулезе [29]. Новый нетоксичный мурамилдипептид (НТ-МДП), ковалентно связанный с рекомбинантным

протективным антигеном *Bacillus anthracis* (PA83), является основой экспериментальной субъединичной вакцины от сибирской язвы. В опытах на лабораторных животных было показано, что НТ-МДП, мощный индуктор синтеза нейтрализующих Ат, оказывает ярко выраженное адьювантное воздействие, превосходя такие традиционные адьюванты как соединения алюминия. Простота получения НТ-МДП и конструкции (НТ-МДП)-(РА83), также свидетельствует о том, что НТ-МДП является многообещающим кандидатом в адьюванты для вакцины против сибирской язвы [28].

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МДП

В настоящее время синтезировано несколько десятков производных МДП с улучшенными фармакодинамикой, фармакокинетикой и биологической доступностью, обладающих большей иммуностимулирующей активностью и меньшими побочными эффектами по сравнению с исходным препаратом. Некоторые производные МДП уже нашли клиническое применение в России или за рубежом, другие проходят клинические испытания.

Разрешение на медицинское применение имеют такие препараты, как ромуртид (N-ацетилмурамил-В-аланил-В-изоглутамин-Ы6-стероил-В-лизин) в Японии и гилмурид (β-гептилгликозид-МДП), ликолипид (N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил- L-аланил-В-изоглутамин, глюкозаминил-МДП, ГМДП) — в России. Последний в настоящее время проходит клинические испытания в США, Англии, Австралии и Дании. За рубежом внедрены в клиническую практику или находятся на завершающих этапах клинических испытаний такие препараты, как мурабутид (N-ацетилмурамилШ-аланил-В-изоглутамин-а-п-бутиловый эфир), 6-О(тетрадецилгексадеканойл)-^ацетилмурамилШ-аланил-В-изоглутамин (вещество В30-MDP).

Ромуртид ^ацетилмурамилШ-аланил^изоглутамин^6-стероилШ-лизин, название химического соединения — муруктазин, название лекарственного препарата — ромуртид) является первым иммуномодулятором мурамилдипептидного происхождения, разрешенным для медицинского применения. В доклинических исследованиях ромуртид повышал резистентность мышей к инфекциям, вызываемым *Corynebacterium kutscheri*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes* [1, 11, 13]. Ромуртид оказывал существенный синергический эффект в защите животных от инфекции в комбинации с антибиотиками: цефазолином, гентамицином, амфотерицином В. В процессе доклинических и клинических исследований было установлено, что ромуртид является мощным индуктором синтеза ИЛ-1, ИЛ-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в культуре моноцитарно-макрофагальных клеток, стимулятором лейкопоэза [1, 9, 11, 16]. Полученные данные позволили сделать вывод, что ромуртид является высокоэффективным лекарственным

средством для восстановления числа лейкоцитов у онкологических больных после химио- или радиотерапии.

Доклинические и клинические исследования показали, что ромуртид является перспективным адьювантом. Разрабатываются методики применения этого производного мурамилдипептида для усиления эффекта противовирусных вакцин, в частности экспериментальных вакцин против гепатита В [1, 9, 11, 13, 16, 18].

Ликолипид (N-ацетилглюкозаминил-^ацетилмурамилФ-аланил^изоглутамин, ГМДП), по сравнению с МДП, обладает более высокой иммуностимулирующей активностью и слабой пирогенностью. Ликолипид способен стимулировать развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. При иммунизации мышей БЦЖ этот препарат увеличивает в 3 раза синтез фактора, угнетающего миграцию макрофагов [1]. Ликолипид вызывает 2 — 5-кратное усиление антителиобразования к корпускулярным и растворимым антигенам. В доклинических исследованиях выраженный стимулирующий эффект был выявлен при использовании ликолипада как адьюванта в экспериментальной ВИЧ-вакцине, содержащей рекомбинантный антиген gp120 [1, 11]. Стимулирующий эффект этого препарата был примерно в 2 раза выше, чем у МДП. Данные исследования показывают, что ликолипид является перспективным адьювантом, пригодным для использования в составе широкого спектра вакцин. Ликолипид обладает также и антиинфекционной активностью. Его применение за 1—4 дня перед введением смертельной дозы *E. coli* или *Ps. aeruginosa* защищает от 60 до 100 % животных от гибели, причем ликолипид и в этом тесте более эффективен, чем МДП [1]. Ликолипид обладает и антивирусной активностью, подавляет распространение вируса гриппа в организме зараженных мышей. Ликолипид — эффективный иммуномодулятор, он с большим успехом применяется в комплексе с антибактериальными и противовирусными средствами, например, при лечении герпетических инфекций.

Ликолипид является лекарственным средством, способствующим стимуляции лейкопоэза. Ежедневное введение ликолипада облученным животным в дозе 100 мкг в течение 8 дней достоверно увеличивает как общее число лейкоцитов, так и число нейтрофилов на 6 — 7-й день после облучения.

Кроме того, ликолипид обладает противоопухолевой активностью, тормозит рост некоторых перевиваемых опухолей, проявляет синергизм с другими противоопухолевыми агентами и иммуностимуляторами. Так, однократная инъекция циклофосфида за 1 ч до введения ликолипада значительно ингибирует рост карциномы Льюиса LLC. В доклинических исследованиях, комбинация ЛПС и ликолипада полностью излечивала от тимомы EL-4, от саркомы Mc-11, у вылеченных мышей развивался противоопухолевый иммунитет.

Результаты доклинических экспериментов и

клинических испытаний показали высокий иммуностимулирующий эффект ликопада. В настоящее время его применение разрешено при вторичных иммунодефицитных состояниях. Основными показаниями к назначению ликопада являются хронические неспецифические заболевания легких в стадиях обострения и ремиссии, острые и хронические гнойно-воспалительные процессы (постоперационные, посттравматические, постранные), трофические язвы; туберкулез; острые и хронические вирусные инфекции, такие, как генитальный и лабиальный герпес, герпетические кератиды и кератоувеиты, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция; поражения шейки матки, вызванные вирусом папилломы человека, бактериальные и кандидозные вагиниты, урогенитальные инфекции [8, 9, 10, 13].

Мурабутид (Франция) зарекомендовал себя как препарат, стимулирующий неспецифическую резистентность к вирусным инфекциям. Доказана его способность подавлять репликацию вируса иммунодефицита человека I типа в макрофагах и дендритных клетках. Данный препарат является перспективным адьювантом [30].

6-О(тетрадецилгексадеканойл)-N-ацетилмурамилФ-аланил-Э-изоглутамин (вещество В30-MDP) проходит 1-ю фазу клинических испытаний как адьювант в противогриппозной вакцине. Вакцина содержит гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа, которые инкорпорированы в холестероловые частицы (виросомы). В30-MDP, в составе этой вакцины, способствует индукции более сильного антителообразования по сравнению с обычной вакциной [1, 8, 10, 11, 26, 30].

Действующим началом Гилмурида является амфифильный гликозидный дериват МДП (β -гептилгликозид-МДП). Высокая биодоступность и биологическая эффективность и низкая токсичность гилмурида при пероральном приеме позволили внедрить это иммуностропное вещество в клиническую практику. Применение гилмурида в лечении и реабилитации больных в резидуальную фазу хронического описторхоза вызывало стойкое восстановление угнетенной фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, нормализовало сывороточную концентрацию IgA, IgG и IgM, абсолютное и относительное число CD4+ лимфоцитов и соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 + /CD8 +).

Гилмурид зарекомендовал себя как эффективный препарат для профилактики и коррекции иммунных и гематологических расстройств, вызванных химиотерапией злокачественных опухолей.

Глимурид применялся в комплексной терапии хронического гепатита С, при этом была продемонстрирована высокая эффективность препарата, отмечен выраженный противовирусный эффект, вероятно, связанный с известной способностью мурамилдипептидов индуцировать продукцию интерферонов, а также с активацией специфических

иммунных реакций в отношении вируса и инфицированных вирусом клеток. При применении Глимурида не выявлено отрицательных клинико-лабораторных побочных эффектов. На данный момент завершающий этап проходят работы по созданию на основе β -гептилгликозид-МДП, помимо парафармацевтика, иммуностропного лекарственного средства [1, 2, 4, 5, 6, 13, 15, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, благодаря широкому спектру иммуностимулирующих свойств, МДП и его производные являются перспективными иммуностропными лекарственными препаратами, адьювантами в составе ряда вакцин. Дальнейшие направления исследований иммуностимуляторов этого класса связаны с поиском новых эффективных производных МДП, изучением механизмов их воздействия на различные звенья иммунитета, а также с разработкой вопросов их клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Т., Пинегин Б. Мурамилдипептиды — иммуностропные лекарственные средства нового поколения // Венеролог. — 2006. — № 6. — С. 11-15.
2. Биологическая активность аномерных пар липофильных гликозидов N-ацетилмурамил-L-аланил-изоглутамин / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. - 2008. - Т. 145, № 5. - С. 561-564.
3. Влияние субклеточных фракций чумного микроба на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками белых мышей / В.С. Половинкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - № 3, Ч. 1. - С. 217-220.
4. Действие гликозидов мурамилдипептида на пролиферацию лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2 / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. - 2002. - Т. 134, № 8. - С. 186-190.
5. Действие циклоалкилгликозидов мурамилдипептида на антибактериальную резистентность мышей и продукцию цитокинов мононуклеарами человека / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. - 2009. - Т. 148, № 10. - С. 426-429.
6. Караулов А.В., Калюжин О.В., Земляков А.Е. Биологическая активность гликозидных производных N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин // Российский биотерапевтический журнал. - 2002. - № 1. - С. 12-24.
7. Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра // Педиатрия. - 2009. - Т. 87, № 4. - С. 140-149.
8. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (ликопада) / В.Т. Иванов [и др.] // Клиническая медицина. - 1997. - № 3). - С. 11-15.
9. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции / М.В. Десярева [и др.] // Медицинская иммунология. - 2000. - Т. 2. - № 1. - С. 69-76.

10. Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликопад в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике / Л.И. Винницкий [и др.] // Вестник РАМН. - 1997. - № 11. - С. 46-48.
11. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. - 1996. - № 8. - С. 7-12.
12. Получение микрокорпускулярного антигенного комплекса, способного формировать напряженный иммунитет против чумы на фоне экстренной неспецифической профилактики / В.С. Половинкина [и др.] // Журнал инфекционной патологии. - 2009. - Т. 16, № 3. - С. 178-179.
13. Производные мурамилдипептида в клинике / А.В. Караулов [и др.] // Актуальные вопросы клинической медицины. - 2002. - Т. 2. - С. 93-100.
14. Протективная активность субклеточных фракций *Yersinia pestis* при экспериментальной чуме у белых мышей / Е.Ю. Марков [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2004. - Т. 2, № 1. - С. 123-127.
15. Стимуляция резистентности мышей к бактериальной инфекции гликозидами мурамилдипептида / О.В. Калужин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. - 2003. - Т. 135, № 5. - С. 531-535.
16. Azuma I. Review: Inducer of cytokines in vivo: overview of field and romurtide experience // Int. J. Immunopharmacol. - 1992. - Vol. 14. - P. 487-496.
17. Effects of Glymurid on cellular and humoral components of the immunity *in vivo* / O.V. Kalyuzhin [et al.] // Allergy. - 1999. - Vol. 54, N 6. - P. 93.
18. Enhancing activity of mycobacterial cell-derived adjuvants on immunogenicity of recombinant human hepatitis B virus vaccine / Y. Koike [et al.] // Vaccine. - 1998. - Vol. 16, N 20. - P. 1982-1989.
19. Geddes K., Magalhaes J.G., Girardin S.E. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors // Nat. Rev. Drug Discov. - 2009. - Vol. 8. - P. 465-479.
20. Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome / F. Martinon [et al.] // Curr. Biol. - 2004. - Vol. 14. - N 21. - P. 1929-1934.
21. Jiang Z., Koganty R.R. Synthetic vaccines: the role of adjuvants in immune targeting // Curr. Med. Chem. - 2003. - Vol. 10. - P. 1423-1439.
22. MDP and other mucopeptides - direct and synergistic effects on the immune system / S. Traub [et al.] // J. Endotoxin Res. - 2006. - Vol. 12, N 2. - P. 69-85.
23. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives / F. El-louz [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1974. - Vol. 59. - P. 1317-1325.
24. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine / T. Petnicki-Ocwieja [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2009. - Vol. 106, N 37. - P. 15813-15818.
25. Nod-like receptors: cytosolic watchdogs for immunity against pathogens / J.C. Sirard [et al.] // PLoS Pathog. - 2007. - Vol. 3. - P. 1829-1836.
26. Phase 1 clinical tests of influenza MPD-virosome vaccine (KD-5382) / M. Kaji [et al.] // Vaccine. - 1992. - Vol. 10. - P. 663-666.
27. Protective activity of *Yersinia pestis* EV antigenic complex with the immunostimulators and combined use of doxycyclin / E. Yu. Markov [et al.] // Sei. J. Cent. Infect. Dis. Natur. Foci. - 2005. - P. 176-184.
28. Rapid generation of an anthrax immunotherapeutic from goats using a novel non-toxic muramyl dipeptide adjuvant / C.D. Kelly [et al.] // J. Immune Based Ther. Vaccines. - 2007. - Vol. 5, N 11. - P. 1-8. - Режим доступа: <http://www.jibtherapies.com/content/5/1/11>.
29. Screening for potential adjuvants administered by the pulmonary route for tuberculosis vaccines / C. Wang [et al.] // AAPS J. - 2009. - Vol. 11, N 1. - P. 139-147.
30. The synthetic immunomodulator murabutide controls human immunodeficiency virus type 1 replication at multiple levels in macrophages and dendritic cells / E.C. Darcissac [et al.] // J. Virol. - 2000. - Vol. 74, N 17. - P. 7794-7802.

Сведения об авторах

Половинкина Валерия Сергеевна - научный сотрудник биохимического отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047. г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78 ; тел.: 8 (3952) 22-01-38, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: valerisa@list.ru, adm@chumin.irkutsk.ru)

Марков Евгений Юрьевич - доктор биологических наук, заведующий биохимическим отделом ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора