DOI: 10.32364/2618-8430-2020-*-*-1-8

Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине

Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров, Л.Г. Ярилина, Е.В. Кожинова

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Иммунотропные препараты — лекарственные средства, оказывающие влияние на основные звенья иммунной системы или выработку цитокинов. Их применение началось с 1960-х гг. Большой выбор иммунотропных препаратов требует определять показания к назначению на основании их механизма действия. Клинические эффекты иммунотропных препаратов в комплексном лечении связаны со снижением продолжительности и тяжести инфекций, уменьшении потребности в антибиотиках. Один из новых препаратов, Полимурамил (комбинация глюкозаминилмурамилтрипептида, глюкозаминилмурамилтетрапептида и димера глюкозаминилмурамилтетрапептида) — агонист паттернраспознающих рецепторов, активатор фагоцитов, естественных киллеров и естественных киллеров, имеющих признаки Т-лимфоцитов, TLR4-рецепторов, синтеза регуляторных цитокинов, специфический лиганд NOD1- и NOD2-рецепторов Полимурамил в комплексном лечении усиливает противоинфекционную защиту, воздействуя как на местный, так и на врожденный иммунитет при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях (абсцессы, флегмоны, фурункулы, парапроктит) у больных с вторичной иммунной недостаточностью и при генетически детерминированных иммунодефицитах (аиммуноглобулинемии и гипоиммуноглобулинемии). Полимурамил позволяет разработать новые терапевтические подходы к коррекции иммунодефицитных состояний.

Ключевые слова: *мурамилпептиды, мукозальный иммунитет, врожденный иммунитет, иммуномодуляция, гнойные инфекции мягких тканей, перианальные свищи.*

Для цитирования: *Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Ярилина Л.Г., Кожинова Е.В. Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;1(*):1–8. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-*-*-1-8.*

Muramyl peptides: mechanisms of action, clinical efficacy, and future applications in medicine

T.P. Markova, D.G. Chuvirov, L.G. Yarilina, E.V. Kozhinova

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Immunotherapeutic agents are the type of drugs modifying main components of immune system or cytokine production. Their use began in 1960s. Considering wide range of immunotherapeutic agents, indications should be addressed based on the mechanisms of their action. Clinically, immunotherapeutic agents (as a part of complex treatment) reduce the duration and severity of infection diseases as well as the need for antibiotics. Among novel agents, polymuramyl (combination of glucosamine muramyl tripeptide, glucosamine muramyl tetrapeptide, and glucosamine muramyl tripeptide dimer) is of interest. This agent is a specific ligand of NOD1 and NOD2 receptors and an agonist of pattern-recognizing receptors — an activator of the production of regulatory cytokines, phagocytes, natural killer cells and natural killer T cells (a group of T cells sharing properties of both natural killer cells and T cells), TLR4-receptors. Polymuramyl as a part of complex treatment promotes anti-infectious protection affecting both local and innate immunity in chronic infectious inflammatory disorders (i.e., abscess, phlegmon, furuncle, paraproctitis etc.) in patients with secondary immunodeficiency and genetically determined immunodeficiency disorders (aglobulinemia, hypoglobulinemia). Polymuramyl is a novel therapeutic modality to correct immunodeficiency disorders.

Keywords: *muramyl peptides, mucosal component, innate immunity, immunomodulation, purulent infections of soft tissues, perianal fistulas.*

For citation: *Markova T.P., Chuvirov D.G., Yarilina L.G., Kozhinova E.V. Muramyl peptides: mechanisms of action, clinical efficacy, and future applications in medicine. Russian Medical Review. 2020;1(*):1–8. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-*-*-1–8.*

Иммунотропные препараты. Классификации

Иммунотропные препараты относятся к лекарственным средствам, оказывающим влияние на различные звенья иммунной системы или выработку цитокинов. Классификации иммунотропных препаратов предлагали разные авторы: Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин (1996), Р.И. Сепиашвили (2000), И.В. Нестерова и соавт. (2002); Т.П. Маркова (2003, 2014) [1–4].

В таблице 1 приведена классификация Р.М. Хаитова иммунотропных препаратов с учетом их происхождения [5] и указаны наиболее известные из них.

Таблица 1. Классификация иммунотропных препаратов по основному механизму действия
Table 1. Classification of immunotherapeutic agents based on the key mechanism of action

Группа Group	Подгруппа Subgroup	Название Name
Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы Immunostimulators affecting predominantly innate immune system	**Рекомбинантные ростовые факторы клеток врожденной иммунной системы** Recombinant growth factors of innate immune cells	**Молграмостим, филграстим и др.** Molgrastim, filgrastim etc.
	Агонисты паттернраспознающих рецепторов – активаторы фагоцитов Agonists of pattern-recognizing receptors – phagocyte activators	**Полимурамил, Ликопид** Polymuramyl, Licopid
	Агонисты паттернраспознающих рецепторов – индукторы интерферонов Agonists of pattern-recognizing receptors – interferon inductors	**Имихимод, Иммуномакс** Imiquimod, Immunomax
	Прочие индукторы интерферонов Other interferon inductors	**Тилорон, Кагоцел и др.** Tilorone, Kagocel etc.
	Рекомбинантные интерфероны Recombinant interferons	**Препараты интерферона альфа, бета, гамма** Interferon alpha, beta, and gamma preparations
	Прочие рекомбинантные цитокины Other recombinant cytokines	**Препараты интерлейкина-1** Interleukin (IL)-1 preparations
Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы Immunostimulators affecting predominantly adaptive immune system	**Рекомбинантные ростовые факторы клеток адаптивной иммунной системы** Recombinant growth factors of adaptive immune cells	**Препараты интерлейкина-2, интерлейкина-7** IL-2 and IL-7 preparations
	Тимические пептиды и их аналоги Thymic peptides and their analogues	**Тактивин, Тималин, Иммунотим и др.** Tactivin, Thymalin, Immunothym, etc.
	Моноклональные антитела – антагонисты ингибиторных молекул Monoclonal antibodies – antagonists of inhibitory molecules	**Ритуксимаб, алемтузумаб и др.** Rituximab, alemtuzumab, etc.
	Костномозговые пептиды Bone marrow peptides	**Миелопид*** Myelopide*
Иммуностимуляторы со смешанной активностью Immunostimulators with mixed activity	**Стимуляторы ранних этапов кроветворения** Stimulators of early stages of hematopoiesis	**Натрия нуклеинат** Sodium nucleinate
	Вакцина БЦЖ Calmette-Guérin bacillus vaccine	–
	Поливалентные лизаты бактерий и вирусов Bacterial and viral polyvalent lysates	**Имудон ИРС 19** Imudon IRS-19
	CpG- олигодезоксинуклеотиды CpG oligodeoxynucleotides	**Промун*** Promun*
Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с преимущественно антиоксидантной и детоксицирующей активностью Immunostimulators/immunomodulators with predominant antioxidant and detoxing activity	–	**Полиоксидоний** Polyoxidonium
Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с неуточненным механизмом действия Immunostimulators/immunomodulators with unclear mechanism of action	–	**Препараты эхинацеи, гомеопатические препараты** Echinacea preparations, homeopathy

**В настоящее время препарат в России не зарегистрирован. / *Not approved in Russian Federation.*

Одним из первых официнальных иммунотропных препаратов можно считать левамизол. Механизм действия и возможности его применения в медицине интенсивно изучались в 1960–1970-х гг. Тимические пептиды и их аналоги были созданы и исследованы в 1970–1980-х гг. Ряд препаратов имеют историческое значение, например миелопид, нуклеинат натрия [1–4]. Современные исследования уделяют большое внимание врожденному и мукозальному иммунитету и разработке новых иммунотропных препаратов.

Местный иммунитет и патогены

Углубленное изучение иммунотропных препаратов открывает новые аспекты механизма их действия и влияния

на патогенез иммунозависимых заболеваний. Особенности мукозального и врожденного иммунитета, включая сигнальные рецепторы врожденного иммунитета (паттернраспознающие, pattern-recognition receptors — PRR) и их взаимодействие с патогенами, лекарствами (антибиотиками, иммунотропными препаратами), имеют значение для поддержания защитной функции слизистых. Проникновение патогенов в организм человека чаще происходит через слизистые (респираторного и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), мочеполовой системы), поврежденную или воспаленную кожу. Борьба с патогенами осуществляется с участием лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми и кожей — MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). В зависимости от того, где анатомически размещается та или иная барьерная ткань, различают: TALT — носоглотка, евстахиева труба, ухо; NALT— носовая полость, ротоглотка, конъюнктива; BALT — трахея, бронхи, легкие, молочные железы; GALT — пищевод, желудок, тонкий кишечник и проксимальные отделы урогенитального тракта, дистальные отделы урогенитального тракта; SALT — кожа (дерма). MALT — наибольшая по площади (400 м^2) часть структур местного иммунитета, где вырабатывается в 200–300 раз больше специфических антител и сконцентрировано 50% иммунокомпетентных клеток. Для защитной функции слизистых также важен качественный состав слизи, в которую входят микробиота, кератин, дефенсины — противомикробные пептиды, секреторный иммуноглобулин А (sIgA). В слизи происходит уничтожение патогенов, что препятствует их проникновению через слизистые, так называемая «неиммунная элиминация» [6, 7].

Взаимодействие бактериальных антигенов с TLR-рецепторами на поверхности дендритных клеток приводит к созреванию, активации дендритных клеток и их миграции в лимфатические узлы. Презентация антигенов дендритными клетками Т- и В-клеткам сопровождается синтезом цитокинов, пролиферацией Т-хелперов и В-лимфоцитов, затем происходит синтез специфических иммуноглобулинов, особенно IgA и sIgA, защищающих слизистые. Уничтожение патогенов может осуществляться фагоцитами и клетками — естественными киллерами (ЕК-клетками) [8, 9].

Антитела обеспечивают процесс опсонизации поступающих в организм патогенных микроорганизмов, что облегчает поглощение и уничтожение патогенов фагоцитами, позволяет снизить частоту, продолжительность и тяжесть инфекционных заболеваний. Фагоциты имеют специфические рецепторы для IgG и IgA, что облегчает фагоцитоз патогенов, покрытых антителами, и уничтожение их с помощью ферментов фагосом. Патогены и специфические IgM, синтезируемые на раннем этапе иммунного ответа, активируют компоненты комплемента C3b и C4b, усиливающие опсонизацию. Фагоциты имеют рецепторы для этих компонентов комплемента, а также компонента С5, который способен активировать и усиливать фагоцитоз, приводящий к уничтожению патогена [8, 9].

За счет циркуляции цитокинов, IgA и sIgA, действия закона «хоминга» для иммунокомпетентных клеток происходит активация местного и системного иммунитета, поддерживается гомеостаз и осуществляется защита организма [6–9].

Иммунотропные препараты. Влияние на врожденный иммунитет

Изучение механизмов развития врожденного иммунитета было ознаменовано присуждением Нобелевской премии в 2011 г. и привело к открытию сигнальных рецепторов sPRR (signal pattern recognizing receptors), взаимодействие которых с патогенами активирует сначала врожденный, а затем адаптивный иммунитет, обеспечивая полноценную противоинфекционную защиту. Среди sPRR-рецепторов в настоящее время различают TOLL-подобные (TLR, NLR, NOD1 и NOD2) и RIG-подобные (RLR, RIG-1 и MDA-5). NLR взаимодействуют с бактериальными, RLR — с вирусными возбудителями внутриклеточно [10, 11]. У млекопитающих описаны и изучены 15 TLR-рецепторов, расположенных на мембране, в цитоплазме, в эндосомах нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, дендритных, эпителиальных и эндотелиальных клеток [6, 12, 13]. У большинства микроорганизмов есть структуры, называемые патоген-ассоциированными молекулярными образами (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), к ним можно отнести липополисахариды (ЛПС), липотейхоевые кислоты, маннаны, бактериальную ДНК, двухспиральную РНК вирусов, глюканы грибов. PAMP распознаются сигнальными рецепторами sPRR и индуцируют развитие Т-хелперов 1 или 2 типа (Th1 или Th2). Действие Th1 связано с клеточным ответом цитотоксических Т-клеток, макрофагов против внутриклеточных патогенов (вирусы, микоплазмы, хламидии), паразитов, клеток опухоли и сопровождается синтезом интерферона-γ (ИФНγ), интерлейкина ИЛ-12. При иммунном ответе с участием Th2 происходит преобразование В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез специфических иммуноглобулинов и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13. У здоровых людей синтезируются IgM, IgG, IgA, а при аллергических заболеваниях — IgE [14].

Отмечается интерес к проведению исследований по разработке препаратов, активирующих врожденный иммунитет, переключение синтеза IgE на синтез Ig других классов, действия Th2 на действие Th1 при иммунном ответе. Известен препарат глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — агонист паттернраспознающих рецепторов, активатор фагоцитов, специфический лиганд NOD2-рецептора, активатор фактора транскрипции NF-kB и регулятор синтеза цитокинов (повышает уровень ИФНγ, снижает уровень ИЛ-4) [15, 16]. Показана эффективность ГМДП при воспалительных, опухолевых, аллергических заболеваниях [16]. За рубежом получен синтетический аналог пептидогликана — ромуртид (препарат не зарегистрирован в России) [17].

Выделение фрагментов пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий *Salmonella typhi* привела к созданию нового препарата Полимурамила в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Полимурамил активирует цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета NOD1 и NOD2. Мурамилпептиды у здоровых людей как продукты распада клеточной стенки резидентных и транзиторных бактерий в ЖКТ попадают в кровь, органы и ткани и обеспечивают биологический и физиологический тренинг иммунной системы [18].

Химические свойства Полимурамила связаны с наличием в его составе альдегидной, карбоксильной и аминовой групп, он устойчив при pH от 3 до 11 в течение длительного времени. Препарат выпускается в жидком виде, расфасован в ампулы по 0,5 мл (200 мкг активного вещества), представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Полимурамил не обладает митогенным эффектом, не влияет на пролиферативную активность мононуклеаров, стимулированных фитогемагглютинином. На функциональную активность ЕК-клеток препарат оказывает стиму-

лирующий эффект в дозах 1 мкг/мл, 100 нг/мл и 10 нг/мл. При применении больших доз, 100 мкг/мл и 10 мкг/мл, эффекта не наблюдалось. В концентрациях 1, 10 и 100 мкг/мл индуцировалась продукция цитокинов ИЛ-12p70 (активатор Т-клеток), фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и ИЛ-6 *in vitro* макрофагами и дендритными клетками [19, 20].

Возможно, под влиянием мурамилпептидов происходит эпигенетическое репрограммирование клеток врожденного иммунитета или поддержание «тренированного иммунитета» для борьбы с патогенами в организме [19, 20].

Показано, что под влиянием Полимурамила (аналогично действию ЛПС) дендритные клетки синтезируют провоспалительные цитокины ФНОα, ИЛ-6. Незрелые дендритные клетки вырабатывают небольшое количество ФНОα, ИЛ-6, а Полимурамил способствует созреванию клеток и дополнительно стимулирует синтез ИЛ-8, CCL5, MIP-1β (macrophage inflammatory protein 1β — макрофагальный белок воспаления 1β). Снижение у дендритных клеток способности синтезировать ИЛ-1β приводит к снижению синтеза ФНО-α, что возможно при различных заболеваниях [18, 19]. Показана неэффективная трансляция мРНК ФНОα под действием мурамилдипептида (агонист рецептора NOD2) на моноцитарно-макрофагальную линию клеток MAC6. Экспрессия ФНО-α регулируется на стадии транскрипции фактором NF-kB и на стадии трансляции — серин-треониновой киназой МК-2, которая активируется киназой p38. TLR4 рецептор ЛПС может активировать оба пути активации ФНО-α. Мурамилдипептид может взаимодействовать с рецептором NLRP3, что приводит к сборке инфламмасомы и активации каспазы-1, фермент превращает про-ИЛ-1β в активный ИЛ-1β, который активирует киназу МК-2 и p38. Киназа МК-2 усиливает трансляцию цитокинов, включая ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8. Блокада синтеза ИЛ-1β соответственно подавляет синтез других цитокинов, что важно для понимания патогенеза воспаления при заболеваниях. Рекомбинантный ИЛ-1β связывается с рецепторами с меньшей аффинностью, чем естественный цитокин [18, 19, 21].

Результаты клинического применения Полимурамила

По данным Н.П. Ермошиной, Е.Е. Жильцовой (2013), при добавлении Полимурамила к лечению джозамицином у 14 из 15 больных с хронической пиодермией отмечен полный регресс воспаления, а у 8 из них наблюдалась полная эпителизация. В группе сравнения, получавшей только джозамицин, состояние клинической ремиссии было достигнуто у 2 из 13 пациентов, тогда как полная эпителизация не была достигнута ни у одного из них. В общем анализе крови произошли следующие изменения: нормализация количества лейкоцитов — у 2 пациентов, значительная тенденция к их снижению — у 5, повышение по сравнению с исходными данными — у 2, нормализация количества эозинофилов — у 1, повышение с 5 до 7% эозинофилов — у 1, нормализация палочкоядерных лейкоцитов — у 2, нормализация сегментоядерных (с/я) лейкоцитов — у 1 (у остальных пациентов наблюдалась тенденция к снижению с/я лейкоцитов от 62 до 53%), нормализация количества лимфоцитов — у 3 пациентов с лимфопенией и тенденция к повышению — у 3 пациентов с лимфоцитозом, нормализация показателей — у 6 пациентов с моноцитозом в исходе, моноцитоз — у 4 пациентов с нормальными показателями до лечения, нормализация СОЭ — у 7. В группе сравнения, не получавшей Полимурамил, изменения были следующими: сохранявшийся лейкоцитоз — у 1 пациента, повышение с/я лейкоцитов — у 8, лимфоцитоз — у 5, моноцитоз — у 6. Динамика иммунологических показателей не была достоверной, в целом отмечалась нормализация или повышение количества $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $HLA\text{-}DR^+$, ЕК-клеток, бактерицидности нейтрофильных лейкоцитов, уровня IgG, IgM, снижение индуцированной хемилюминесценции, фагоцитарного индекса по процентному содержанию нейтрофилов и моноцитов. В результате комплексного лечения с Полимурамилом клинический эффект отмечен у 86,7%, а в группе сравнения — у 60% пациентов. Переносимость Полимурамила была хорошей, лишь у 1 больного отмечена болезненность в месте инъекций [22].

М.В. Пащенков и соавт. было проведено открытое плацебо-контролируемое исследование на больных в возрасте 18–75 лет с гнойно-хирургическими инфекциями (абсцесс, карбункул, фурункул, флегмона). Группа из 30 больных получала Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней в комплексе со стандартной терапией (хирургическое лечение, антибиотики, перевязки с антисептическими растворами и мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол). Группа сравнения (30 больных) получала стандартную терапию. У всех до начала лечения была повышена функциональная активность фагоцитов, после лечения снижались показатели внутриклеточной бактерицидной активности, фагоцитарный индекс, зимозан-индуцированная хемилюминесценция, индекс стимуляции. Внутриклеточная бактерицидность, фагоцитарный индекс нейтрофилов, зимозан-индуцированная хемилюминесценция, уровень сывороточного IgM у больных, получавших Полимурамил, были достоверно выше, чем в группе сравнения. У получавших Полимурамил на 2 дня быстрее нормализовалась температура ($p<0,05$), но срок нахождения в стационаре и получения антибиотика в группах были сходными. После окончания курса Полимурамила у 30 пациентов отмечен регресс воспаления, а в группе сравнения улучшение наступило только у 21 из 30 пациентов ($p<0,05$). Получавшие Полимурамил пациенты субъективно отметили улучшение сна, снижение дискомфорта. Повышение уровня сывороточного IgM важно, так как он обладает активностью при уничтожении внеклеточной инфекции. Хорошая эффективность лечения (исчезновение клинических проявлений, регрессия очагов поражения на 75% и более) отмечена у 83,3% получавших препарат, и у 56,7% пациентов группы сравнения (разница достоверна). Таким образом назначение Полимурамила в комплексном лечении больных с гнойно-хирургическими инфекциями ускоряет уменьшение симптомов воспаления, процессы эпителизации в очаге поражения, нормализацию температуры [23].

Хронический парапроктит — заболевание, при котором в 15–30% случаев отмечено формирование параректальных свищей, при этом оперативное лечение в 7–30% не дает положительных результатов. Из 48 больных с хроническим парапроктитом, госпитализированных в колопроктологическое отделение, 28 больных после хирургического вмешательства получали противовоспалительную терапию, анальгетики, перевязки. Дополнительно 20 больным вводили Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней. У получавших Полимурамил отмечена коррекция дисбаланса $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+CD56^+$-клеток. Сохранялся дисбаланс ЕК и $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-клеток. Клинически у этих пациентов наблюдалось ускоренные очищение ра-

невой поверхности, формирование грануляций, эпителизация, уменьшалось воспаление, сокращались сроки госпитализации. На 10-е сут воспалительные изменения в ране (гиперемия, отек) в группе, получавшей препарат, наблюдались у 6,5%, а в группе сравнения — у 18,7% пациентов, формирование грануляций в ране наблюдалось у 92,3% и 77,8% больных соответственно [24].

В другом исследовании 30 больных 18–65 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (абсцессы, флегмоны кожи и подкожной клетчатки) без сопутствующей патологии были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и клинико-лабораторным проявлениям патологии. Доминирующим инфекционным агентом, высеваемым из раневого экссудата, являлся *Staphylococcus aureus*. У всех больных были измерены линейные размеры раны (длина, ширина, глубина) и рассчитана площадь до и после лечения. Стандартное лечение включало хирургическое вмешательство, противовоспалительную и антибактериальную терапию, перевязки (группа сравнения). Основная группа дополнительно получала Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней. У этих больных отмечено более выраженное повышение числа моноцитов через 5 дней, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Количество тромбоцитов достоверно повышалось в обеих группах. Количество $CD3^+CD16^+CD56^+$ ТЕК-клеток достоверно повышалось через 5 дней у пациентов, получавших Полимурамил. Количество $CD3^-CD16^+CD56^+$ ЕК-клеток повышалось через 5 дней у пациентов, не получавших препарат ($p<0,05$). У больных, получавших Полимурамил, количество $CD3^-CD16^+CD56^+$ ЕК-клеток изначально было в пределах нормы и через 5 дней достоверно не менялось. Можно отметить повышение бактерицидной активности лейкоцитов в обеих группах после лечения ($p>0,05$). Повышение поглотительной активности нейтрофилов через 5 дней было достоверным у получавших Полимурамил. Повышение количества тромбоцитов расценивается положительно в связи с синтезом ранозаживляющего фактора роста. Площадь раны и ее глубина через 5 дней наблюдения были достоверно меньше у пациентов, получавших Полимурамил [25].

В исследовании О.И. Летяевой и соавт. (2018) изучена динамика уровня цитокинов у больных с хронической пиодермией, получавших Полимурамил. Группа из 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с хронической пиодермией (остиофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез) и 2–3 рецидивами в год были рандомизированно разделены на 2 группы: 1-я группа (17 человек) получала стандартное лечение, 2-я группа (18 человек) дополнительно к стандартному лечению получала Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней. Длительность наблюдения составила 6 мес. У пациентов, получавших Полимурамил, наблюдали ускорение регрессии клинических проявлений и индукцию стойкой ремиссии. Через 6 мес. не отмечалось пустул/фурункулов у 9 пациентов из получавших Полимурамил, и только у 3 пациентов из группы сравнения ($p<0,05$). Уровень ИФНγ и ИЛ-4 начинал снижаться с 14-го дня наблюдения, через 6 мес. снижение ИФНγ, ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-10 оставалось достоверным у пациентов, получавших Полимурамил, при этом в группе сравнения динамика показателей не была достоверной. Через 6 мес. в обеих группах сохранялось достоверное снижение уровня ФНО-α. Снижение уровня цитокинов связано с уменьшением воспаления и выраженности клинических проявлений [26].

Интересные результаты получены при назначении Полимурамила по 200 мкг внутримышечно через день № 5 в комплексном лечении больных с Х-сцепленной агаммаглобулинемией и гипогаммаглобулинемией (общая вариабельная иммунная недостаточность), получавших заместительную терапию иммуноглобулинами (ВВИГ) внутривенно в дозе 0,4 г/кг веса. Полимурамил вводили пациентам, если заместительная терапия ВВИГ была недостаточной и полностью не купировала клинические проявления хронических заболеваний и респираторных инфекций (отиты, синуситы, бронхиты, пиелонефриты, патология ЖКТ). Через 3 мес. после введения Полимурамила у больных отмечено повышение количества активированных $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-клеток с 7,01±1,07% до 19±4,06% и $CD8^+HLA\text{-}DR^+$-клеток с 6,3±1,17% до 18,9±4,04%. Отмечено повышение экспрессии TLR-рецепторов на моноцитах и $TLR4^+$-клеток с 21,2±2,3% до 43,7±3,81%. Не отмечалось повышения показателя спонтанного теста восстановления нитросинего тетрозолия [27, 28]. Применение заместительной терапии ВВИГ и Полимурамила курсами каждые 3 мес. в течение года обеспечило существенный клинический эффект в виде трехкратного снижения частоты обострений очагов хронических инфекций и сокращения потребности в применении антибиотиков на 70% [29].

Заключение

Развитие клинической иммунологии и новые технологии позволили создать инновационные иммунотропные препараты, оказывающие преимущественное воздействие на местный и врожденный иммунитет. Одним из таких препаратов является Полимурамил — агонист паттернраспознающих рецепторов, активатор фагоцитов, ЕК и ЕКТ-клеток, $TLR4^+$-клеток, синтеза регуляторных цитокинов, специфический лиганд NOD1- и NOD2-рецепторов. Полимурамил в комплексном лечении демонстрирует возможности усиления противоинфекционной защиты, включая как местный, так и врожденный иммунитет при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях (абсцессы, флегмоны, парапроктит) у больных с вторичной иммунной недостаточностью и при генетически детерминированных иммунодефицитах (аиммуноглобулинемия и гипоиммуноглобулинемия). Полимурамил является новым достижением в создании иммунотропных препаратов и понимании иммунопатогенеза противоинфекционной защиты.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Корус Фарм» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. ООО «Корус Фарм», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Корус Фарм» может отличаться от мнения авторов и редакции.

Acknowledgement

The publication is supported by LLC «Corus Pharm» according to the internal policy and existing legislation. LLC «Corus Pharm», its employees or representatives did not participate in the writing of this paper and are not responsible for either content or any financial or other agreements with third parties regarding this paper. LLC «Corus Pharm» view can be different from that of the authors and Editorial Board.

Литература

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Клиническая медицина. 1996;74(8):7–12.
2. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: ТОРУС ПРЕСС; 2014.
3. Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. Иммунотерапия и иммунотропные препараты. Справочник по иммунотерапии для практического врача. М.: Диалог; 2002.
4. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Аллергология и иммунология. 2002;3(3):325– 331.
5. Иммунотерапия: руководство для врачей. Под. ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
6. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ. 2018;8(1):19– 27.
7. Tricarico D., Variccio A., d'Ambrozio C. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate». Arzneim-forsch/drug. 2004;54(1):52– 63. DOI: 10.1055/s-0031-1296937.
8. Falchetti R. Ismigen effects on human lymphocytes. American Collegge of Chest Physichians: Italian chapter. National Meething. Naples/Italy. 20– 22 June 2002.
9. Garret W.S., Gordon J.I., Glimcher L.H. Homeostasis and inflammation in the intestine. Cell. 2010;140:859– 870. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023.
10. Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-1-like receptors in antiviral innate immunity. J Biol Chem. 2007;282(21):15315– 15318. DOI: 10.1074/jbc.R700007200.
11.Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M. et al. Peptidiglycan molecular requirements allowing detection by NOD1 and NOD2. J Biol Chem. 2003;278(43):41702– 41708. DOI: 10.1074/jbc.M307198200.
12. Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. N Engl J Med. 2000;343(5):338– 344. DOI: 10.1056/NEJM200008033430506.
13. Medzhitov R. TOLL-like receptors and innate immunity. Nat Immunol. 2001;1(2):135– 145. DOI: 10.1038/35100529.
14. Ярилин А.А. Иммунология. М.: Медицина; 2010.
15. Meshcheryakova E.A., Makarov E.A., Philpott D.J. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effect and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. Vaccine. 2007;25:4515– 4520. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006.
16. Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Андронова Т.М. Мурамилпептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплксной терапии аллергических заболеваний. Рос. аллерголог. журнал. 2015;5:59– 67.
17. Azuma I. Development of the cytokine inducer romurtide: experimental studies and clinical application. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:425–428. DOI: 10.1016/0165-6147 (92) 90134-R.
18. Пащенков М.В., Алхазова Б.И., Львов В.Л., Пинегин Б.В. Особенности индукции провоспалительных генов в дендритных клетках и макрофагах под действием глюкозаминилмурамилтрипептида грамотрицательных бактерий. Иммунология. 2013;34(1):10–15.
19. Пащенков М.В., Попилюк С.Ф., Алхазова Б.И. и др. Влияние муропептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, на макрофаги и дендритные клетки человека. Цитокины и воспаление. 2012;11(1):33–41.
20. Львов В.Л., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М., Пащенков М.В. Применение композиции, состоящей из низкомолекулярных фрагментов пептидогликана грамотрицательных бактерий, для лечения и профилактики заболеваний человека. Патент Российской Федерации 2441906. Опубликовано 10.02.2012. Бюллетень Роспатента № 4.
21. Wolfert M.A., Murray T.F., Boons G.J., Moore J.N. The origin of the synergistic effect of muramyl dipeptide with endotoxin and peptidoglycan. J Biol Chem. 2002;277:39179–39186. DOI: 10.1074/jbc.M204885200.
22. Ермошина Н.П., Жильцова Е.Е. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность препарата Полимурамил в лечении хронических рецидивирующих пиодермий. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2013;3:2036–2040. (Электронный ресурс). URL: https://e-koncept.ru/2013/53410.htm. Дата обращения: 21.01.2020.
23. Пащенков М.В., Будихина А.С., Голубева Н.М. и др. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора Полимурамил при гнойной хирургической инфекции. Иммунология. 2012;33(4):199–203.
24. Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калуцкий П.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность использования Полимурамила в комплексном лечении больных с параректальными свищами. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018;4:56–60. DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/09.
25. Киршина О.В., Токарев А.В., Лагерева Ю.Г. и др. Композиция мурамилпептидов, включающих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, в лечении гнойных инфекций мягких тканей. Инновационный иммуномодулятор Полимурамил в эксперименте и клинике. Корус Фарм. 2019;83–98.
26. Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Маркеева Д.А. и др. Клиническая и цитокин-модулирующая эффективность композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, при хронической пиодермии. РМЖ. 2018;8(1):9–13.
27. Кролевец Д.И., Сизякина Л.П., Андреева И.И. и др. Эффективность терапии у пациентов с а- и гипогаммаглобулинемией. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(4):57–62.
28. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Мартынова И.А. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. Вена у пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител. Рос. аллерголог. журнал. 2016;1:16–22.
29. Данилова Д.И. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипов первичных иммунодефицитов с а- и гипогаммаглобулинемией. Дис. … канд. мед. наук. Ростов на/Д. 2019.

References

1. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulators and some aspects of their clinical use. Klinicheskaya meditsina. 1996;74(8):7–12 (in Russ.).
2. Markova T.P. Often illing children. View of immunologist. M.: TORUS PRESS; 2014 (in Russ.).
3. Nesterova I.V., Starchenko A.A., Ivanova S.A., Simbirtsev A.S. Immunotherapy and immunotropic drugs. Immunotherapy Handbook for the Practitioner. Dialogue Issue. 2002 (in Russ.).
4. Sepiashvili R.I. Classification and basic principles of the use of immunomodulating drugs in clinical practice. Allergologiya i immunologiya. 2002;3(3):325–331 (in Russ.).
5. Immunotherapy: a guide for doctors. Ed. Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I., Shulzhenko A.E. M.: GEOTAR-Media. 2018 (in Russ.).
6. Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the fineness of the interaction. RMJ. 2018;8(1):19–27 (in Russ.).
7. Tricarico D., Variccio A., d'Ambrozio C. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate». Arzneim-forsch/drug. 2004;54(1):52–63. DOI: 10.1055/s-0031-1296937.
8. Falchetti R. Ismigen effects on human lymphocytes. American Collegge of Chest Physichians: Italian chapter. National Meething. Naples/Italy. 20–22 June 2002.
9. Garret W.S., Gordon J.I., Glimcher L.H. Homeostasis and inflammation in the intestine. Cell. 2010;140:859–870. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023.
10. Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-1-like receptors in antiviral innate immunity. J Biol Chem. 2007;282(21):15315–15318. DOI: 10.1074/jbc.R700007200.
11. Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M. et al. Peptidiglycan molecular requirements allowing detection by NOD1 and NOD2. J Biol Chem. 2003;278(43):41702–41708. DOI: 10.1074/jbc.M307198200.
12. Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. N Engl J Med. 2000;343(5):338–344. DOI: 10.1056/NEJM200008033430506.
13. Medzhitov R. TOLL-like receptors and innate immunity. Nat Immunol. 2001;1(2):135–145. DOI: 10.1038/35100529.
14. Yarilin A.A. Immunology. M.: Medcine. 2010 (in Russ.).
15. Meshcheryakova E.A., Makarov E.A., Philpott D.J. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effect and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. Vaccine. 2007;25:4515–4520. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006.
16. Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Muramylpeptides and other innate immunity receptors agonists in the complex treatment of allergic deseases. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2015;5:59–67 (in Russ.).
17. Azuma I. Development of the cytokine inducer romurtide: experimental studies and clinical application. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:425–428. DOI: 10.1016/0165-6147 (92) 90134-R.
18. Pashchenkov M.V., Alkhazova B.I., Lvov V.L., Pinegin B.V. Features of the induction of pro-inflammatory genes in dendritic cells and macrophages under the action of glucosaminylmuramyl tripeptide of gram-negative bacteria. Immunologiya. 2013;34(1):10–15 (in Russ.).
19. Pashenkov M.B., Popylyuk S.F., Alkhazova B.I. et al. Influence of muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue on macrophages and dendrytic human cells. Tsitokiny i vospaleniye. 2012;11(1):33–41 (in Russ.).
20. Lvov V.L., Pinegin B.V., Khaitov R.M., Pashchenkov M.V. The use of a composition consisting of low molecular weight fragments of peptidoglycan of gram-negative bacteria for the treatment and prevention of human diseases. Patent of the Russian Federation 2441906. Published: 02/10/2012. Bulletin of Rospatent No. 4 (in Russ.).
21. Wolfert M.A., Murray T.F., Boons G.J., Moore J.N. The origin of the synergistic effect of muramyl dipeptide with endotoxin and peptidoglycan. J Biol Chem. 2002;277:39179–39186. DOI: 10.1074/jbc.M204885200.
22. Ermoshina N.P., Zhiltsova E.E. Clinical and immunological efficacy and safety of the drug polyuramil in the treatment of chronic recurrent pyoderma. Scientific and methodological electronic journal «Concept». 2013;3:2036–2040. (Electronic resource). URL: https://e-koncept.ru/2013/53410.htm. Access date: 21.01.2020 (in Russ.).
23. Pashchenkov M.B., Budikhina A.S., Golubeva N.M. et al. Results of a phase II/III clinical trial of an immunomodulator polymuramyl in patients with purulent surgical infections. Immunology. 2012;33(4):199–203 (in Russ.).
24. Zaikin E. Yu., Lazarenko V.A., Kalutski P.V. et al. Clinical and immunological efficiency of polymuramil in complex treatmenresiduet of patients with perianal fistulas. Kursk Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye». 2018;4:56–60 (in Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/09.
25. Kirshina O.V., Tokarev A.V., Lagereva Yu.G. et al. A combination of muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of purulent soft tissue infections. Innovation immunomodulator POLIMURAMYL in cxperiment and clinic. Korus Pharm. 2019;83–98 (in Russ.).
26. Letyaeva O.I., Ziganshin O.P., Markeeva D.A. et al. Clinical and cytokine-modulating efficacy of a composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of chronic pyodermia. RMJ. 2018;8(1):9–13 (in Russ.).
27. Krolevets D.I., Syziakina L.P., Andreeva I.I. et al. Efficiency of complex therapy in patients with a- and hypogammaglobulinemia. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2018;9(4):57–62 (in Russ.).
28. Latysheva E.A., Latysheva T.V., Martynova I.A. Evaluation of the effectiveness and safety of an immunoglobulin preparation for intravenous administration I.G. Vein in patients with a predominant violation of the synthesis of antibodies. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2016;1:16–22 (in Russ.).
29. Danilova D.I. Clinical and immunological characteristics of the phenotypes of primary immunodeficiencies with a- and hypogammaglobulinemia, thesis. Rostov-on-Don. 2019 (in Russ.).

Сведения об авторах:
Маркова Татьяна Петровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, ORCID iD 0000-0002-1330-1035;
Чувиров Денис Геннадьевич — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0002-6109-1669;
Ярилина Лариса Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики, ORCID iD 0000-0002-0531-2682;
Кожинова Елена Вадимовна — старший преподаватель кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0001-8106-5831.
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.91.
Контактная информация: *Маркова Татьяна Петровна, e-mail: logot12@list.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *16.02.2020.*

About the authors:
Tat'yna P. Markova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, ORCID iD 0000-0002-1330-1035;
Denis G. Chuvirov — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, ORCID iD 0000-0002-6109-1669;
Larisa G. Yarilina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, ORCID iD 0000-0002-0531-2682;
Elena V. Kozhinova — MD, Senior Teacher of the Department of Clinical Immunology and Allergy, ORCID iD 0000-0001-8106-5831.
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation. 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation.

Contact information: *Tat'yna P. Markova, e-mail: logot12@list.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *16.02.2020.*

КЛАССИФИКАЦИЯ* ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ (ИМ)

ИМ с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы

Рекомбинантные ростовые факторы клеток врожденной иммунной системы	**Молграмостим, Филграстим**

ПОЛИМУРАМИЛ® применяется у взрослых одновременно с антибактериальными препаратами (принцип «двойного удара») в комплексной терапии:

— вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно

— воспалительных процессов кожи, мягких тканей;

— острых и хронических поверхностных и глубоких пиодермий: остиофолликулита, фолликулита, импетиго, сикоза, глубокого фолликулита, фурункулеза, карбункула гидраденита, абсцессов;

— для лечения и профилакики хирургических инфекций, в т.ч. послеоперационных гнойно-септических осложнений

Агонисты паттернраспознающих рецепторов –активаторы фагоцитов	**Полимурамил** (природные фрагменты клеточной стенки) Ликопид (полусинтетический мурамилпептид)
Агонисты паттернраспознающих рецепторов –индукторы интерферонов	**Имихимод, Иммуномакс**
Прочие индукторы интерферонов	**Тилорон, Кагоцел**
Рекомбинантные интерфероны	**Интерфероны альфа, бета, гамма**
Прочие рекомбинантные цитокины	**Интерлейкин-1**

ИМ с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы

Рекомбинантные ростовые факторы клеток адаптивной иммунной системы	**Интерлейкин-2, Интерлейкин-7**
Тимические пептиды и их аналоги	**Тактивин, Тималин, Иммунотим**
Моноклональные антитела – антагонисты ингибиторных молекул	**Ритуксимаб, Алемтузумаб**
Костномозговые пептиды	**Миелопид**

ИМ со смешанной активностью

Стимуляторы ранних этапов кроветворения	**Натрия нуклеинат**
Вакцина БЦЖ	
Поливалентные лизаты бактерий и вирусов	**Имудон ИРС 19**
CpG- олигодезоксинуклеотиды	**Промун**

ИМ с преимущественно антиоксидантной и детоксицирующей активностью

Полиоксидоний

ИМ с неуточненным механизмом действия

Эхинацея, гомеопатические препараты

адаптировано из Иммунотерапия: руководство для врачей / под ред. Р.М.Хаитова, Р.И.Атауллаханова, А.Е.Шульженко. 2-е изд., перераб и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018 и статьи в РМЖ. Медицинское обозрение "Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине" Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров, Л.Г. Ярилина, Е.В. Кожинова DOI: 10.32364/2618-8430-2020--*-1-8"

www.polymuramyl.ru