

Н. В. КОЛЕСНИКОВА

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУРАМИЛДИПЕПТИДОВ (ГМДП) ПРИ НАРУШЕНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Анализ данных научной литературы об особенностях иммунитета при физиологической беременности и ее осложнениях, а также о возможности коррекции нарушений репродуктивной функции с помощью мурамилдипептидов (ГМДП).

Отмечаемое сегодня ухудшение состояния репродуктивного здоровья во многом обусловлено социально-экономическими стрессами и неблагоприятной экологической обстановкой, приводящими к значительному увеличению иммунопатологических состояний, к росту заболеваемости женщин и мужчин репродуктивного возраста, увеличению частоты бесплодия, осложненному течению беременности и к заболеваниям новорожденных. Инфекции половых путей являются одной из причин нарушения иммунитета и репродуктивной функции женщин, в связи с чем, особую значимость приобретают знания стремительно развивающейся иммунологии репродукции и их клиническая реализация. Анализ данных литературы позволяет считать важным итогом иммунологических открытий последних лет изменение взглядов на вопрос лечения инфекционных болезней и роли лекарственных препаратов, как активаторов врожденного иммунитета, среди которых важную роль играет синтетический аналог компонента бактериальной стенки – мурамилдипептида (глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП) – как активное действующее начало отечественного лекарственного препарата с известным молекулярным механизмом действия. В настоящем обзоре представлены современные данные, включая результаты собственных исследований, свидетельствующие о клинико-иммунологической эффективности ГМДП при нарушениях репродуктивной функции.

Заключение. Анализ литературных данных о многолетней практике применения иммуностимулирующих препаратов на основе мурамилдипептидов (ГМДП) в терапии целого ряда гинекологических заболеваний, а также в программах прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста, свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности иммуностимулирующей терапии, а также о возможности расширения клинических показаний для направленной коррекции врожденного иммунитета с помощью ГМДП.

Ключевые слова: мурамилдипептиды, репродуктивная функция, генитальные инфекции, иммунокоррекция

Для цитирования: Колесникова Н.В. Клинико-иммунологическая эффективность мурамилдипептидов (ГМДП) при нарушениях репродуктивной функции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 120-128. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-120-128

For citation: Kolesnikova N.V. Clinical and immunological efficacy of muramyl dipeptide (GMDP) in fertility disorders (scientific review). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 120-128. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-120-128

N. V. KOLESNIKOVA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF MURAMYLDIPEPTIDE (GMDP) IN FERTILITY DISORDERS
(scientific review)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina Street, 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. The analysis of literature data on the peculiarities of immunity in physiological pregnancy and its complications, as well as the possibility of correction of fertility disorders using muramyl dipeptide.

Recent deterioration of reproductive health is largely due to socio-economic stresses and unfavorable environmental conditions, leading to a significant increase in immunopathological states, an increase in the incidence of women and men of reproductive age, increasing frequency of infertility, complicated pregnancy and neonatal diseases. Genital tract infections are one

of the causes of disorders of immune and reproductive functions of women, in this connection, so that the knowledge of the fast-growing immunology of reproduction and their clinical implementation take on particular significance. Analysis of literature data allows us to consider an important outcome of the immunological discoveries of the last years a change of opinion on the issue of infectious diseases treatment and the role of drugs as activators of innate immunity, among which an important role is given to a synthetic analogue of a component of bacterial wall – muramyl dipeptide (glucosaminilmuramylpentapeptide, GMDP) as an active domestic active principle of a medicinal product with a known molecular mechanism of action. This review presents recent data, including results of research showing the clinical and immunological efficacy of GMDP in reproductive function disorders.

Conclusion. Analysis of published data on long-term practice of application of immunotropic drugs based on muramyl dipeptide (GMDP) in the therapy of a number of gynecological diseases, as well as in programs preconception preparation of women of reproductive age, evidence of high clinical and immunological efficacy of immune modulating therapy, as well as on the possibility of expanding clinical indications for the directional correction of innate immunity through GMDP.

Keywords: muramyl dipeptide, reproductive function, genital infection, immunocorrection

Известно, что репродуктивная функция является достоверным критерием социального и биологического здоровья общества, биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды [1]. Большинство исследований в области проблем репродукции касается невынашивания: при обследовании больных с бесплодием неясного генеза в 15% случаях обнаруживается беременность, прерывающаяся в ранние сроки [2, 3], и с каждым последующим выкидышем риск невынашивания беременности существенно повышается [4]. Анализ современных данных по оптимизации диагностики и лечения различных форм нарушения фертильности позволяет представить общий алгоритм исследования причин нарушения репродуктивной функции, как поликомпонентное обследование, предусматривающее изучение возможных факторов как мужского, так и женского бесплодия [5, 6]. Среди причин нарушений репродуктивного здоровья могут быть анатомические, инфекционные, иммунологические, эндокринные, генетические факторы, однако особое внимание привлекают иммунологические нарушения, что обусловлено некоторым переосмыслением значения иммунной системы в процессах репродукции. Так, несмотря на известные экспериментальные данные о том, что беременность представляет собой так называемый «Th2-феномен», то есть сдвиг в сторону Th2-типа иммунного ответа, защищающего от преждевременного прерывания беременности [7, 8], результаты исследований последних лет не позволяют распространить «Th1/Th2-парадигму» на все иммунологические аспекты гестационного процесса и выдвигают на роль главного регуляторного звена при физиологической беременности клетки врожденного иммунитета [9, 10, 11]. Как известно женский репродуктивный тракт является входными воротами для бактериальных, вирусных и грибковых инфекций и обладает уникальной способностью регуляции иммунной защиты от потенциальных патогенов без ущерба для жизни плода и здоровья женщин [12]. Являясь физиологическим барьером, эпителиальные клетки репродуктив-

ного тракта экспрессируют рецепторы, распознающие патогены – PAMP (TLR, NOD, RIG и др.), секретируют хемокины и цитокины, регулирующие врожденный и адаптивный иммунитет, а также секретируют бактерицидные дифензины (секреторный лейкоцитарный ингибитор протеаз, лизоцим) [13]. Между тем инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта могут приводить к нарушению фертильности, к патологическому течению беременности и к дефектам локального иммунитета женщин в послеродовом периоде в связи с тем, что многие методы профилактики и лечения инфекций используют антибактериальные препараты, как средства устранения патогенного возбудителя. В частности, установлено, что у женщин с осложненным послеродовым эндометритом имеет место уменьшение экспрессии ряда Toll-рецепторов (TLRs 4,5), а также регуляторных факторов транскрипции (MyD88, NFkB), что приводит к нарушению активности цитокинов и дифензинов на мембране эпителия репродуктивного тракта с последующим усилением внедрения патогенов [14, 15]. Наряду с этим TLRs способны взаимодействовать и с лигандами нормальной микрофлоры, получая стимулирующие локальный иммунитет сигналы от различных штаммов лактобацилл, бифидобактерий, что существенно активирует синтез интерферонов, интерлейкинов и инициирует созревание антиген-презентирующих дендритных клеток [16].

В связи с этим приобретают актуальность вопросы иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных процессах репродуктивного тракта путем использования иммунотропных препаратов направленного действия, отличающихся способностью модулировать клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета. Среди таковых особое место занимает Липоид – высокотехнологичный полусинтетический препарат нового поколения мурамилдипептидов, разработанный учеными Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, активным действующим началом которого является глюкозаминилмурамилдипептид

(ГМДП) – синтетический аналог универсального фрагмента – пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий, включая микроорганизмы нормальной микрофлоры слизистых оболочек макроорганизма [17, 18], основной мишенью которого являются фагоцитирующие клетки [19]. В результате специфического взаимодействия ГМДП с внутриклеточно расположенными NOD2-рецепторами происходит активация фагоцита с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [20]. Рецептор врожденного иммунитета NOD-2 экспрессируется практически во всех тканях животных и человека, но в наибольшей степени – в клетках врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах, макрофагах, натуральных лимфоцитах-киллерах), а его внутриклеточная локализация объясняет его преимущественное влияние на клетки, способные к фагоцитозу. Понимание молекулярных механизмов работы той или иной молекулы, включая «молекулу» лекарственного препарата, обеспечивает безопасное его применение и делает его препаратом выбора для увеличения экспрессии HLA-DR- антигенов, усиления поглощения микроорганизмов и завершенности фагоцитарного акта, усиления микробицидной функции и цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам, а также для увеличения продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-12, КСФ) [21, 22, 23].

В структуре воспалительных заболеваний женских половых органов гнойные воспаления составляют до 12% и характеризуются длительным, прогрессирующим течением, склонностью к рецидивам, полиорганным осложнениям, которые не только существенно вредят репродуктивной функции, но являются серьезной причиной инвалидизации и гибели женщин [24, 25]. Убедительные данные об изменениях локального иммунитета при гнойно-воспалительных заболеваниях женских половых органов [26, 27] обосновали изучение эффективности профилактики гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ) с помощью иммуномодулятора Ликопида (ГМДП), показанием для назначения которого являлся дисбаланс иммунной системы больных, входящих в группу среднего и высокого риска возникновения ГВЗПМ, характеризующийся изменениями метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, незавершенностью фагоцитарного акта, Т-лимфоцитопенией и снижением уровня сывороточного IgG. Результаты исследований позволили заключить, что применение ГМДП в комплексной терапии достаточно эффективно предотвращает развитие нагноения при острых воспалительных заболеваниях придатков матки, снижая частоту гнойных осложнений на 24,2% и стимулируя бактерицидную активность фагоцитирующих клеток [27].

Особенностями иммунопатогенеза хламидийной инфекции, сохраняющей одно из лидирующих мест среди инфекций, передаваемых половым путем, являются дефекты функциональной активности фагоцитирующих клеток, что создает предпосылки для персистирующего течения и хронизации генитального хламидиоза, а также резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам, что обуславливает поиск эффективных методов терапии данного заболевания [28]. Показано, что Ликопид в составе комплексной терапии хламидийной инфекции нивелирует фоновые иммунологические нарушения, потенцирует действие антибиотиков и обеспечивает эффективную санацию организма от *Chlamydia trachomatis* у лиц с иммунодефицитом, хроническим хламидиозом и резистентностью к традиционной терапии. Наряду с этим Чернецовой Л.Ф. и соавт. (2016) показана более высокая эффективность комплексной терапии с включением в нее Ликопида при длительно персистирующих урогенитальных хламидиозах, что обусловлено поливалентным иммуностропным действием иммуномодулятора [29].

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза являются одним из факторов, участвующих в развитии миомы матки, о чем свидетельствуют анамнестические данные о частых воспалительных заболеваниях гениталий у данной категории больных, весьма резистентных к традиционной антибиотикотерапии в виду выраженной недостаточности иммунитета [30, 31]. В 13,3-27% случаев миома матки наблюдается в репродуктивном возрасте и бесплодие, как первичное, так и вторичное – нередкое явление при данном заболевании [32, 33]. У больных миомой матки, нуждающихся в хирургическом лечении, в 68,4% случаев установлен инфекционный иммунопатологический синдром, особенностью которого является преимущественная локализация в верхних отделах половой системы, с развитием хронического сальпингоофорита (33,0%) и хронического эндометрита (28,0%) и со значительным ослаблением Т- и NK-опосредованного клеточного иммунного ответа. Между тем комплексная подготовительная терапия, включающая иммуномодулятор Ликопид, в сравнении со стандартным ведением послеоперационного периода у больных миомой матки показала высокую эффективность в отношении профилактики послеоперационных осложнений (снижение регистрируется на уровне 50%), уменьшения продолжительности стационарного лечения, а на этапе послеоперационной реабилитации данная комплексная иммуностропная терапия снижает интенсивность болевого синдрома и уменьшает более чем в 2 раза развитие послеоперационного спаечного процесса [34]. Сходные клинико-иммунологические позитивные эффекты ГМДП были установлены А.Л. Тихомировым и

А.И. Хольновым (2008) при проведении клинических исследований на больных с миомами без сопутствующей экстрагенитальной патологии, которым проводили антигормональную, антибактериальную и иммуностимулирующую (ГМДП, Ликопид) терапию [35].

Одной из основных причин, способствующих возникновению и рецидивирующему течению бактериального вагиноза, как полимикробного вагинального синдрома, является выраженное нарушение как локального иммунитета слизистых оболочек генитального тракта, так и системного иммунитета [36]. Это находит свое подтверждение в установленной связи между вагинальным дисбактериозом и невынашиванием беременности, преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела, неонатальным сепсисом, частотой преждевременных разрывов околоплодных оболочек и послеродовыми эндометритами [37]. В этой связи интерес представляет опыт клинического применения иммуномодулятора Ликопид у больных с бактериальным вагинозом [38]. В частности, проведенное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности использования Ликопида у больных с бактериальным вагинозом в динамике (через 10 дней, 3,6 и 12 месяцев после курса терапии) продемонстрировало выздоровление и стойкий эффект у большинства (70%) больных при нулевом эффекте от плацебо с восстановлением нормального микробиоценоза влагалища, что позволяет рекомендовать иммуномодулятор Ликопид в качестве иммунокорректора и корректора микробиоценоза влагалища.

Эубиотический характер мурамилдипептидов (ГМДП, Ликопид) был также продемонстрирован у больных с папилломовирусной инфекцией (ПВИ) шейки матки, часто сочетающейся с генитальным кандидозом и бактериальным вагинозом. Показано, что у больных ПВИ шейки матки имеют место нарушения гуморального звена локального иммунитета, что клинически проявляется в виде хронического генитального кандидоза и бактериального вагиноза, а комплексное использование Ликопида является обоснованным и эффективным видом терапии в виду его иммуностропного и эубиотического действия. Полученные результаты свидетельствуют о том, что моноиммунотерапия Ликопидом в курсовой дозе 180 мг проявляет свою максимальную эффективность при малых формах субклинического развития ПВИ шейки матки с эффективностью лечения бактериального вагиноза (92% излеченности). Использование ГМДП в курсовой дозе 200 мг после предварительной СО₂-лазеродеструкции позволило получить максимальный клинко-иммунологический эффект (95% излеченности), что наряду с нормализацией иммунологических показателей, репаративных

процессов эктоцервикса и вагинальной микроэкологии (эубиотический эффект составил 92%) способствует значительному снижению числа рецидивов ПВИ шейки матки [28]. Авторами проведено сравнительное исследование эффективности лечения пациенток с ПВИ шейки матки Ликопидом в дозе 10 мг\сутки в течение 10 дней с последующим хирургическим лечением, а также монотерапии Ликопидом в той же дозе в виде 3-х курсов терапии по 6 дней с 2-х недельными перерывами, показало полное выздоровление (в 95% случаев) при комплексном лечении, 40%-ное выздоровление – при монотерапии и абсолютную неэффективность (0%) – при использовании плацебо. Полученные результаты исследования с учетом тяжести состояния больных с ПВИ шейки матки позволили дифференцировать схемы лечения: при площади поражения до 30% и легком койлоцитозе рекомендована монотерапия Ликопидом (3 курса по 10 мг\сутки); при площади поражения более 30% и выраженном койлоцитозе и дисплазии целесообразно лечение в два этапа – иммунотерапия по 1-й схеме, а через 6 месяцев – иммунотерапия в сочетании с лазеродеструкцией. Поскольку ПВИ шейки матки возникает на фоне иммунной недостаточности, клинические проявления которой включают генитальный кандидоз и бактериальный вагиноз с дефицитом секреторного IgA, монотерапия Ликопидом в курсовой дозе 180 мг имеет максимальную эффективность только при малых формах субклинического развития ПВИ шейки матки, о чем свидетельствует излечение бактериального вагиноза в 92% случаев [28].

Наряду с этим в настоящее время изучена эффективность профилактики с помощью иммуномодулятора Ликопид гнойных воспалительных заболеваний шейки матки (ГВЗПМ), которые в общей структуре воспалительных заболеваний женских половых органов составляют от 4,4 до 12% и характеризуются длительным прогрессирующим течением, частым рецидивированием с высокой частотой полиорганных осложнений. Показанием для назначения иммуномодулятора Ликопид при этом является дисбаланс иммунной системы больных, входящих в группу среднего и высокого риска возникновения ГВЗПМ, характеризующийся изменением метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ), дефицитом Т-лимфоцитов и их субпопуляций, снижением уровня IgG и незавершенностью фагоцитарного акта [27]. Наряду с общим клинко-лабораторным обследованием женщин с острыми ВЗПМ, получавших Ликопид сублингвально по 10 мг\сутки в течение 10 дней, проводилась оценка данных иммунограмм в первые, третьи и десятые сутки лечения относительно таковых в контрольной группе. При этом установлено, что к 10-м суткам приема Ликопида имела место нормализация микробицидной

кислородзависимой активности НГ, а при оценке исходов острых ВЗПМ – снижение частоты гнойных осложнений на 24,2% по сравнению с контрольной группой. Исследования позволили сделать вывод о том, что Ликопид эффективно предотвращает развитие нагноения при острых воспалительных заболеваниях придатков матки, стимулируя оксидазную биоцидность фагоцитирующих клеток.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза – это один из факторов, участвующих в развитии миомы матки и часто сопровождающих ее течение. Традиционная антибактериальная терапия при этом не всегда достаточно эффективна, поскольку гиперпластические процессы репродуктивной системы часто сопряжены с угнетением иммунитета, так как непосредственное влияние гонадотропных и стероидных гормонов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток определяют неизбежность иммунных нарушений при развитии дисгормональной гиперплазии матки [39]. Исходя из этого интерес представляет клиническое исследование больных фертильного возраста с миомами без сопутствующей экстрагенитальной патологии, которым проводили антигормональную терапию (по 2,5 мг гестринона), а у части больных однако части больных (основная группа) через 3 месяца от начала лечения была добавлена комплексная антибактериальная и иммуностимулирующая терапия Ликопидом в дозе 10 мг/сутки в течение 10 дней. Установлено, что в основной клинической группе клинический эффект был на 11% лучше, чем в контрольной, а достоверное влияние Ликопида на иммунологические показатели в виде нормализации функциональной активности НГ как в периферической крови, так и в маточном секрете, свидетельствовали о том, что включение Ликопида в комплекс консервативного лечения миомы матки значительно повышает эффективность последнего.

Эндометриоз стоит на втором месте среди причин женского бесплодия и на третьем месте по частоте возникновения после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки [40]. Иммунные нарушения, в частности, дефекты функциональной активности фагоцитирующих клеток относят к наиболее значимым факторам, участвующих в патогенезе эндометриоза и связанного с ним бесплодия [41]. Эти данные позволяют предположить, что поиск возможных путей направленной медикаментозной коррекции функции фагоцитов позволит разработать новые эффективные методы лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия. В частности, проведенное исследование характера синтеза и экспрессии ряда паттерн-распознающих рецепторов (PRR) врожденного иммунитета и провоспалительных цитокинов моноцитами пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии, поступивших на оперативное лечение показало повышенное со-

держание TLR2(+) и TNFα(+) -клеток, сниженную внутриклеточную продукцию IL-1 по сравнению с показателями здоровых женщин [42]. Авторами сделано важное заключение о том, что наступление беременности у пациенток с эндометриозом отмечается в тех случаях, когда через 1 месяц после лечения с использованием Ликопида у пациенток с эндометриозом повышался уровень TLR2+ моноцитов, усиливалась экспрессия mPHK NOD2 и снижалась экспрессия mPHK RAGE моноцитами. Выявленные особенности действия Ликопида свидетельствуют о возможности использования этого препарата в комплексном лечении женщин с бесплодием при «малых» формах наружного генитального эндометриоза.

В решении вопросов иммунокоррекции при проблемах бесплодия, следует отметить и высокую эффективность использования Ликопида при хроническом абактериальном простатите (ХАП), сопровождающимся нарушением фертильности у мужчин [43]. Исследования обнаружили различия в состоянии иммунитета больных ХАП, сопровождающимся нарушением фертильности: наряду с «напряженным», сбалансированным состоянием иммунитета, для большей части пациентов характерна системная иммуносупрессия, заключающаяся в нарушении активации основных популяций мононуклеаров периферической крови и снижающая эффективность стандартного лечения. Авторы считают иммуномодулятор Ликопид препаратом выбора для пациентов с ХАП с системной иммуносупрессии, поскольку его применение обеспечило снижение активности воспалительного процесса в простате и нормализацию показателей спермограммы [43].

Поскольку хронические воспалительные процессы в органах малого таза являются одной из основных причин ухудшения репродуктивного потенциала женщин, приводят к снижению фертильности и бесплодию, оказывают отрицательное влияние на течение беременности и сопровождаются изменениями иммунитета на локальном и системном уровнях [44, 45], оценка различных звеньев иммунитета у женщин, планирующих беременность, является актуальной с позиций исследования патогенетической значимости иммунных нарушений при осложненном течении гестационного процесса, а также для обоснования целесообразности предгравидарной иммунокоррекции. В частности, нами проведено исследование функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) периферической крови женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, с генитальной (воспалительные заболевания органов малого таза) и экстрагенитальной (инфекционно-воспалительные заболевания дыхательной, мочевыводящей системы) патологией инфекционного генеза [46]. Установлено, что наряду с популяцией клеток, одновременно экспрессирующих

CD16-, CD32-, CD11b-рецепторы, у женщин с генитальной и экстрагенитальной патологией инфекционного генеза обнаружена субпопуляция, редуцированная по CD11b-рецепторам, а также обращает на себя внимание снижение плотности экспрессии CD32-рецептора на клеточной поверхности – MFI-CD32, дефекты фагоцитарной и микробицидной функции НГ и провоспалительный сдвиг баланса цитокинов [46]. Использование Ликопида в составе комплексной предгравидарной подготовке пациенток (курсовая доза 56 мг) продемонстрировало его выраженные иммуномодулирующие свойства, о чем свидетельствовало полное исчезновение патологической субпопуляции НГ – CD16(+)CD32(+)CD11b(-), нормализация величины MFI-CD32, снижение напряженности и гиперактивации в системе НГ с соответствующей нормализацией показателей поглощения и переваривания бактериального антигена (*Staphylococcus aureus*) активными фагоцитами, показателей оксидантной биоцидности, а также нормализация уровня содержания ИЛ1 β и его рецепторного антагониста (РАИЛ-1). Выявленные иммунотропные эффекты Ликопида сочетались с соответствующей позитивной клинической эффективностью в виде увеличения процента забеременевших женщин (в 2 раза) и снижения частоты невынашивания беременности (в 2,5 раза) по сравнению с изолированной традиционной терапией женщин репродуктивного возраста с ГП и ГПЭ [47].

Таким образом, анализ литературных данных о многолетней практике применения иммуномодулятора Ликопид в терапии целого ряда гинекологических заболеваний, свидетельствует о его высокой клинико-иммунологической эффективности, а также о возможности расширения клинических показаний для направленной коррекции врожденного иммунитета с помощью мурамилдипептидов (ГМДП). В частности, основываясь на известных позитивных результатах использования Ликопида при герпетической инфекции [48], в хирургической практике [49], в комплексной терапии легочного туберкулеза [50], перспективно изучение и практическое применение данного иммуномодулятора для лечения генитального герпеса, для лечения и профилактики осложнений после полостных и лапароскопических гинекологических операций, а также при туберкулезных поражениях половой сферы, что в целом позволит существенно оптимизировать репродуктивное здоровье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды. *Журнал акушерство и женские болезни*. 1997; XLVI (1): 6-10. [Aylamazyan E.K. Reproktivnoye zdorov'e zhen-shchiny kak kriteriy bioekologicheskoy diagnostiki i kontrolya okru-zhayushchey sredy. *Zhurnal akusherstvo i zhenskie bolezni*. 1997; XLVI(1): 6-10. (In Russ.)].

2. Курило Л.Ф., Любашевская И.А., Дубинская В.П. Количе-ственный кариологический анализ состава незрелых половых клеток из эякулята. *Урология и нефрология*. 1993; 5: 45-47. [Kurilo L.F., Lyubashevskaya I.A., Dubinskaya V.P. Kolichestven-nyy kariologicheskyy analiz sostava nezrelykh polovykh kletok iz eyakulyata. *Urologiya i nefrologiya*. 1993; 5: 45-47. (In Russ.)].

3. Najmababi H., Huang V., Yen P. Substantial prevalence of microdeletion of the Y-chromosome in infertile men. *Clin. Endocri-nol*. 1996; 81: 1347-1352.

4. Трунова Л.А. Иммунология репродукции. Новосибирск: Наука. 1984. 10-158. [Trunova L.A. Immunologiya reproduksii. Novosibirsk: Nauka, 1984: 10-158. (In Russ.)].

5. Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин. *Проблемы репродукции*. 1998; 4(2): 12-18. [Vorsanova S.G., Sharonin V.O., Kurilo L.F. Anomalii polovykh khromosom pri narushenii reproduktivnoy funktsii u muzhchin. *Problemy repro-duktsii*. 1998; 4(2): 12-18. (In Russ.)].

6. Цветкова Т.Г. С-полиморфизм хромосом в группе супру-жеских пар с отягощенным акушерским анамнезом. В кн.: *По-лиморфизм хромосом человека*. М.: Наука; 1981. 163-175. [Tsv-etkova T.G. S-polimorfizm khromosom v gruppe supruzheskikh par s otyagoshchennym akusherskim anamnezom. V kn.: *Polimorfizm khromosom cheloveka*. M.: Nauka; 1981. 163-175. (In Russ.)].

7. Wegman T.G., Lin Y., Guilbert L., Mossman T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol. Today*. 1993; 14: 353-356.

8. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C. et al. Increased T-helper-1-cytokine responses by circulating T-cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum. reprod*. 2003; 18: 767-773.

9. Chanuat G. Innately moving away from the Th1/Th2 para-digm in pregnancy. *Clin. Exp. Immunol*. 2003; 131: 393-395.

10. Кравцова Е.И., Ермошенко Б.Г., Колесникова Н.В., Ко-лесникова Е.В., Чудилова Г.А. Клинико-иммунологические кри-терии выделения групп риска по развитию гестозов различной степени тяжести. *Вестник Уральской медицинской академиче-ской науки*. 2006; 3(1): 115-117. [Kravtsova E.I., Ermoshenko B.G., Kolesnikova N.V., Kolesnikova E.V., Chudilova G.A. Kliniko-immu-nologicheskie kriterii vydeleniya grupp riska po razvitiyu gestozov razlichnoy stepeni tyazhesti. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy aka-demicheskoy nauki*. 2006; 3(1): 115-117. (In Russ.)].

11. Колесникова Е.В., Р.А. Ханферьян, И.И. Куценко, Н.В. Ко-лесникова, Е.И. Кравцова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе. Особенности врожденного иммунитета у беременных с раз-личными вариантами течения хронической ФПН. *Российский иммунологический журнал*. 2012; 6(14): 77-78. [Kolesnikova E.V., R.A. Khanfer'yan, I.I. Kutsenko, N.V. Kolesnikova, E.I. Kravtsova, G.A. Chudilova, L.V. Lomtadze. Osobennosti vrozhdennogo immu-niteta u beremennykh s razlichnymi variantami techeniya khronich-eskoy FPN. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2012; 6(14): 77-78. (In Russ.)].

12. Wira C.R., Ghosh M., Smith I.M. et al. Epithelial Cell Secre-tions from the Human Female Reproductive Tract Inhibit Sexually Transmitted Pathogens and *Candida albicans* but not *Lactobacil-lus*. *Mucosal Immunology*. 2011; 4(3): 335-342.

13. Мирошниченко Ю.А., Шестопалов А.В., Смольянинова Л.П. Роль факторов врожденного иммунитета слизистой обо-лочке репродуктивного тракта. *Журнал фундаментальной*

биологии и медицины. 2013; 1: 11-17. [Miroshnichenko Yu.A., Shestopalov A.V., Smol'yaninova L.P. Rol' faktorov vrozhdennogo immuniteta slizistoy obolochki reproduktivnogo trakta. *Zhurnal fundamental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 1: 11-17. (In Russ.)].

14. Лебедева О.П., Самборская Н.И., Ахомов С.П. и соавт. Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 55-59. [Lebedeva O.P., Samborskaya N.I., Akhomov S.P. i soavt. Rol' Toll-podobnykh retseptorov v patogeneze poslerodovogo endometrita. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 1: 55-59. (In Russ.)].

15. Ананьева В.В., Французов В.Н., Подтетнев А.Д., Ордиянц И.М. Синдром системной воспалительной реакции у родильниц с осложненным течением пuerперия. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2011; 3(35): 49-52. [Anan'eva V.V., Frantsuzov V.N., Podtetenev A.D., Ordians I.M. Sindrom sistemnoy vospalitel'noy reaktsii u rodil'nits s oslozhnennym techeniem puerperiya. *Vestnik Rossiyskoy Voенno-meditsinskoy akademii*. 2011; 3(35): 49-52. (In Russ.)].

16. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль Toll-подобных рецепторов в реализации терапевтического эффекта пробиотиков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 3: 78-82. [Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Rol' Toll-podobnykh retseptorov v realizatsii terapevticheskogo effekta probiotikov. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 3: 78-82. (In Russ.)].

17. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.А. Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуностимулирующие средства нового поколения. В кн.: *Юбилейный сборник научных статей «Липид в комплексной программе иммунодефицитных состояний»*. М.: 2005. 19-36. [Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.A. Preparaty muramildipeptidnogo ryada – immunotropnye lekarstvennyye sredstva novogo pokoleniya. V kn.: *Yubileynyy sbornik nauchnykh statey «Likopid v kompleksnoy programme immunodefitsitnykh sostoyaniy»*. M.: 2005. 19-36. (In Russ.)].

18. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмураоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности. *Международный журнал иммунореабилитации*. 1998; 10: 19-29. [Nesmeyanov V.A. Glyukozaminilmuramoilpeptidy: na puti k ponimaniyu molekulyar-nogo mekhanizma biologicheskoy aktivnosti. *Mezhdunarodnyy zhurnal immunorebilitatsii*. 1998; 10: 19-29. (In Russ.)].

19. Хаитов Р.М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Липоида). *Иммунология*. 1994; 2: 47-50. [Khaitov R.M. Glavnaya mishaen' immunomoduliruyushchego deystviya GMDP (Likopida). *Immunologiya*. 1994; 2: 47-50. (In Russ.)].

20. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. 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; 25: 4515-4520.

21. Clarke T.B. Early Innate Immunity to Bacterial Infection in the Lung Is Regulated Systemically by the Commensal Microbiota via Nod-Like Receptor Ligands. *Infect Immun*. 2014; 82(11): 4596-4606.

22. Колесникова Н.В., Мустафа М., Никулин Л.А. Иммуностимулирующие эффекты липоида при нарушениях микроцидной функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2006; 1: 79-83. [Kolesnikova N.V., Mustafa M., Nikulin L.A. Immunotropnye efekty

likopida pri narusheniyakh mikrobitsidnoy funktsii neytrofilov novorozhdennykh s diabeticheskoy fetopatией. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*. 2006; 1: 79-83. (In Russ.)].

23. Колесникова Н.В., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Кравцова Е.И., Мусольянец Р.А. Особенности продукции цитокинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом. *Российский иммунологический журнал*, 2015; 9(18).1(1): 108-110. [Kolesnikova N.V., Kutsenko I.I., Khorol'skaya A.E., Kravtsova E.I., Musol'yants R.A. Osobennosti produktsii tsitokinov u patsientok s khronicheskoy tazovoy bol'yu, assotsiirovannoy s peritoneal'nym endometrizom. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2015; 9(18).1(1): 108-110. (In Russ.)].

24. Колесниченко А.А. Воспалительные заболевания придатков матки: что нового? *Молодой ученый*. 2016; 22(1): 14-17. [Kolesnichenko A.A. Vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki: chto novogo? *Molodoy uchenyy*. 2016; 22(1): 14-17. (In Russ.)].

25. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015; 4: 21-26. [Nuradilova D.M. Sovremennyy vzglyad na problemu vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 4: 21-26. (In Russ.)].

26. Привалова М.А. Изменение местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 2: 55-56. [Privalova M.A. Izmenenie mestnogo immuniteta pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh zhenskikh polovykh organov. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 2: 55-56. (In Russ.)].

27. Смирнова И.В. Профилактика гнойных воспалительных заболеваний придатков матки с помощью иммуномодулятора Липоид. *Иммунопатология Аллергология Инфектология*. 2004; 2: 25-28. [Smirnova I.V. Profilaktika gnoynykh vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki s pomoshch'yu immunomodulyatora Likopid. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2004; 2: 25-28. (In Russ.)].

28. Шебзухова Ф.К., Бондарь Т.П. Изменение иммунного статуса и антиоксидантной защиты у женщин с урогенитальным хламидиозом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6(1): 111-113. [Shebzukhova F.K., Bondar' T.P. Izmenenie immunnogo statusa i antioksidantnoy zashchity u zhenshchin s urogenital'nym khlamidiozom *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6(1): 111-113. (In Russ.)].

29. Чернецова Л.Ф., Болтович А.В., Зорина Л.И., Субач Е.Б. Липоид и циклоферон в комплексном лечении хламидийной генитальной инфекции у женщин. В кн.: *Липоид в лечении гинекологических заболеваний*. М.; 2016. 24-27. [Chernetsova L.F., Boltovich A.V., Zorina L.I., Subach E.B. Likopid i tsikloferon v kompleksnom lechenii khlamidiynoy genital'noy infektsii u zhenshchin. V kn.: *Likopid v lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy*. M.; 2016. 24-27. (In Russ.)].

30. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3(6): 62-69. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii i patogeneze miomy matki. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004; 3(6): 62-69. (In Russ.)].

31. Максимова Н.А., Кашуба Э.А. Иммунопатогенетические аспекты миомы матки и возможности применения иммунокорректирующей терапии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 1(57): 56-60. [Maksimova N.A., Kashuba E.A. Immunopatogeneticheskie aspekty miomy матки i vozmozhnosti primeneniya immunokorrigiruyushchey terapii. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2009; 1(57): 56-60. (In Russ.)].
32. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики). В кн. *Миома матки*. М.: МИА; 2003. 5-66. [Sidorova I.S. Mioma матки (sovremennye aspekty etiologii, patogeneza, klassifikatsii i profilaktiki). V kn. «*Mioma матки*». М.: МИА; 2003. 5-66. (In Russ.)].
33. Бабунашвили Е.Л., Логутова Л.С., Горбунова Т.Н. Репродуктивный прогноз при миоме матки. *Вестник Росс. ассоциации акушеров-гинекологов*. 2004; 3(4): 47-49. [Babunashvili E.L., Logutova L.S., Gorbunova T.N. Reproktivnyy prognos pri miome матки. *Vestnik Ross. assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 2004; 3(4): 47-49. (In Russ.)].
34. Максимова Н.А., Полякова В.А. Медикаментозная профилактика развития спаечного процесса на этапе послеоперационной реабилитации больных миомой матки. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 3(59): 80-83. [Maksimova N.A., Polyakova V.A. Medikamentoznaya profilaktika razvitiya spaechnogo protsessa na etape posleoperatsionnoy reabilitatsii bol'nykh miomoy матки. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2009; 3(59): 80-83. (In Russ.)].
35. Тихомиров А.Л., Хольнов А.И. Клинико-иммунологические аспекты применения Ликопида в комплексном консервативном лечении больных с миомой матки. В кн.: *Ликопид в онкологии*. М.; 2008. 70-76. [Tikhomirov A.L., Khol'nov A.I. Kliniko-immunologicheskie aspekty primeneniya Likopida v kompleksnom konservativnom lechenii bol'nykh s miomoy матки. V kn.: *Likopid v onkologii*. М.; 2008. 70-76. (In Russ.)].
36. Шабашова Н.В., Кузьмина Д.А., Фролова Е.В., Симбарская М.Л. и соавт. Нарушения местного иммунитета и иммунотерапия Гепоном при хроническом воспалении слизистых оболочек разной локализации. *Вестник Медицинской академии последипломного образования*. 2010; 2(4): 59-64. [Shabashova N.V., Kuz'mina D.A., Frolova E.V., Simbarskaya M.L. i soavt. Narusheniya mestnogo immuniteta i immunoterapiya Geponom pri khronicheskom vospalenii slizistyk obolochek raznoy lokalizatsii. *Vestnik Meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2010; 2(4): 59-64. (In Russ.)].
37. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии. *Клинич. микробиол. и антимикроб. терапия*. 2000; 2: 12-14. [Ankirskaia A.S. Mikroekologiya vlagalishcha i profilaktika akusherskoy patologii. *Klinich. mikrobiol. i antimikrob. terapiya*. 2000; 2: 12-14. (In Russ.)].
38. Пынзарь М.А., Агикова Л.А., Минкина Г.Н., Андропова Т.Н., Пинегин Б.В. Опыт клинического иммуномодулятора ликопида у больных с бактериальным вагинозом. *Иммунология*. 1998; 5: 63-64. [Pynzar' M.A., Agikova L.A., Minkina G.N., Andronova T.N., Pinegin B.V. Opyt klinicheskogo immunomodulyatora likopida u bol'nykh s bakterial'nym vaginozom. *Immunologiya*. 1998; 5: 63-64. (In Russ.)].
39. Сафронова Ю.С., Колесникова Н.В., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сторожук С.В. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия. *Российский иммунологический журнал*. 2012; 6(14).2(1): 152-153. [Safronova Yu.S., Kolesnikova N.V., Kutsenko I.I., Khorol'skaya A.E., Storozhuk S.V. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' immunomoduliruyushchey terapii v lechenii patsientok s prostymi giperplaziyami endometriya. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2012; 6(14).2(1): 152-153. (In Russ.)].
40. Баскаков В.П. Состояние репродуктивной функции женщин при эндометриозе (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 1995; 2: 15-18. [Baskakov V.P. Sostoyanie reproduktivnoy funktsii zhenshchin pri endometrioze (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 1995; 2: 15-18.].
41. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Хорольский В.А., Колесникова Н.В. Современные подходы к лечению больных наружным генитальным эндометриозом, сопряженным с бесплодием. *Медицинский вестник Юга России*. 2011; 2: 75-80. [Kutsenko I.I., Khorol'skaya A.E., Khorol'skiy V.A., Kolesnikova N.V. Sovremennye podkhody k lecheniyu bol'nykh naruzhnym genital'nym endometrioze, sopryazhennym s besplodiem. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2011; 2: 75-80. (In Russ.)].
42. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Красильникова А.К. Нарушения системных реакций врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии и возможность их коррекции препаратом Ликопид. *Иммунология*. 2016; 1: 17-21. [Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Malysheva A.I., Krasil'nikova A.K. Narusheniya sistemnykh reaktsiy vrozhdennogo immuniteta u patsientok s besplodiem i endometrioze I-II stadii i vozmozhnost' ikh korrektsii preparatom Likopid. *Immunologiya*. 2016; 1: 17-21. (In Russ.)].
43. Семенов А.В., Сотникова Н.Ю., Мартенова А.А. Эффективность применения Ликопида при хроническом абактериальном простатите, сопровождающимся нарушением фертильности. *Медицинская иммунология*. 2007; 9(4-5): 435-446. [Semenov A.V., Sotnikova N.Yu., Martenova A.A. Effektivnost' primeneniya Likopida pri khronicheskom abakterial'nom prostatite, soprovozhdayushchimsya narusheniem fertil'nosti. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007; 9(4-5): 435-446. (In Russ.)].
44. Караулов А.В., Юдина Е.А., Конопля А.А. Местный иммунитет при хроническом сальпингоофорите: коррекция лонгидазой. *Российский иммунологический журнал*. 2008; 2: 24-26. [Karaulov A.V., Yudina E.A., Konoplya A.A. Mestnyy immunitet pri khronicheskom sal'pingooforite: korrektsiya longidazoy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2008; 2: 24-26. (In Russ.)].
45. Хамадьянов У.Р., Фазлутдинова А.Ф. Сорбционно-пробиотическая терапия в прегравидарной подготовке женщин группы высокого инфекционного риска. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 7(1): 35-38. [Khamad'yanov U.R., Fazlutdinova A.F. Sorbtionno-probioticheskaya terapiya v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin gruppy vysokogo infektsionnogo riska. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007; 7(1): 35-38. (In Russ.)].
46. Колесникова Н.В., Нестерова И.В., Павлюченко И.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В. Прегравидарная иммунокоррекция дисфункций в системе врожденного иммунитета. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(18).2: 106-108. [Kolesnikova N.V., Nesterova I.V., Pavlyuchenko I.I., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Kovaleva S.V. Pregravidarnaya immunokorrektsiya disfunktsiy v sisteme vrozhdennogo immuniteta. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9(18).2: 106-108. (In Russ.)].
47. Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Клинико-иммунологическая эф-

фективность предгравидарной иммунокоррекции. *Журнал теоретической и клинической медицины АН Республики Узбекистан*. 2014; 1(3): 78-79. [Kolesnikova N.V., Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' predgravidarnoy immunokorreksii. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny AN Respubliki Uzbekistan*. 2014; 1(3): 78-79. (In Russ.)].

48. Кравченко Л.В. Оптимизация терапии герпетической инфекции 1-го и 2-го типов у грудных детей. *Педиатрия*. 2012; 91(1): 57-62. [Kravchenko L.V. Optimizatsiya terapii gerpeticheskoy infektsii 1-go i 2-go tipov u grudnykh detey. *Pediatrics*. 2012; 91(1): 57-62. (In Russ.)].

49. Виницкий Л.И., Бунатян К.А., Пинегин Б.В. и соавт. Отечественный иммуномодулятор нового поколения Ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных ослож-

нений в хирургической клинике. *Вестн.Росс. акад.мед. наук*. 1997; 11: 46-49. [Vinitskiy L.I., Bunatyan K.A., Pinegin B.V. i soavt. Otechestvennyy immunomodulyator novogo pokoleniya Likopid v kompleksnom lechenii i profilaktike infektsionnykh oslozhneniy v khirurgicheskoy klinike. *Vestn.Ross. akad.med. nauk*. 1997; 11: 46-49. (In Russ.)].

50. Батыров Ф.А., Симонова А.В., Аршинова С.С. и соавт. Применение иммуномодулятора Ликопида в комплексном лечении туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза*. 2002; 3: 21-25. [Batyrov F.A., Simonova A.V., Arshinova S.S. i soavt. Primene-nie immunomodulyatora Likopida v kompleksnom lechenii tuberkuleza legkikh. *Problemy tuberkuleza*. 2002; 3: 21-25. (In Russ.)].

Поступила / Received 27.08.2017

Принята в печать / Accepted 29.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Колесникова Наталья Владиславовна; тел. 8(918)625-25-25; e-mail: troickaya@rambler.ru; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики.

Corresponding author: Natalia V. Kolesnikova; tel. 8(918)625-25-25; e-mail: troickaya@rambler.ru; Russia, 350063, Krasnodar, Sedina Str., 4; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University.