

ЛИГАНДЫ И НОСИТЕЛИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ИММУННОЙ АКТИВНОСТИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ И БИОТЕХНОЛОГИИ

Гогина С.С.^{1,2,3}, Стойнова А.М.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² АО БТК «Биосервис», Москва, Россия

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Резюме. Статья посвящена обзору исследований, посвященных роли антител, цитокинов, белков комплемента, молекул основного комплекса гистосовместимости (МНС) и Toll-подобных рецепторов (TLRs) в иммунном ответе, а также их потенциала как мишеней для иммунотерапии. В настоящем обзоре рассматривается влияние различных носителей на иммунную активность белков, с особым акцентом на роли носителей в разработке методов лечения заболеваний, включая онкологические, аутоиммунные и инфекционные. Результаты исследований подчеркивают важность понимания молекулярных механизмов иммунного ответа и роли различных компонентов иммунной системы.

Антитела, как ключевые компоненты адаптивного иммунитета, играют важную роль в нейтрализации патогенов и могут быть использованы в качестве целей для иммунотерапии. Цитокины и белки комплемента выполняют множество функций, включая активацию иммунных клеток, противовирусную активность и регуляцию воспалительных процессов. МНС-молекулы осуществляют презентацию антигенов и активацию адаптивного иммунитета. TLRs, в свою очередь, распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и инициируют иммунный ответ. Исследования также показали потенциал использования носителей на основе липидов, белков, углеводов и нуклеиновых кислот для усиления иммунной активности белков.

В обзоре обсуждается использование носителей для улучшения иммунной активности белков, что может быть полезно для создания новых вакцин и других терапевтических препаратов. В последние годы наблюдается растущий интерес к разработке методов лечения на основе белковых молекул, включая моноклональные антитела, цитокины и другие. Данные методы перспективны для лечения целого ряда заболеваний, но на их эффективность влияет выбор молекулы-носителя. Конъюгация белков с другими молекулами, например, наночастицами или липосомами, может повысить стабильность, специфичность и эффективность. Присутствие носителей на поверхности опухолевых клеток способно стимулировать противоопухолевый иммунный ответ. Однако все еще существуют проблемы, требующие решения при разработке методов лечения на основе носителей. Одной из них является потенциальная иммуногенность, индуцируемая носителем, которая может вызвать нежелательный иммунный ответ и ограничить эффективность терапии. Кроме того, сложный выбор подходящего

Адрес для переписки:

Гогина Софья Сергеевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: 8 (925) 148-61-77.
E-mail: fominasofya@yandex.ru

Address for correspondence:

Sofia S. Gogina
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
5a Malyy Kazenny Ln
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (925) 148-61-77.
E-mail: fominasofya@yandex.ru

Образец цитирования:

С.С. Гогина, А.М. Стойнова «Лиганды и носители для улучшения иммунной активности: механизмы действия и перспективы применения в медицине и биотехнологии» // Медицинская иммунология, 2024, Т. 26, № 6. С. 1149-1162.
doi: 10.15789/1563-0625-LAC-2894

© Гогина С.С., Стойнова А.М., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.S. Gogina, A.M. Stoinova "Ligands and carriers for enhancing immune activity: Mechanisms of action and prospects for applications in medicine and biotechnology", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 6, pp. 1149-1162.
doi: 10.15789/1563-0625-LAC-2894

© Gogina S.S., Stoinova A.M., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-LAC-2894

белка-носителя для конкретного терапевтического применения требует дальнейших исследований механизмов, лежащих в основе функции белка-носителя и активации иммунитета.

Авторами проведен анализ научной литературы, в результате чего установлено, что использование носителей и лигандов представляет собой перспективный подход для улучшения иммунной активности белков и разработки новых стратегий вакцинации и иммунотерапии.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, антитела, белки комплемента, белки-носители, вирусоподобные частицы, иммунная активность, липосомы, молекулы основного комплекса гистосовместимости, наночастицы, полиэтиленгликоль, цитокины

LIGANDS AND CARRIERS FOR ENHANCING IMMUNE ACTIVITY: MECHANISMS OF ACTION AND PROSPECTS FOR APPLICATIONS IN MEDICINE AND BIOTECHNOLOGY

Gogina S.S.^{a, b, c}, Stoinova A.M.^a

^a P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

^b Biotechnology Company Limited "Bioservice", Moscow, Russian Federation

^c I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Abstract. This article provides a comprehensive overview of research focusing on the role of antibodies, cytokines, complement proteins, major histocompatibility complex (MHC) molecules, and Toll-like receptors (TLRs) in the immune response and their potential as targets for immunotherapy. The review specifically examines the influence of various carriers on the immune activity of proteins, with a particular emphasis on the role of carriers in developing therapeutic approaches for diseases including cancer, autoimmune disorders, and infections. The findings highlight the importance of understanding the molecular mechanisms underlying the immune response and the role of different components of the immune system.

Antibodies, as key components of adaptive immunity, play a crucial role in pathogen neutralization and can be utilized as targets for immunotherapy. Cytokines and complement proteins serve multiple functions, including immune cell activation, antiviral activity, and regulation of inflammatory processes. MHC molecules facilitate antigen presentation and activation of adaptive immunity. TLRs recognize pathogen-associated molecular patterns and initiate the immune response. Current research has also demonstrated the potential of lipid-based carriers, proteins, carbohydrates, and nucleic acids for enhancing the immune activity of proteins.

The review discusses the use of carriers to improve the immune activity of proteins, which can be valuable for developing new vaccines and therapeutic agents. In recent years, there has been increasing interest in protein-based therapeutic approaches, including monoclonal antibodies, cytokines, and others. The efficacy of these methods is influenced by the choice of carrier molecule. Conjugation of proteins with other molecules such as nanoparticles or liposomes can enhance stability, specificity, and efficacy. The presence of carriers on the surface of tumor cells can stimulate anti-tumor immune responses. However, challenges remain in the development of carrier-based therapies including potential carrier-induced immunogenicity, which may trigger undesired immune responses and limit therapeutic efficacy. Additionally, the complex selection of appropriate protein carriers for specific therapeutic applications requires further investigation into the underlying mechanisms of carrier function and immune activation.

As based on the analysis of scientific literature, this review establishes that the use of carriers and ligands represents a promising approach for enhancing protein immune activity and developing new vaccination and immunotherapy strategies.

Keywords: Toll-like receptors, antibodies, complement factors, carrier proteins, virus-like particles, immune activity, liposomes, MHC molecules, nanoparticles, polyethylene glycol, cytokines

Введение

Иммунная система — функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей, клеток, специфических белков и регуляторных ком-

понентов, обеспечивающий сохранение антигенного постоянства организма и защиту от чужеродных агентов и измененных собственных макромолекул [1]. Одним из ключевых механизмов проявления иммунной активности белков

является их участие в связывании чужеродных антигенов (АГ), распознавании и презентации клеткам иммунной системы. На эффективность данной активности значительное влияние оказывает выбор молекулы-носителя. В данном случае под «носителем», подразумевается молекула, которая связывается с иммуноактивным белком и транспортирует его по организму. Такие белки-носители участвуют в распознавании чужеродных агентов и их презентации, передаче сигналов другим иммунным клеткам и непосредственном уничтожении патогенов. Изучение и оценка влияния носителей на иммунную активность имеют решающее значение для разработки эффективных методов лечения целого ряда заболеваний, включая онкологические, аутоиммунные и инфекционные.

Основным представителем иммуноактивных белковых носителей являются антитела (АТ), синтезируемые плазмочитами или (активированными В-лимфоцитами) в ответ на чужеродные АГ. Также к белковым носителям можно отнести цитокины, являющиеся сигнальными молекулами в иммунной системе. Белки комплемента функционируют комплексно, уничтожая вторгающиеся патогены, что делает их важным компонентом борьбы организма человека с инфекционными заболеваниями. Молекулы основного комплекса гистосовместимости (МНС) и Toll-подобные рецепторы (TLRs) играют решающую роль в представлении АГ Т-лимфоцитам и распознавании специфических паттернов патогенов.

В данном обзоре обсуждается влияние различных типов носителей на иммунную активность белков и механизмы их действия. Рассмотрены современные исследования иммунной активности белковых носителей и их терапевтический потенциал.

Антитела

АТ, иммуноглобулины (Ig), представляют собой белки, продуцируемые плазматическими клетками (конечный этап дифференцировки В-лимфоцитов), относящиеся к γ -глобулиновой фракции белков крови и являющиеся продуктами специфического ответа [1]. Они специфически распознают комплементарные АГ с образованием комплекса «АГ-АТ», что приводит к их нейтрализации или элиминации.

Одновременно АТ можно отнести к особому типу белка-носителя, который играет важную роль в реакции иммунной системы на вторгающиеся патогены. Современные исследования [4] посвящены разработке рекомбинантных АТ, способных воздействовать на онкоклетки с высокой специфичностью и эффективностью. Некоторые функциональные ограничения МАТ (англ. *monoclonal antibodies*, mAbs) привели к разработке различных рекомбинантных АТ, включая биспецифические АТ, конъюгаты «антитело-лекар-

ственное средство» и Т-клетки с химерным рецептором АГ (англ. *chimeric antigen receptor*, CAR). В последние годы уделяется большое внимание разработке биспецифических АТ, способных одновременно связываться с двумя различными АГ [4, 5, 6, 7, 70]. Это позволяет целенаправленно уничтожать онкоклетки, сводя к минимуму повреждение здоровых. «Блинатумомаб» и «Катумаксомаб» являются примерами одобренных к применению лекарственных препаратов на основе биспецифических АТ [8].

«Блинатумомаб» (англ. *Blinatumomab*) — это биспецифическое АТ, которое связывается как с CD19, маркером В-клеток, так и с CD3, маркер Т-клеток. Связываясь одновременно с Т- и В-лимфоцитами, препарат обеспечивает элиминацию CD19-экспрессирующих В-клеток. Показано, что этот механизм действия эффективен при лечении В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, причем клинические исследования продемонстрировали высокую частоту минимального остаточного ответа у детей и взрослых [9].

«Катумаксомаб» (англ. *Removab*) — это биспецифическое АТ, комплементарное как CD3 на Т-клетках, так и ЕpCAM (англ. *Epithelial cell adhesion molecule*, молекула адгезии эпителиальных клеток), экспрессируемому на различных онкоклетках рецептора АГ. «Катумаксомаб» активирует Т-клетки с последующим разрушением ЕpCAM-экспрессирующих клеток. Препарат одобрен для лечения злокачественного асцита — состояния, при котором скопление раковых клеток в брюшной полости вызывает накопление жидкости. Клинические исследования показали, что лечение «Катумаксомабом» способствует уменьшению объема асцитной жидкости и улучшению качества жизни пациентов [80].

Интересным направлением является изучение различных стратегий усиления эффекторной функции Fc-фрагмента рекомбинантных АТ [11], где показано, что использование подобных АТ значительно повышает клиническую эффективность. Установлено [12], что удаление фукозы из Fc-домена АТ значительно повышает его антителозависимую клеточную цитотоксичность — ADCC (англ. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) *in vitro* и *in vivo*. Терапевтические АТ против CD20 В-клеток в составе «Ритуксимаб» (англ. *Rituximab*) и АТ против HER2 (англ. *human epidermal growth factor receptor 2*, рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа), в составе «Трастузумаб» (англ. *Trastuzumab*), с дефукозилированными Fc-доменами проявляют повышенную ADCC [13, 42].

Для усиления терапевтического потенциала АТ исследователи сосредоточились на модификации Fc-фрагмента АТ путем введения специфических аминокислотных остатков, таких как N297Q, S239D/I332E и L234A/L235A [16, 39].

Данные модификации повышают сродство Fc-фрагмента к Fc-рецепторам, усиливая тем самым эффекторные функции.

Модификация N297Q включает удаление сайта гликозилирования на Fc-фрагменте, что увеличивает аффинность его связывания с гамма-рецептором FcγRIIIa (англ. Fc gamma receptors) на естественных киллерах и усиливает ADCC. Модификация S239D/I332E повышает сродство Fc-фрагмента к неонатальному Fc-рецептору (англ. *neonatal FcR*, FcRn), увеличивая тем самым период полураспада АТ в крови. Модификация L234A/L235A снижает сродство Fc-фрагмента к первому компоненту системы комплемента (англ. *the first component of complement*, C1q), что снижает комплемент-зависимую цитотоксичность (англ. *complement dependent cytotoxicity*, CDC) и увеличивает период полувыведения из организма.

В нескольких исследованиях сообщалось об успешном применении этих модификаций Fc-фрагмента для усиления терапевтического потенциала АТ. Например, «Обинутузумаб» (англ. *Obinutuzumab*) включает АТ против CD20, содержащие модификацию N297Q для усиления ADCC при лечении неходжкинской лимфомы (НХЛ) [19, 39]. Препарат для лечения множественной миеломы – «Даратумумаб» (англ. *Daratumumab*) содержит АТ против CD38 с модификацией S239D/I332E, что увеличивает период их полувыведения из сыворотки [11].

Другая область исследований включает использование конъюгатов антитела-лекарственное средство (англ. *antibody-drug conjugates*, ADCs), состоящих из МАТ «сшитых» через химический линкер с противоопухолевыми цитотоксическими лекарственными молекулами [9, 19]. Такой подход позволяет использовать АТ для доставки лекарств непосредственно к раковым клеткам. Основными цитотоксическими препаратами, используемых для разработки ADCs, являются «Доксорубин» (англ. *Doxorubicin*), «Калихеамицин» (англ. *Calicheamicin*), «Ауристин Е» (англ. *Auristatin E*) и «Майтанзиноид» (англ. *Maytansinoid*) [20]. Выбор препарата зависит от таких факторов, как его эффективность против клеток-мишеней, токсичность для здоровых клеток и стабильность используемого линкера. Применение химического линкера обеспечивает контролируемое высвобождение молекул цитотоксического препарата, сводя к минимуму системную токсичность. Одним из типов линкеров, используемых в ADCs, является cross-linker, образующий ковалентную связь между МАТ и цитотоксической молекулой. Это гарантирует, что лекарственное средство остается присоединенной к МАТ до проникновения в опухолевую клетку, где оно высвобождается и оказывает цитотоксическое действие. АТ специфичны к рецепторам АГ на онкоклетках, а цитотоксиче-

ский препарат их разрушает. На сегодняшний день пять таких конъюгатов одобрены к применению, а более 100 находятся в стадии разработки: «Адцетрис / Adcetris» (действующее вещество брентуксимаб ведотин, которое нацелено на CD30); «Кадсила / Kadcyla» (трастузумаб эмтансин – HER2), «Полайви / Polivy» (полатузумаб ведотин – CD79b); «Энхерту / Enhertu» (трастузумаб дерукстекан – HER2), «Тродельви / Trodelvy» (сацитузумаб говитекан – трансмембранный рецептор Троп-2 (англ. *Trophoblast cell surface antigen 2*) [14, 20].

Показана возможность применения АТ для лечения COVID-19 [24, 30, 44]. Доказана эффективность МАТ в снижении тяжести заболевания у пациентов из групп высокого риска, и несколько фармацевтических компаний разработали методы лечения COVID-19 на их основе. Препарат «Касиривимаб-имдевимаб» (REGENCOV) компании Regeneron, представляет собой комбинацию двух МАТ против спайкового белка (S-белок) вируса SARS-CoV-2 [25, 47, 48]. Его применение снижает уровень смертности пациентов с COVID-19 из группы высокого риска. GlaxoSmithKline и Vir Biotechnology разработали АТ под названием «Сотровимаб» против спайкового белка SARS-CoV-2 [25, 47, 48]. В дополнение к COVID-19 изучаются возможности использования АТ для лечения других вирусных инфекций, включая грипп [71, 72], вируса Эбола [46] и ВИЧ [43].

Разработаны АТ [32], специфичные к поверхностному белку клеток миеломы – «В-клеточный антиген созревания» (англ. *B cell maturation antigen*, BCMA). При множественной миеломе данные АТ связываются с BCMA и запускают каскад иммунных реакций, приводящих к разрушению онкоклеток. АТ «Белантамаб мафодотин / Belantamab mafodotin» продемонстрировали клиническую активность у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой [33].

При разработке терапевтических средств на основе АТ уделяется большое внимание сохранению их стабильности и эффективности на длительный срок. Изучают новые подходы к повышению стабильности АТ с использованием малых молекул, которые могут стабилизировать структуру АТ и предотвращать дегидратацию или агрегацию. Перспективными стабилизаторами являются сахара, аминокислоты и полиолы, такие как трегалоза, сахароза, глицин и маннит [73].

Потенциальные области применения, связанные с использованием АТ в качестве носителей иммунной активности – огромны, исследования продолжаются, так как универсальность и специфичность АТ делают их ценным инструментом для разработки новых методов лечения и диагностики широкого спектра заболеваний.

Цитокины

Цитокины – регуляторные вещества, белковые или полипептидные продукты активированных клеток иммунной системы, обеспечивающие взаимосвязь клеток в динамике иммунного ответа, гемопоэзе и при развитии воспаления [1]. Они помогают координировать иммунные реакции, активируют другие клетки для выполнения определенных функций, участвуют в регуляции иммунного ответа, включая противовирусный, противоопухолевый и противовоспалительный.

Цитокины вырабатываются в ответ на различные раздражители, включая инфекцию, травму и воздействие токсинов. Они действуют локально или системно, связываясь со специфическими рецепторами на клетках-мишенях и инициируя сигнальный каскад, приводящий в конечном итоге к изменениям в экспрессии генов и функционировании клеток.

Существуют различные типы цитокинов: интерлейкины (англ. *interleukin*, IL), интерфероны (англ. *interferon*, IFN), фактор некроза опухоли (англ. *tumor necrosis factor*, TNF) и хемокины [1, 35]. Каждый из них играет определенную роль в регуляции различных аспектов иммунного ответа. Например, интерлейкин-1 (IL-1) участвует в воспалении и лихорадке, в то время как интерферон-гамма (IFN γ) важен для активации иммунных клеток для борьбы с инфекциями, а IFN α применяют для лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и злокачественных опухолей. При лечении ХВГС IFN α вводят пациентам подкожно или внутримышечно в комбинации с противовирусными препаратами прямого действия DAAs (англ. *direct-acting antiviral drugs*) («Софосбувир», «Ледипасвир», «Даклатасвир») [37, 38] и другими противовирусными препаратами, такими как «Рибавирин» [36]. Лечение направлено на подавление репликации вируса, улучшение функции печени и предотвращение повреждения печени и цирроза. DAA_s нацелены на специфические белки, участвующие в репликации вируса гепатита С, в то время как IFN α стимулирует противовирусные функции иммунной системы. Использование таких схем лечения в большинстве случаев приводит к эффективному иммунному ответу независимо от анамнеза лечения пациента, генотипа вируса, наличия или отсутствия коинфекций и стадии заболевания [37]. При лечении онкологии IFN α используется в качестве модификатора биологического ответа для усиления способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки [39, 40]. Обычно его вводят в высоких дозах путем внутривенной инфузии или подкожной инъекции, либо отдельно, либо в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией или другими иммуномодулирующими средствами.

Цитокины могут использоваться в качестве носителей для доставки иммуноактивных белков. Цитокин IL-2 может быть связан с другими белками, такими как АТ и их фрагменты, факторы роста, для создания слитых белков с улучшенными фармакокинетическими свойствами или повышенной терапевтической активностью. «Пролейкин/Proleukin (Альдеслейкин)» представляет собой рекомбинантный человеческий белок IL-2, конъюгированный с полиэтиленгликолем для увеличения периода его полураспада в организме и периода полувыведения [78].

Цитокины также участвуют в развитии многих заболеваний, включая аутоиммунные расстройства, инфекционные и онкологические заболевания. Чрезмерная выработка цитокинов может привести к состоянию, известному как цитокиновый шторм (ЦШ), который может вызвать сильное воспаление и повреждение органов [42]. Цитокины, участвующие в ЦШ при COVID-19, включают IL-6, TNF α и IFN γ [43]. В настоящее время лечение ЦШ при COVID-19 основано на иммуносупрессивной терапии, включающей применение кортикостероидов, МАТ против цитокинов, например, против IL-6 [24, 44].

Цитокины могут играть определенную роль во взаимодействии между иммунной системой и микробиомом кишечника. Вырабатываемые иммунными клетками в кишечнике цитокины могут влиять на состав и активность микробиома, и наоборот, микробиом может влиять на их синтез и функции. Микробиота кишечника может вырабатывать цитокины, такие как IL-10, обладающие противовоспалительным действием и защищающие от развития хронических воспалительных заболеваний [46, 47]. С другой стороны, дисбактериоз кишечника может привести к выработке провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-1 β и IL-6, способствующих развитию хронического воспаления [48, 49].

Использование цитокинов в качестве носителей иммунной активности белков (таких как IL-2, IL-12 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF)) имеет несколько преимуществ. Цитокины имеют специфическую способность связываться с определенными рецепторами на клетках, что может обеспечить более точную доставку иммунной активности. Также они имеют короткий период полувыведения, что снижает риск длительной активации и потенциальных побочных эффектов. Цитокины активируют иммунные клетки и стимулируют их пролиферацию и дифференцировку, усиливая иммунный ответ. Они могут усиливать иммунный ответ в месте доставки, так как являются сигнальными молекулами, привлекающими иммунные клетки к месту действия и активирующими их.

Соединение белков с цитокинами является довольно проблематичным из-за потенциальной потери биологической активности, стабильности и растворимости. Для преодоления этих проблем было разработано несколько стратегий, позволяющих эффективно комбинировать их. Один из подходов заключается в использовании методов генной инженерии для получения слитых белков, которые состоят из целевого белка и цитокина. Гены, кодирующие белок и цитокин, соединяют вместе и экспрессируют в клетке, в результате образуется слитый белок, сохраняющий биологическую активность компонентов. Другой подход заключается в химическом конъюгировании интересующего белка с цитокином с использованием стабильной молекулы-линкера. Этот метод включает ковалентное связывание двух белков с образованием стабильного комплекса, поддерживающего биологическую активность компонентов. Кроме того, специфическое связывание цитокинов с их рецепторами также повышает биологическую активность таких комплексов. Это может быть достигнуто путем присоединения к целевому компоненту АТ или лиганда, цитокина, связывающегося со специфическим рецептором [21]. В целом использование методов генной инженерии, химической конъюгации и подходов к адресной доставке способно обеспечить эффективную комбинацию белков с цитокинами при сохранении их биологической активности, стабильности и растворимости.

Ряд исследований посвящен разработке новых ингибиторов цитокинов, более специфичных и эффективных, с меньшим количеством побочных эффектов, по сравнению с существующими препаратами. Ингибиторы цитокинов – это лекарственные средства, блокирующие активность ряда цитокинов в организме. Их используют для лечения различных заболеваний, включая аутоиммунные расстройства, такие как ревматоидный артрит и псориаз [53].

Таким образом, использование цитокинов в качестве носителей для доставки иммуоактивных белков может быть эффективным подходом к лечению различных заболеваний.

Белки комплемента

Белки комплемента (система комплемента) – это совокупность белков крови (более 30 белков и белковых комплексов), циркулирующих в неактивном состоянии и относящихся к гуморальным факторам естественного иммунитета. Они дополняют активность АТ и других компонентов иммунной системы, таких как макрофаги и нейтрофилы, в борьбе против инфекций. В организме человека эти белки работают вместе в сложной серии реакций, называемой каскадом комплемента. Белки комплемента способны запускать каскадную реакцию, приводящую в конечном итоге к разрушению возбудителя ин-

фекции. Кроме того, данные белки могут также усиливать ответ на АГ, повышая эффективность фагоцитоза и активацию иммунных клеток. Белки комплемента активируются несколькими способами, включая классический, альтернативный и лектиновый пути активации [52]. Основное различие между этими путями заключается в способе их инициирования. Классический путь осуществляет за счет связывания АТ (IgG или IgM) с их антигеном-мишенью, что активирует компоненты системы комплемента C1-C9 (при этом центральным белком системы является C3, который, в свою очередь, активирует другие белки комплемента) [52]. Альтернативный путь осуществляют поздние компоненты C3-C9, однако чаще всего он иницируется самопроизвольным гидролизом C3, в результате которого образуется небольшое количество активированного C3 (C3b). Далее C3b связывается с поверхностями, такими как патогены или поврежденные клетки, и рекрутирует другие белки комплемента с образованием C3-конвертазы. Этот путь активируется в отсутствие специфических АТ и считается механизмом «постоянного наблюдения». Лектиновый путь активируется при связывании маннозосвязывающего лектина (англ. *mannose-binding lectin*, MBL) с углеводными фрагментами на поверхности микроорганизмов. Это активирует MBL-ассоциированные сериновые протеазы (англ. *MBL-associated serine proteases*, MASPs), которые, в свою очередь, активируют другие белки комплемента [53]. Как только каскад комплемента активируется, это приводит к различным иммунным реакциям, включая:

- образование мембраноатакующего комплекса (англ. *membrane attack complex*, MAC/МАК) – это комплекс из белков комплемента (молекулы C5b-C9), образующийся на поверхности микроорганизмов или клеток и разрушающий их мембраны;

- фагоцитоз – это процесс поглощения и уничтожения микроорганизмов специализированными клетками (фагоцитами). Активированные белки комплемента могут опсонизировать или маркировать чужеродные частицы для распознавания фагоцитами [67]. Также опсонизация может происходить за счет связывания компонентов комплемента с поверхностью частицы, что усиливает фагоцитарную способность клеток.

- воспалительная реакция – активация белков комплемента высвобождает провоспалительные цитокины. Реакция воспаления помогает уничтожить микроорганизмы и привлекает другие клетки иммунной системы к месту инфекции или повреждения. При этом белки комплемента способствуют активации и миграции иммунных клеток;

– регуляция иммунной реакции – белки комплемента могут связываться с АТ и усиливать цитотоксичность или же ускорять уничтожение микроорганизмов с участием АТ;

– активация каскадов свертывания крови – активация некоторых белков комплемента (С1-С5) способствует образованию тромбов и предотвращению распространения инфекции [55].

Таким образом, иммунные реакции, возникающие в результате активации каскада комплемента, играют важную роль в защите организма от инфекций и других чужеродных агентов.

Исследования системы комплемента привели к разработке новых методов лечения целого ряда заболеваний. Например, разрабатываются препараты, ингибирующие белки комплемента, для лечения таких состояний, как возрастная макулярная дегенерация и пароксизмальная ночная гемоглобинурия [35, 77]. Препарат «Экулизумаб / Eculizumab» одобрен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии [35]. Он представляет собой МАТ, которое, специфически связываясь с белком комплемента С5, блокирует его расщепление на фрагменты С5а и С5b и ингибирует образование МАС. Разрабатывается препарат «Лампализумаб / Lampalizumab» для ингибирования белков комплемента при лечении возрастной макулярной дегенерации [77]. Эти МАТ против белкового фактора комплемента D предотвращают активацию альтернативного пути комплемента и уменьшают воспаление и повреждение тканей в области сетчатки.

Использование белков комплемента в качестве носителей для доставки биологически активных молекул, таких как белки или пептиды, улучшает их эффективность.

Исследуется [58, 66] новая функция белков комплемента – регуляция липидного обмена. Обнаружили, что белки комплемента – С3а и С5а способствуют расщеплению жировых клеток у мышей. Исследования показали, что рецепторы С3а и С5а экспрессируются в жировой ткани и играют роль в регуляции дифференцировки адипоцитов и липидного обмена. Активация этих рецепторов белками комплемента приводит к расщеплению триглицеридов и высвобождению жирных кислот – источника энергии. Более того, было установлено, что отсутствие рецептора С3а или С5а приводит к увеличению ожирения и нарушению толерантности к глюкозе у мышей, что указывает на роль белков комплемента в поддержании метаболического гомеостаза. Это может иметь важное значение для разработки новых методов лечения нарушений обмена веществ, таких как ожирение и сахарный диабет II типа.

Таким образом, белки комплемента, являясь важными компонентами иммунной системы, действуют как переносчики белка и участвуют в различных реакциях, включая фагоцитоз, воспа-

ление и лизис клеток. В целом продолжающиеся исследования использования белковых носителей комплемента являются перспективным направлением для разработки эффективных методов лечения онкологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний.

Молекулы основного комплекса гистосовместимости (МНС)

Молекулы основного комплекса гистосовместимости (англ. *Major histocompatibility complex*, МНС) – кластер генов, кодирующий белки, известные как комплекс человеческого лейкоцитарного антигена (англ. *Human Leukocyte Antigen*, HLA), важные для распознавания чужеродных веществ иммунной системой. Это белки, присутствующие на поверхности клеток и помогающие представлять АГ Т-лимфоцитам. Молекулы МНС могут участвовать в презентации АГ внутриклеточных патогенов, таких как вирусы и бактерии, а также раковых клеток. Специфичность молекул МНС позволяет осуществлять высоконаправленные иммунные реакции.

Молекулы МНС кодируются различными вариантами генов и обладают полиморфизмом в их аминокислотной последовательности. Благодаря этому некоторые люди могут иметь разные варианты молекул МНС, что влияет на способность их иммунной системы распознавать и реагировать на определенные инфекции и болезни.

Молекулы МНС класса I экспрессируются на поверхности всех эукариотических клеток и представляют пептиды, полученные из внутриклеточных белков, для цитотоксических клеток (CD8⁺Т-киллеров). Молекулы МНС класса II обнаружены на поверхности специализированных антигенпрезентирующих иммунных клеток, включая дендритные клетки, макрофаги и В-клетки, и представляют пептиды, полученные из внеклеточных белков, для Т-клеток-хелперов (CD4⁺Т-лимфоцитов).

Связывание пептидов с молекулами МНС является высокоспецифичным, а разнообразие генов и аллелей МНС позволяет распознавать широкий спектр чужеродных веществ. Такая специфичность важна для функционирования иммунной системы, поскольку она позволяет распознавать и уничтожать патогены, сводя к минимуму повреждение здоровых тканей.

Молекулы МНС также играют важную роль в трансплантации органов. Они определяют совместимость тканей между донором и реципиентом, поскольку различия в этих молекулах могут привести к иммунному ответу против трансплантата или его отторжению [49]. Таким образом, проверка на совместимость по молекулам МНС между донором и реципиентом является важным фактором в трансплантационной медицине.

Исследования МНС привели к более глубокому пониманию механизмов иммунного распоз-

навания и проложили путь для разработки новых методов иммунотерапии онкологических и аутоиммунных заболеваний. Например, некоторые методы иммунотерапии онкологии нацелены на взаимодействие между молекулами МНС и Т-клетками для усиления иммунного ответа против злокачественных клеток [61]. Этот подход показал многообещающие результаты в клинических испытаниях, особенно при лечении меланомы. Однако некоторые опухолевые клетки могут уклоняться от распознавания иммунной системой, подавляя экспрессию молекул МНС или продуцируя белки, которые препятствуют презентации МНС. Для преодоления этих ограничений разработано несколько стратегий усиления МНС-опосредованных Т-клеточных реакций при иммунотерапии онкологии. Один из подходов заключается в конструировании Т-клеток для распознавания химерных антигенов (англ. *chimeric antigen receptors, CARs*), которые могут взаимодействовать со специфическими опухолевыми АГ и усиливать МНС-опосредованную активацию [62]. Другой подход заключается в использовании ингибиторов иммунных контрольных точек для блокирования тормозных сигналов, ассоциированных с опухолевыми клетками, и подавления МНС-опосредованной активации Т-клеток [1, 63].

Специфические аллели МНС класса II связаны с развитием аутоиммунных заболеваний, поскольку они играют решающую роль в презентации собственных АГ Т-клеткам, активации аутореактивных Т-клеток и повреждении собственных тканей. Например, специфические аллели МНС класса II, такие как HLA-DR2 и HLA-DR4, ассоциированы с повышенным риском развития рассеянного склероза и ревматоидного артрита соответственно [1]. При этих заболеваниях аутореактивные Т-клетки активируются и атакуют миелиновую оболочку в случае рассеянного склероза или суставы в случае ревматоидного артрита. Аналогичным образом определенные аллели МНС класса I связаны с повышенной восприимчивостью к вирусным инфекциям, таким как ВИЧ и вирус гепатита С.

В целом молекулы МНС являются важнейшими компонентами иммунной системы, играющими жизненно важную роль в распознавании антигенных пептидов и реакции на них. Изучение МНС имеет решающее значение для понимания функционирования иммунной системы и разработки новых методов лечения различных заболеваний.

Toll-подобные рецепторы (TLRs)

Toll-подобные рецепторы (англ. *Toll-like receptors, TLRs*) – семейство трансмембранных белков иммунных клеток, распознающих патогенные микроорганизмы и связывающихся с ними по определенным паттернам (схемам). Они полу-

чили свое название благодаря сходству со структурой рецептора Toll, который был изучен у дрозофилы (*Drosophila melanogaster*). Toll-подобные рецепторы (Toll-рецепторы) имеют решающее значение для активации врожденных иммунных реакций, а также они могут стимулировать адаптивные иммунные реакции. TLRs экспрессируются на поверхности различных иммунных клеток, включая макрофаги, дендритные клетки и В-клетки, а также на неиммунных клетках, таких как эпителиальные клетки.

У человека известно десять типов TLRs, каждый из которых распознает различные молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном (англ. *pathogen-associated molecular patterns, PAMPs*). Например, TLR2 распознает липополисахариды, TLR3 распознает двухцепочечную РНК, TLR4 распознает поверхностные липополисахариды грамотрицательных бактерий, в то время как TLR9 распознает метилированные CpG-мотивы в бактериальной и вирусной ДНК. Показано, что Toll-рецепторы не только играют важную роль при врожденном иммунитете, но и вовлечены в тканевой гомеостаз, заживление ран и восстановление тканей. Например, TLR4 способствует восстановлению тканей печени, кожи и сердца. Кроме того, TLR участвуют в поддержании микробиоты кишечника и регуляции метаболических путей.

Когда TLRs распознает PAMPs, они инициируют сигнальный каскад, активирующий различные факторы транскрипции, включая ядерный (транскрипционный) фактор «каппа би» (англ. *nuclear factor kappa B, NF-κB*) и регуляторные факторы интерферона (англ. *interferon regulatory factors, IRFs*). Это приводит к выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов, интерферонов типа I и других иммунных медиаторов, а также к усилению регуляции молекул МНС и ко-стимулирующих молекул.

В дополнение к распознаванию PAMPs, TLRs могут также распознавать эндогенные молекулы, высвобождаемые поврежденными или подвергшимся стрессу клетками, называемые молекулярными паттернами, связанными с повреждением (англ. *damage-associated molecular patterns, DAMPs*) [65]. Эта активация TLRs с помощью DAMPs может способствовать развитию хронического воспаления и аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника) [66]. Например, при ревматоидном артрите TLR активируются эндогенными лигандами, такими как белки теплового шока и компонентами внеклеточного матрикса, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов [20].

Обнаружена аномальная передача сигналов TLRs в патогенезе множества заболеваний,

включая инфекционные, онкологические и аутоиммунные. Например, показано, что передача сигналов TLR4 способствует развитию сепсиса путем распознавания бактериальных липополисахаридов (англ. *lipopolysaccharides*, LPS). Когда TLR4 распознает LPS, он запускает сигнальный каскад, приводящий к выработке провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и TNF α и развитию воспалительной реакции. В то время как TLR7 и TLR9 участвуют в распознавании собственных нуклеиновых кислот и развитии аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка. При этом собственные нуклеиновые кислоты высвобождаются из поврежденных или отмирающих клеток и активируют TLR7 и TLR9, что запускает циклический синтез аутоантител и провоспалительных цитокинов.

Toll-рецепторы изучаются в качестве потенциальных мишеней для иммунотерапии. Агонисты TLRs исследованы в качестве адъювантов для вакцин [36], поскольку они могут усиливать иммунный ответ на АГ. Агонисты TLRs также изучали как средство терапии онкологических заболеваний [36], поскольку они могут индуцировать гибель опухолевых клеток. Когда TLR на иммунных клетках, таких как дендритные клетки, активируются агонистами TLR, они продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины, которые привлекают другие иммунные клетки к участку опухоли [20]. Затем эти иммунные клетки могут непосредственно уничтожать опухолевые клетки или помогать другим иммунным клеткам, таким как Т-клетки, распознавать и атаковать злокачественные клетки.

В качестве носителя агонисты TLRs могут доставлять белковые АГ к иммунным клеткам и активировать их, способствуя выработке стимулирующих молекул и цитокинов. Активированные ими Т-клетки распознают белковый АГ и реагируют на него, что приводит к усилению иммунного ответа. Их применение может стимулировать гибель опухолевых клеток и усиливать противоопухолевый иммунный ответ. Агонисты TLR могут активировать иммунные клетки, такие как дендритные клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры, которые непосредственно разрушают опухолевые клетки. Более того, использование агонистов TLRs в качестве носителей белковых АГ для доставки их к иммунным клеткам и понимание их функции может привести к разработке новых иммунотерапевтических стратегий, а соответственно, и к модернизации или разработке новых методов лечения целого ряда заболеваний.

Влияние лиганд-носителей на иммунную активность белков

Множество исследований посвящено влиянию присоединения лигандов-носителей на иммунную активность белков. Например, присо-

единение полиэтиленгликоля (англ. *polyethylene glycol*, PEG) к белку может уменьшить его иммуногенность и повысить его стабильность, что улучшает его фармакокинетические свойства и минимизирует возможные нежелательные эффекты. PEG является гидрофильным, биосовместимым полимером, который, присоединяясь к белку, образует защитный слой вокруг него, предотвращает его связывание или разрушение другими молекулами, включая ферменты. Это может увеличить стабильность белка и период полураспада в кровотоке. Кроме того, PEG может маскировать или модифицировать эпитопы белка, делая их менее узнаваемыми для иммунной системы. Этот процесс известен как пегилирование [69]. Некоторые белки были пегилированы для снижения иммуногенности, например, IFN α , фактор VIII (известный как антигемофильный фактор) и эритропоэтин [63, 70, 71, 72]. Исследования также показывают, что использование в качестве носителей белков комплемента или молекул МНС может усилить иммунный ответ. Использование Toll-подобных рецепторов в качестве носителей может также усилить иммунный ответ на белковый АГ. Таким образом, присоединение лигандов-носителей к белкам может оказывать значительное влияние на их иммунную активность, что может быть использовано для улучшения их фармакологических свойств и повышения эффективности лечения иммунных и инфекционных заболеваний.

Различные типы молекул-носителей изучаются и на предмет их способности усиливать иммунную активность белков. Сравнение природы лигандов-носителей является важным аспектом в данном направлении исследований. Носители классифицируют в зависимости от их природы: липиды, белки, углеводы и нуклеиновые кислоты. Например, белки комплемента, молекулы МНС и Toll-рецепторы являются природными носителями и могут быть использованы для усиления иммунного ответа на белок как это было описано ранее. Также широко используют искусственные лиганды для присоединения к носителям. PEG является искусственным лигандом, широко используемым для улучшения фармакокинетических свойств белков. Важно отметить, что использование искусственных лигандов может привести к нежелательным побочным эффектам, таким как нежелательная иммуногенность или токсичность, поэтому в выборе лигандов необходимо учитывать их безопасность и эффективность.

Было показано, что носители на основе липидов, такие как липосомы и твердые липидные наночастицы, повышают иммуногенность АГ [69, 75] за счет улучшения их стабильности и растворимости, а также их способности воздействовать на поверхность антигенпрезентирующих клеток,

что приводит к более эффективной активации иммунной системы. Например, липосомы использовались для доставки АГ к дендритным клеткам, что приводило к усиленной его презентации и активации Т-клеток [74]. Исследования показали, что липидные наночастицы могут значительно улучшить иммуногенность белков, используемых в вакцинах. Липидные наночастицы также могут улучшить устойчивость белков к ферментативному распаду, что может увеличить их эффективность и продолжительность действия. В целом использование липидных наночастиц в качестве носителей для белков значительно улучшает их иммунную активность и эффективность, что может быть полезно для создания новых вакцин и других терапевтических препаратов.

Широко изучены носители на основе белков, таких как гемоцианин (англ. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH) и бычий сывороточный альбумин (англ. *bovine serum albumin*, BSA). Эти белки использовались для повышения иммуногенности присоединенных АГ путем индукции реакции специфичных АТ [61, 76]. Эти белки-носители, обладая собственной высокой иммуногенностью и в сочетании с АГ, действуют как иммуностимулирующие молекулы [78]. Кроме того, исследователи указывают, что рекомбинантные слитые белки, которые содержат молекулы-носители и АГ, индуцируют более выраженные иммунные реакции, чем сами по себе АГ. Изучают и другие носители на основе белков: вирусоподобные частицы (англ. *virus-like particle*, VLPs) [79], везикулы внешней мембраны бактерий (англ. *bacterial outer membrane vesicles*, OMVs) [80] и наночастицы ферритина [81, 82]. Преимущество этих носителей состоит в том, что они способны представлять АГ в поливалентной форме, что усиливает их иммуногенность. Например, VLPs — это самосборные структуры, состоящие из вирусных белков, имитирующих нативный вирус, но не содержащие вирусного генетического материала. Из-за своего сходства с вирусом VLPs эффективно запускают противовирусный иммунный ответ [54]. Они могут быть получены в больших количествах с использованием технологии рекомбинантной ДНК. В структуру VLPs можно включать различные АГ и разрабатывать поливалентные вакцины против нескольких штаммов вируса или даже разных вирусов. VLP также изучались на предмет их потенциала в качестве средств доставки лекарств и других терапевтических молекул [51]. Их высокая биосовместимость и способность к биологическому разложению делают их привлекательными для доставки лекарственных средств.

Также были исследованы носители на основе углеводов, такие как гликопротеины и полисахариды.

Например, бактериальные полисахариды использовались в качестве носителей для повышения иммуногенности вакцин против инфекционных заболеваний, таких как менингит и пневмококковые инфекции.

Носители на основе нуклеиновых кислот, такие как плазмиды и вирусные векторы, были изучены на предмет их способности усиливать иммунную активность кодируемых белков. Эти носители могут быть использованы для доставки генов, кодирующих АГ, что приводит к экспрессии АГ *in vivo* и последующей индукции иммунного ответа.

Таким образом, при выборе носителей-лигандов для улучшения иммунной активности белков, необходимо учитывать как природу носителя, так и природу используемых лигандов, чтобы достичь максимальной эффективности и безопасности. В целом выбор молекулы-носителя зависит от конкретного применения и требуемой выраженности иммунного ответа.

Заключение

Белки, играющие важную роль в иммунной системе, могут выступать в качестве носителей иммунной активности. Антитела, цитокины, белки комплемента, липидные наночастицы, молекулы МНС и TLR и др. — все эти типы молекул-носителей способствуют распознаванию и элиминации чужеродных патогенов. Дальнейшие исследования механизмов опосредованной белками иммунной активности могут привести к разработке новых методов лечения целого ряда заболеваний. Однако белки часто нестабильны и подвержены деградации, что может ограничить их эффективность в качестве терапевтических средств.

Использование белков-носителей может преодолеть некоторые из этих ограничений путем стабилизации белка и доставки его к соответствующему месту действия в организме. Белки-носители также могут усиливать иммунный ответ, повышая эффективность презентации АГ и активируя иммунную систему различными путями, в том числе через активацию комплемента и передачу сигналов Toll-подобными рецепторами.

Однако все еще существуют проблемы, требующие решения при разработке методов лечения на основе носителей. Одной из них является потенциальная иммуногенность, индуцируемая носителем, которая может вызвать нежелательный иммунный ответ и ограничить эффективность терапии.

В целом использование белков-носителей для иммунной активности белков потенциально способно предоставить более эффективные и целенаправленные методы лечения широкого спек-

тра заболеваний. Несмотря на наличие проблем, требующих решения, текущие исследования и разработки в этой области несомненно улучшают результаты лечения пациентов и продвигают область иммунотерапии.

Эта область исследований является многообещающей для улучшения фармакологических свойств применяемых лекарств и повышения эффективности лечения различных заболеваний.

Список литературы / References

1. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. С. 208-209. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders: a guide for doctors.] Novosibirsk: Nauka, 2009, pp. 208-209.
2. Титов Л.П. Иммунология: Терминологический словарь. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 512 с. [Titov L.P. Immunology: Terminological Dictionary]. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2008. 512 p.
3. Al Naqbi H., Mawart A., Alshamsi J., Al Safar H., Tay G.K. Major histocompatibility complex (MHC) associations with diseases in ethnic groups of the Arabian Peninsula. *Immunogenetics*, 2021, Vol. 73, no. 2, pp. 131-152.
4. Almagro J.C., Daniels-Wells T.R., Perez-Tapia S.M., Penichet M.L. Progress and challenges in the design and clinical development of antibodies for cancer therapy. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 8, 1751. doi: 10.3389/fimmu.2017.01751.
5. Anand S.P., Ding S., Tolbert W.D., Prévost J., Richard J., Gil H.M., Gendron-Lepage G., Cheung W.F., Wang H., Pastora R., Saxena H., Wakarchuk W., Medjahed H., Wines B.D., Hogarth M., Shaw G.M., Martin M.A., Burton D.R., Hangartner L., Evans D.T., Pazgier M., Cossar D., McLean M.D., Finzi A. Enhanced ability of plant-derived PGT121 glycovariants to eliminate HIV-1-infected cells. *J. Virol.*, 2021, Vol. 95, no. 18, e0079621. doi: 10.1128/jvi.00796-21.
6. Anzaghe M., Schülke S., Scheurer S. Virus-like particles as carrier systems to enhance immunomodulation in allergen immunotherapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2018, Vol. 18, no. 12, 71. doi: 10.1007/s11882-018-0827-1.
7. Aricò E., Castiello L., Capone I., Gabriele L., Belardelli F. Type I interferons and cancer: an evolving story demanding novel clinical applications. *Cancers*, 2019, Vol. 11, no. 12, 1943. doi: 10.3390/cancers11121943.
8. Austin R.J., Straube J., Bruedigam C., Pali G., Jacquelin S., Vu T., Green J., Gräsel J., Lansink L., Cooper L., Lee S.J., Chen N.T., Lee C.W., Haque A., Heidel F.H., d'Andrea R., Hill G.R., Mullally A., Milsom M.D., Bywater M., Lane S.W. Distinct effects of ruxolitinib and interferon-alpha on murine JAK2V617F myeloproliferative neoplasm hematopoietic stem cell populations. *Leukemia*, 2020, Vol. 34, no. 4, pp. 1075-1089.
9. Bargh J.D., Isidro-Llobet A., Parker J.S., Spring D.R. Cleavable linkers in antibody-drug conjugates. *Chem. Soc. Rev.*, 2019, Vol. 48, no. 16, pp. 4361-4374.
10. Bossard M.J., Vicent M.J. PEGylated proteins: A rational design for mitigating clearance mechanisms and altering biodistribution. *Polymer-Protein Conjugates*, 2020, pp. 23-40.
11. Cai X., Han Y., Gu M., Song M., Wu X., Li Z., Li F., Goulette T., Xiao H. Dietary cranberry suppressed colonic inflammation and alleviated gut microbiota dysbiosis in dextran sodium sulfate-treated mice. *Food Funct.*, 2019, Vol. 10, no. 10, pp. 6331-6341.
12. Chahine E.B., Guirguis E.H., Derrick C.B. Management of hepatitis C in the older adult. *Sr. Care Pharm.*, 2020, Vol. 35, no. 1, pp. 13-28.
13. Chau C.H., Steeg P.S., Figg W.D. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet*, 2019, Vol. 394, no. 10200, pp. 793-804.
14. Dean A.Q., Luo S., Twomey J.D., Zhang B. Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges. *Mabs*, 2021, Vol. 13, no. 1, 1951427. doi: 10.1080/19420862.2021.1951427.
15. Demel I., Bago J.R., Hajek R., Jelinek T. Focus on monoclonal antibodies targeting B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: update 2021. *Br. J. Haematol.*, 2021, Vol. 193, no. 4, pp. 705-722.
16. Fan S., Li W., Zhang K., Zou X., Shi W., Liu Z., Tang C., Huang W., Tang F. Enhanced antibody-defucosylation capability of α -L-fucosidase by proximity-based protein fusion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2023, Vol. 645, pp. 40-46.
17. Francis J.E., Skacic I., Dekiwadia C., Shukla R., Taki A.C., Walduck A., Smooker P.M. Solid lipid nanoparticle carrier platform containing synthetic TLR4 agonist mediates non-viral DNA vaccine delivery. *Vaccines*, 2020, Vol. 8, no. 3, 551. doi: 10.3390/vaccines8030551.
18. Gao T., Zhu L., Liu H., Zhang X., Wang T., Fu Y., Li H., Dong Q., Hu Y., Zhang Z., Jin J., Liu Z., Yang W., Liu Y., Jin Y., Li K., Xiao Y., Liu J., Zhao H., Liu Y., Li P., Song J., Zhang L., Gao Y., Kang S., Chen S., Ma Q., Bian X., Chen W., Liu X., Mao Q., Cao C. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates inflammation by MASP-2-mediated lectin complement pathway overactivation. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2022, Vol. 7, no. 1, 318. doi: 10.1038/s41392-022-01133-5.
19. Gogesch P., Dudek S., van Zandbergen G., Waibler Z., Anzaghe M. The Role of Fc receptors on the effectiveness of therapeutic monoclonal antibodies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 16, 8947. doi: 10.3390/ijms22168947.

20. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 2, pp. 95-12.
21. Hao S., Jin D., Zhang S., Qing R. QTY Code-designed Water-soluble Fc-fusion cytokine receptors bind to their respective ligands. *QRB Discovery*, 2020, Vol. 1, e4. doi: 10.1017/qrđ.2020.4
22. He Q., Jiang X., Zhou X., Weng J. Targeting cancers through TCR-peptide/MHC interactions. *J. Hematol. Oncol.*, 2019, Vol. 12, no. 1, 139. doi: 10.1186/s13045-019-0812-8.
23. Hong S., Choi D.W., Kim H.N., Park C.G., Lee W., Park, H.H. Protein-based nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 2020, Vol. 12, no. 7, 604. doi: 10.3390/pharmaceutics12070604.
24. Huang Q., Wu X., Zheng X., Luo S., Xu S., Weng J. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacol. Res.*, 2020, Vol. 159, 105051. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105051.
25. Hurt A.C., Wheatley A.K. Neutralizing antibody therapeutics for COVID-19. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 4, 628. doi: 10.3390/v13040628.
26. Im J.H., Yeo I.J., Hwang C.J., Lee K.S., Hong J.T. PEGylated erythropoietin protects against brain injury in the MCAO-induced stroke model by blocking NF- κ B activation. *Biomol. Ther. (Seoul)*, 2020, Vol. 28, no. 2, pp. 152-162.
27. Indolfi G., Nicastro E. Hepatitis during childhood. In: Comprehensive Guide to Hepatitis Advances. Academic Press, 2023, pp. 603-628.
28. Iqbal H., Yang T., Li T., Zhang M., Ke H., Ding D., Deng Y., Chen H. Serum protein-based nanoparticles for cancer diagnosis and treatment. *J. Control. Release*, 2021, Vol. 329, pp. 997-1022.
29. Jeong S.H., Jang J.H., Cho H.Y., Lee Y.B. Soft- and hard-lipid nanoparticles: a novel approach to lymphatic drug delivery. *Arch. Pharm. Res.*, 2018, Vol. 41, pp. 797-814.
30. Jiang S., Zhang X., Yang Y., Hotez, P.J., Du L. Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19. *Nat. Biomed. Eng.*, 2020, Vol. 4, no. 12, pp. 1134-1139.
31. Jiang Z., Zhao M., Zhang H., Li Y., Liu M., Feng F. Antimicrobial emulsifier-glycerol monolaurate induces metabolic syndrome, gut microbiota dysbiosis, and systemic low-grade inflammation in low-fat diet fed mice. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2018, Vol. 62, no. 3, 1700547. doi: 10.1002/mnfr.201700547.
32. Joubert N., Beck A., Dumontet C., Denevault-Sabourin C. Antibody-drug conjugates: the last decade. *Pharmaceutics*, 2020, Vol. 13, no. 9, 245. doi: 10.3390/ph13090245.
33. Kang Y., Yang G., Zhang S., Ross C.F., Zhu M.J. Goji Berry Modulates Gut Microbiota and Alleviates Colitis in IL-10-Deficient Mice. *Mole. Nutr. Food Res.*, 2018, Vol. 62, no. 22, 1800535. doi: 10.1002/mnfr.201800535.
34. Kouli A., Horne C.B., Williams-Gray C.H. Toll-like receptors and their therapeutic potential in Parkinson's disease and α -synucleinopathies. *Brain Behav. Immun.*, 2019, Vol. 81, pp. 41-51.
35. Kulasekararaj A.G., Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where are we going. *Am. J. Hematol.*, 2023, Vol. 98, pp. S33-S43.
36. Kumar S., Sunagar R., Gosselin E. Bacterial Protein Toll-like-receptor agonists: a novel perspective on vaccine adjuvants. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1144. doi: 10.3389/fimmu.2019.01144.
37. Labrijn A.F., Janmaat M.L., Reichert J.M., Parren P.W.H.I. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, Vol. 18, no. 8, pp. 585-608.
38. Lewczuk N., Zdebik A., Bogusławska J. Interferon Alpha 2a and 2b in Ophthalmology: A Review. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019, Vol. 39, no. 5, pp. 259-272.
39. Liu R., Oldham R.J., Teal E., Beers S.A., Cragg M.S. Fc-engineering for modulated effector functions-improving antibodies for cancer treatment. *Antibodies*, 2020, Vol. 9, no. 4, 64. doi: 10.3390/antib9040064.
40. Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C., Morris J.D., Gruhn B., Klingebiel T., Parasole R., Linderkamp C., Flotho C., Petit A., Micalizzi C., Mergen N., Mohammad A., Kormany W. N., Eckert C., Möricke A., Sartor M., Hrusak O., Peters, C., Saha V., Vinti L., von Stackelberg A. Effect of Blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2021, Vol. 325, no. 9, pp. 843-854.
41. Mandikian D., Takahashi N., Lo A.A., Li J., Eastham-Anderson J., Slaga D., Ho J., Hristopoulos M., Clark R., Totpal K., Lin K., Joseph S.B., Dennis M.S., Prabhu S., Junttila T.T., Boswell C.A. Relative target affinities of T-cell-dependent bispecific antibodies determine biodistribution in a solid tumor mouse model. *Mol. Cancer Ther.*, 2018, Vol. 17, no. 4, pp. 776-785.
42. Mandó P., Rivero S.G., Rizzo M.M., Pinkasz M., Levy E.M. Targeting ADCC: A different approach to HER2 breast cancer in the immunotherapy era. *Breast*, 2021, Vol. 60, pp. 15-25.
43. Margolis D.M., Koup R.A., Ferrari G. HIV antibodies for treatment of HIV infection. *Immunol. Rev.*, 2017, Vol. 275, no. 1, pp. 313-323.
44. Marovich M., Mascola J.R., Cohen M.S. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA*, 2020, Vol. 324, no.2, pp. 131-132.
45. Mellado-Sánchez G., Lázaro-Rodríguez J.J., Avila S., Vallejo-Castillo L., Vázquez-Leyva S., Carballo-Uicab G., Velasco-Velázquez M., Medina-Rivero E., Pavón L., Chacón-Salinas R., Pérez-Tapia S.M. Development of functional antibodies directed to human dialyzable leukocyte extract ('Transferon'). *J. Immunol. Res.*, 2019, 2754920. doi: 10.1155/2019/2754920.
46. Moekotte A.L., Huson M.A.M., van der Ende A.J., Agnandji S.T., Huizenga E., Goorhuis A., Grobusch M.P. Monoclonal antibodies for the treatment of Ebola virus disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2016, Vol. 25, no. 11, pp. 1325-1335.

47. Mullard A. 2020 FDA drug approvals. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2021, Vol. 20, no. 2, pp. 85-91.
48. Mullard A. First antibody against COVID-19 spike protein enters phase I. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2020, Vol. 19, no. 7, pp. 435-436.
49. Nakamura T., Shirouzu T., Nakata K., Yoshimura N., Ushigome H. The role of major histocompatibility complex in organ transplantation - donor specific anti-major histocompatibility complex antibodies analysis goes to the next stage. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 18, 4544. doi: 10.3390/ijms20184544.
50. Njonkou R., Jackson C.M., Woodworth G.F., Hersh D.S. Pediatric glioblastoma: mechanisms of immune evasion and potential therapeutic opportunities. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2022, Vol. 71, no. 8, pp. 1813-1822.
51. Nooraee S., Bahrololoum H., Hoseini Z.S., Katalani C., Hajizade, A., Easton A.J., Ahmadian G. Katalani C., Hajizade A., Easton A.J., Ahmadian G. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J. Nanobiotechnology*, 2021, Vol. 19, no. 1, pp. 1-27.
52. Nussbaumer O., Koslowski M. The emerging role of $\gamma\delta$ T cells in cancer immunotherapy. *Immunooncol. Technol.*, 2019, Vol. 1, pp. 3-10.
53. Parab S., Doshi G. An update on emerging immunological targets and their inhibitors in the treatment of psoriasis. *Int. Immunopharmacol.*, 2022, Vol. 113, 109341. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109341.
54. Perciani C.T., Liu L.Y., Wood L., MacParland S.A. Enhancing immunity with nanomedicine: employing nanoparticles to harness the immune system. *ACS Nano*, 2021, Vol. 15, no. 1, pp. 7-20.
55. Perico L., Benigni A., Casiraghi F., Ng L.F.P., Renia L., Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2021, Vol. 17, no. 1, pp. 46-64.
56. Popat R., Warcel D., O'Nions J., Cowley A., Smith S., Tucker W.R., Yong K., Esposti S.D. Characterization of response and corneal events with extended follow-up after belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy for patients with relapsed multiple myeloma: a case series from the first-time-in-human clinical trial. *Haematologica*, 2020, Vol. 105, no. 5, pp. e261-e263.
57. Roshanravan N., Seif F., Ostadrahimi A., Pouraghaei M., Ghaffari S. Targeting cytokine storm to manage patients with COVID-19: A Mini-Review. *Arch. Med. Res.*, 2020, Vol. 51, no. 7, pp. 608-612.
58. Saferding V., Blüml S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *J. Autoimmun.*, 2020, Vol. 110, 102382. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102382.
59. Saleh J., Al-Maqbali M., Abdel-Hadi D. Role of complement and complement-related adipokines in regulation of energy metabolism and fat storage. *Compr. Physiol.*, 2019, Vol. 9, no. 4, pp. 1411-1429.
60. Scaria P.V., Rowe C.G., Chen B.B., Muratova O.V., Fischer E.R., Barnafo E.K., Anderson C.F., Zaidi I.U., Lambert, L.E., Lucas B.J., Nahas D.D., Narum D.L., Duffy P.E. Outer membrane protein complex as a carrier for malaria transmission blocking antigen Pfs230. *NPJ Vaccines*, 2019, Vol. 4, no. 1, 24. doi: 10.1038/s41541-019-0121-9.
61. Schijns V., Fernández-Tejada A., Barjaktarović Ž., Bouzalas I., Brimnes J., Chernysh S., Gizurarson S., Gursel I., Jakopin Ž., Lawrenz M., Nativi C., Paul S., Pedersen G. K., Rosano C., Ruiz-de-Angulo A., Slütter B., Thakur A., Christensen D., Lavelle E.C. Modulation of immune responses using adjuvants to facilitate therapeutic vaccination. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 296, no. 1, pp. 169-190.
62. Sedykh S.E., Prinz V.V., Buneva V.N., Nevinsky G.A. Bispecific antibodies: design, therapy, perspectives. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2018, Vol. 12, pp. 195-208.
63. Shah A., Coyle T., Lalezari S., Fischer K., Kohlstaedde B., Delesen H., Radke S., Michaels L.A. BAY 94-9027, a PEGylated recombinant factor VIII, exhibits a prolonged half-life and higher area under the curve in patients with severe haemophilia A: Comprehensive pharmacokinetic assessment from clinical studies. *Haemophilia*, 2018, Vol. 24, no. 5, pp. 733-740.
64. Shi D., Beasock D., Fessler A., Szebeni J., Ljubimova J.Y., Afonin K.A., Dobrovolskaia M.A. To PEGylate or not to PEGylate: Immunological properties of nanomedicine's most popular component, polyethylene glycol and its alternatives. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2022, Vol. 180, 114079. doi: 10.1016/j.addr.2021.114079.
65. Shi W., Yao X., Fu Y., Wang Y. Interferon α and its effects on cancer cell apoptosis (Review). *Oncol. Lett.*, 2022, Vol. 24, no. 1, 235. doi: 10.3892/ol.2022.13355.
66. Shim K., Begum R., Yang C., Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes*, 2020, Vol. 11, no. 1, pp. 1-12.
67. Sicca F., Neppelenbroek S., Huckriede A. Effector mechanisms of influenza-specific antibodies: neutralization and beyond. *Expert Rev. Vaccines*, 2018, Vol. 17, no. 9, pp. 785-795.
68. Siemieniuk R.A., Bartoszko J.J., Martinez J.P.D., Kum E., Qasim A., Zeraatkar D., Izcovich A., Mangala S., Ge L., Han M.A., Agoritsas T., Arnold D., Ávila C., Chu D.K., Couban R., Cusano E., Darzi A.J., Devji T., Foroutan F., Ghadimi M., Khamis A., Lamontagne F., Loeb M., Miroshnychenko A., Motaghi S., Murthy S., Mustafa R.A., Rada G., Rochweg B., Switzer C., Vandvik P.O., Vernooij R.W., Wang Y., Yao L., Guyatt G.H., Brignardello-Petersen R. Antibody and cellular therapies for treatment of COVID-19: A living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2021, Vol. 374, 2231. doi: 10.1136/bmj.n2231.
69. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern. Med.*, 2020, Vol. 180, no. 9, pp. 1152-1154.
70. Strohl W.R. Current progress in innovative engineered antibodies. *Protein Cell*, 2018, Vol. 9, no. 1, pp. 86-120.
71. Sun X., Ling Z., Yang Z., Sun B. Broad neutralizing antibody-based strategies to tackle influenza. *Curr. Opin. Virol.*, 2022, Vol. 53, 101207. doi: 10.1016/j.coviro.2022.101207.

72. Sun X., Liu C., Lu X., Ling Z., Yi C., Zhang Z., Li Z., Jin M., Wang W., Tang S., Wang F., Wang F., Wangmo S., Chen S., Li L., Ma L., Zhang Y., Yang Z., Dong X., Qian Z., Ding J., Wang D., Cong Y., Sun B. Unique binding pattern for a lineage of human antibodies with broad reactivity against influenza A virus. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 2378. doi: 10.1038/s41467-022-29950-w.
73. Thakral S., Sonje J., Munjal B., Suryanarayanan R., Suryanarayanan R. Stabilizers and their interaction with formulation components in frozen and freeze-dried protein formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2021, Vol. 173, pp. 1-19.
74. van der Horst H.J., Nijhof I.S., Mutis T., Chamuleau M.E. Fc-engineered antibodies with enhanced Fc-effector function for the treatment of B-cell malignancies. *Cancers*, 2020, Vol. 12, no. 10, 3041. doi: 10.3390/cancers12103041.
75. Wang X., Mathieu M., Brezski R.J. IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions. *Protein Cell*, 2018, Vol. 9, no. 1, pp. 63-73.
76. Wang Y., Xie Q., Zhang Y., Ma W., Ning K., Xiang J.Y., Cui J., Xiang H. Combination of probiotics with different functions alleviate DSS-induced colitis by regulating intestinal microbiota, IL-10, and barrier function. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2020, Vol. 104, no. 1, pp. 335-349.
77. Wu J., Sun X. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2019, Vol. 13, pp. 2413-2425.
78. Xue D., Hsu E., Fu Y.X., Peng H. Next-generation cytokines for cancer immunotherapy. *Antib. Ther.*, 2021, Vol. 4, no. 2, pp. 123-133.
79. Zeng X., Wang H., Huang C., Logue C.M., Barbieri N.L., Nolan L.K., Lin J. Evaluation of the immunogenic response of a novel enterobactin conjugate vaccine in chickens for the production of enterobactin-specific egg yolk antibodies. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 629480. doi: 10.3389/fimmu.2021.629480.
80. Zhang Y., Qian L., Chen K., Gu S., Wang J., Meng Z., Li Y., Wang P. Intraperitoneal oncolytic virotherapy for patients with malignant ascites: Characterization of clinical efficacy and antitumor immune response. *Mol. Ther. Oncolytics*, 2022, Vol. 25, pp. 31-42.
81. Zhao H., Wu L., Yan G., Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, Vol. 6, no. 1, 263. doi: 10.1038/s41392-021-00658-5.
82. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, Vol. 55, no. 6, 105982. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105982.

Авторы:

Гогина С.С. — магистр института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; специалист АО БТК «Биосервис»; младший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Стойнова А.М. — к.х.н., ассистент института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Authors:

Gogina S.S., Master Student, Research Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; Specialist, Biotechnology Company Limited "Bioservice"; Junior Research Associate, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Stoinova A.M., PhD (Chemistry), Assistant Professor, Research Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 27.07.2023
Принята к печати 05.10.2023

Received 27.07.2023
Accepted 05.10.2023