

Роль молекул МНС I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций

*Н. В. ПЕТРОВА^{1,2}, А. Г. ЕМЕЛЬЯНОВА^{1,2}, А. Л. КОВАЛЬЧУК², С. А. ТАРАСОВ^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

² ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия

The Role of MHC Class I and Class II Molecules in Antibacterial Immunity and Treatment of Bacterial Diseases

*NATALIYA V. PETROVA^{1,2}, ALEXANDRA G. EMELYANOVA^{1,2},
ALEXANDER L. KOVALCHUK², SERGEY A. TARASOV^{1,2}

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

² Research and Production Company Materia Medica Holding LLC, Moscow, Russia

Резюме

Некоторые бактериальные заболевания при прерывании курса терапии или неправильно подобранной схеме лечения могут приобретать хроническое течение. В таких случаях пациент становится носителем популяции устойчивых микроорганизмов, борьба с которыми весьма затруднительна. Это подталкивает научное сообщество к поиску более эффективных лекарственных средств. Тем не менее, процесс идёт по кругу с развитием антибиотикорезистентности к новым лекарственным препаратам. В связи с этим, необходимы новые подходы к созданию препаратов, механизм действия которых будет направлен не столько на патоген, сколько на защитные функции организма хозяина. Цель обзора — обобщение данных литературы относительно роли иммунной системы хозяина в процессе элиминации бактериального агента. В работе рассмотрены основные мишени антибактериальной терапии, описаны строение и работа белков главного комплекса гистосовместимости, приведены примеры исследований с использованием молекул-кандидатов, механизм действия которых направлен на усиление иммунного ответа хозяина. В статье представлена информация о механизмах влияния бактерий на экспрессию и презентацию антигенов белками МНС класса I и МНС класса II, рассматривается возможность воздействия на эти молекулы альтернативного подхода в терапии бактериальных инфекций. Мы полагаем, что белки главного комплекса гистосовместимости являются уникальной мишенью при лечении бактериальных инфекций с реализацией эффекта за счёт активации врождённого и адаптивного иммунного ответа хозяина. Описанный подход может послужить основой для создания нового класса препаратов, которые в дальнейшем могут быть использованы совместно с уже существующей антибактериальной терапией.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; бактериальные инфекции; молекулы главного комплекса гистосовместимости; обзор

Для цитирования: Петрова Н. В., Емельянова А. Г., Ковальчук А. Л., Тарасов С. А. Роль молекул МНС I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 7–8: 71–81. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81>.

Abstract

Some bacterial infections may become persistent and lead to chronic conditions when treatment was stopped prior to desired efficacy being achieved or when the treatment regimen was not optimized from the start. In such cases, the patient becomes a carrier of a population of resistant microorganisms, which are very hard to fight against. This prompts the scientific community to search for novel, more effective medicines. Untimely, the development of antibiotic resistance to new drugs spurs a vicious cycle. New approaches are needed to develop medications with greater efficacy, with their mechanism(s) of action directed not at the pathogen per se, but rather at the protective functions of the host organism. *The purpose of this review* is to summarize the literature on the role of the host immune system in elimination of bacterial pathogens. The paper discusses the main targets of antibacterial therapy, describes the structure and function of proteins of the major histocompatibility complex (MHC), and provides examples of studies using candidate molecules with mechanisms of action aimed at enhancing the host immune response. The article discusses mechanisms of bacterial influence on the expression of MHC class I and class II molecules and antigen presentation, as well as options to consider when targeting these molecules as an alternative approach in the treatment of bacterial infections. The authors suggest that MHC molecules are unique targets in the treatment of bacterial infections through the activation of the innate and the adaptive immune response of the host. This approach can serve as a platform for development of a new class of drugs that can be used in addition to the conventional antibacterial therapy.

Keywords: antibiotic resistance, bacterial infections, major histocompatibility molecules, review

For citation: Petrova N. V., Emelyanova A. G., Kovalchuk A. L., Tarasov S. A. The role of MHC class I and class II molecules in antibacterial immunity and treatment of bacterial diseases. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 7–8: 71–81. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81>.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Балтийская ул., 8, НИИ общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия, 125315. E-mail: nataliyaapetrova89@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 8 Baltiyskaya st., Institute of General Pathology and Pathophysiology Moscow, 125315 Russian Federation. E-mail: nataliyaapetrova89@gmail.com

Введение

Антибактериальные препараты (АБП) на протяжении уже более 70 лет являются важной частью фармацевтической промышленности, которая продолжает развиваться и эволюционировать [1]. Производство АБП увеличивается с каждым годом, в первую очередь, эта тенденция связана с появлением лекарственной устойчивости микроорганизмов, которая на сегодняшний день ставит под угрозу эффективность жизненно важных методов лечения для ряда бактериальных инфекций (БИ). За последние 40 лет на рынок вышли лишь несколько групп АБП (в т. ч. оксазолидиноны, плевомутилины, тиакумицины, стрептограммины), преимущественно предназначенные для лечения инфекций, вызванных грамположительными бактериями [2, 3], что связано со значительной сложностью подбора антибактериального агента, способного преодолеть клеточную стенку. В отношении грамотрицательных бактерий ситуация ещё более напряжённая, с 2015 г. были одобрены лишь 2 новых препарата относящихся к ингибиторам β -лактамаз, которые в комбинации с бета-лактамами антибиотиками эффективны в отношении грамотрицательных бактерий [4].

Эффективность АБП определяется множеством критериев. Прежде всего, это необходимость в избирательности и безопасности действия для эукариотических клеток. Кроме того, препарат должен иметь широкий антибактериальный спектр; обладать фармакологическими свойствами, которые смогут обеспечить его эффективное системное дозирование и отсутствие антагонистического действия при взаимодействии с другими терапевтическими средствами. Однако самым важным критерием и движущей силой разработки новых АБП остаётся антибиотикорезистентность или даже развитие множественной лекарственной устойчивости. Преодолеть порочный круг «разработка–устойчивость–разработка нового препарата» поможет создание лекарственных средств с принципиально новым механизмом действия, в основе которого лежит влияние на защитные силы организма хозяина, а именно, его иммунную систему.

Классические направления антибактериальной терапии на сегодняшний день рассматривают нарушение микроб-микробных взаимодействий [5], ингибирование бактериальных токсинов [6, 7], факторов адгезии и вирулентности (ФВ) [8]. Среди медикаментозных способов лечения БИ отмечают и использование специфических для определённых патогенов моноклональных антител (мАТ) [9]. Принципиально иным вариантом является воздействие на естественные защитные силы организма, его иммунную систему [10, 11]. Примером такого подхода является

вакциноterapia, применяемая при вяло и длительно текущих инфекционных заболеваниях [12, 13]. В основе вакцинотерапии лежит воздействие антигеном на инфицированный организм, в результате чего в нём возникает ряд иммунологических процессов, направленных на восстановление гомеостаза организма [14].

Данный подход является более универсальным, так как позволяет бороться со штаммами бактерий, обладающими множественной лекарственной резистентностью [15], и может оказаться более эффективным в случае хронических инфекций, а также при комбинированной терапии в сочетании с традиционными АБП для лечения БИ.

Таким образом, направленная на хозяина иммуномодулирующая терапия является многообещающим направлением, которое включает стимуляцию врождённых и адаптивных иммунных механизмов защиты организма.

Материал и методы

При подготовке настоящей статьи авторы руководствовались стандартным набором методов для написания обзоров. Поиск литературы проводился с марта 2020 г. по апрель 2021 г. Петровой Н. В. в базе данных PubMed.

Использовали следующие сочетания ключевых слов: «MHC antigen processing and bacterial infection», «MHC» AND «bacterial evasion», «immune system» AND «antibacterial therapy».

Критерии включения: статья посвящена БИ (*in vitro* или клиническое исследование); в статье описан патоген, вызывающий инфекцию; в работе представлены критерии эффективности молекулы/препарата-кандидата в отношении изучаемой инфекции; обзоры, посвящённые проблематике БИ (патогенез и стратегии борьбы)

Критерии исключения: тезисы.

Работы были отфильтрованы вручную Петровой Н. В. Результаты исследований были проанализированы и обсуждались всеми соавторами обзора.

Иммунопатогенез бактериальных инфекций

Для лучшего понимания сути иммуномодулирующей терапии кратко рассмотрим основные этапы активации иммунной системы хозяина при БИ.

Бактерии, проникая через эпителиальные барьеры тела, атакуются клетками и молекулами врождённого иммунного ответа (ИО). Ключевую роль здесь играют клетки системы мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилы, рецепторы которых способны распознавать общие компоненты многих бактерий. Мигрировав к месту заражения, эти клетки фагоцитируют бактерии, а взаимодействие с патогеном приводит к их активации, повышая секрецию цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов, активных форм кислорода и азота, иницируя таким образом процессы неспецифического иммунного ответа. Было показано, что естественные киллеры (НК-клетки), путём взаимодействия с другими клетками иммун-

ной системы также участвуют в борьбе с бактериальной инфекцией. Установлено, что активация NK-клеток приводит к высокой выработке ИФН- γ , цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10) и хемокинов (CXCL1, CCL1, CCL2 CXCL16 и т. д.), с последующей реализацией эффекта за счёт данных белков. Кроме того, NK-клетки экспрессируют Toll-подобные и NOD-подобные рецепторы, что подтверждает их непосредственное участие в антибактериальном ответе [16].

Активация системы комплемента — ещё один путь индукции местного воспаления и фагоцитоза бактерий. Связанные компоненты комплемента распознаются соответствующими рецепторами макрофагов, и опсонизированные микроорганизмы захватываются этими клетками [17].

Тем не менее, в ряде случаев фагоциты не способны подавить размножение бактерий. Ярким примером служат внутриклеточно паразитирующие бактерии (микобактерии, бруцеллы, сальмонеллы и др.), которые отличаются повышенной устойчивостью к фагоцитозу [18]. Эти бактерии уничтожаются механизмами адаптивного Т-клеточного иммунитета [19], а также за счёт опсонизации антителами [20]. Одним из вариантов подобного ответа может быть активация специфических цитокин-продуцирующих Т-хелперов, которая в дальнейшем приводит к усиленной выработке интерферона-гамма (ИФН- γ), активирующего эпителиальные клетки и макрофаги. Однако ключевым механизмом является индукция Т-киллеров, которые разрушают инфицированные клетки, делая их доступными для других факторов антибактериальной защиты хозяина. Важнейшую роль в данном процессе играют дендритные клетки (ДК). Поглощая патоген в заражённой ткани, ДК активируются и созревают в высокоэффективные антиген-презентирующие (зрелые) клетки, представляют антигены, образуя их комплексы с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) I, II классов и CD1. Антиген-содержащие комплексы презентуются Т- и НКТ-клеткам, что в дальнейшем служит сигналом к запуску адаптивного ИО [19].

Рассматривая инфекцию как нарушение взаимодействия «хозяин-патоген», механизм действия новых лекарственных средств гипотетически может быть направлен на модулирование как врождённого, так и адаптивного ИО, повышая активность фагоцитов и экспрессию антимикробных факторов.

Усиление иммунного ответа хозяина как альтернативный подход в терапии БИ

Одним из известных примеров молекул-кандидатов в терапии БИ, механизм действия которых, помимо прямого действия на бактерии, направлен

и на иммунную систему хозяина, являются антимикробные пептиды (АМП) [21]. Эти белки являются ключевыми агентами врождённого иммунитета, представляют собой консервативные молекулы длиной менее 60 аминокислот, которые являются ключевым компонентом систем иммунной защиты различных организмов — от прокариот до людей [22]. Антибактериальная активность АМП объясняется их мембранолитическими свойствами. Воздействуя на поверхность бактериальных клеток, эти пептиды нейтрализуют отрицательный заряд на внешней поверхности мембраны грамотрицательных бактерий, нарушая её структуру и проникая внутрь периплазматического пространства [23].

Было показано, что АМП являются мощными хемоаттрактантами, способными рекрутировать АПК, способствуя повышению эффективности механизмов приобретённого ИО [24]. АМП также показали свою активность и в отношении привлечения тучных клеток [25]. Калецидин LL-37, обнаруженный в гранулах нейтрофилов, является антимикробным агентом, который способствует выработке ИЛ-8 и рекрутингу лейкоцитов в очаг воспаления [26, 27]. LL-37 также предотвращает гибель нейтрофилов [28], однако способствует апоптозу клеток других типов [29, 30], предотвращая таким образом размножение в них патогена.

Тем не менее, существуют и ряд сдерживающих факторов в применении АМП, основным из которых является высокая стоимость производства. Ещё одним значимым ограничением в использовании этих пептидов является вариабельность данных: активность АМП *in vitro* не всегда подтверждается результатами клинических исследований [31]. Ввиду отсутствия избирательности действия также необходим и более тщательный анализ потенциального токсического действия АМП на здоровые клетки и ткани организма хозяина [32].

Природные соединения, полученные из животных, лекарственных трав и бактерий (пробиотики), также участвуют в регуляции иммунного ответа и продемонстрировали свою эффективность в качестве терапевтических агентов (иммуномодуляторов) при различных расстройствах, в том числе и при БИ [33]. Тем не менее, их широкое использование ограничивает недостаточность данных, большинство работ по изучению эффективности проведено *in vitro* и требует подтверждения на более сложном организменном уровне.

Использование некоторых МАТ в борьбе с БИ также может быть направлено на усиление ИО хозяина. Многообещающие результаты были показаны для МАТ к белку PD-1 (экспрессирован на поверхности Т- и В-лимфоцитов, а также макрофагах; отвечает за отрицательную регуляцию иммунной системы, предотвращая активацию Т-клеток) в отношении *M. tuberculosis*. Так, введение

ние МАТ к PD-1 восстанавливало секрецию цитокинов, пролиферацию и цитолитическую активность циркулирующих Т- и NK-клеток [34, 35]. Авторы этих работ сделали вывод, что использование анти-PD-1 в дополнение к стандартной терапии туберкулёза антибиотиками может усилить антимикобактериальный эффект последней.

Ещё одним подходом в борьбе с БИ является воздействие на Толл-подобные рецепторы (TRL), представляющие собой семейство консервативных патогенраспознающих рецепторов. На сегодняшний день у человека было идентифицировано 10 TRL, экспрессированных либо на поверхности клеток, либо в эндосоме. Поверхностные TRL в основном распознают компоненты клеточной мембраны патогена, тогда как эндосомальные TRL чувствительны к нуклеиновым кислотам. Кроме того, было показано, что TLR распознают молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), включая белки теплового шока, мочевую кислоту, гепарин, ДНК метаболиты и т. д. [36].

Антибактериальная активность агонистов TLR реализуется за счёт активации сигнальных путей (митоген-активируемый протеинкиназный путь или же сигнальный путь NF-κB), что способствует индукции механизмов врождённого иммунного ответа.

Одним из примеров использования агонистов TLR в отношении БИ является флагеллин. Было показано, что его введение защищает от инфекций *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [37, 38]. Препарат CADI-05, также являющийся агонистом TLR и представляющий собой инактивированные бактерии *Mycobacterium indicus pranii*, используется совместно с антибиотикотерапией для лечения проказы [39].

Тем не менее, использование подобного рода веществ ограничено сложностью взаимодействий между патогеном и организмом хозяина, результаты стимуляции врождённого иммунного ответа труднопредсказуемы.

Наконец, применение провоспалительных цитокинов, например, ИФН-γ [40], ИЛ-18 [41] или ГМ-КСФ [13, 42] как отдельно, так и совместно с противомикробными препаратами может также являться одним из подходов к воздействию на ИО. Его потенциал иллюстрируется испытаниями на животных [42] и пациентах с грибковыми заболеваниями, в которых терапия антимикотическими средствами в сочетании с рекомбинантным гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) оказалась лучше стандартной схемы — без использования ГМ-КСФ [43].

Тем не менее, перед применением провоспалительных цитокинов в качестве дополнительной терапии БИ необходимо учитывать, что, во-первых, большинство исследований было выполнено на экспериментальных животных моделях, и во-вто-

рых, введение этих молекул так же, как АМП и агонистов TRL, может вызвать признаки системной воспалительной реакции, поскольку механизм их действия в основном сфокусирован на активации врождённого [44], а не приобретённого ИО.

Таким образом, опосредованная лекарственной терапией активация врождённого ИО представляется рискованным подходом ввиду неспецифичности реакции, гиперактивация которой способна привести к выбросу большого количества цитокинов и развитию неконтролируемого системного воспаления [45]. В связи с этим, поиск новых мишеней скорее стоит сконцентрировать на адаптивном ИО, так как он является высокоспецифичным, а, следовательно, при воздействии на него снижается риск возможных системных и побочных эффектов [46, 47].

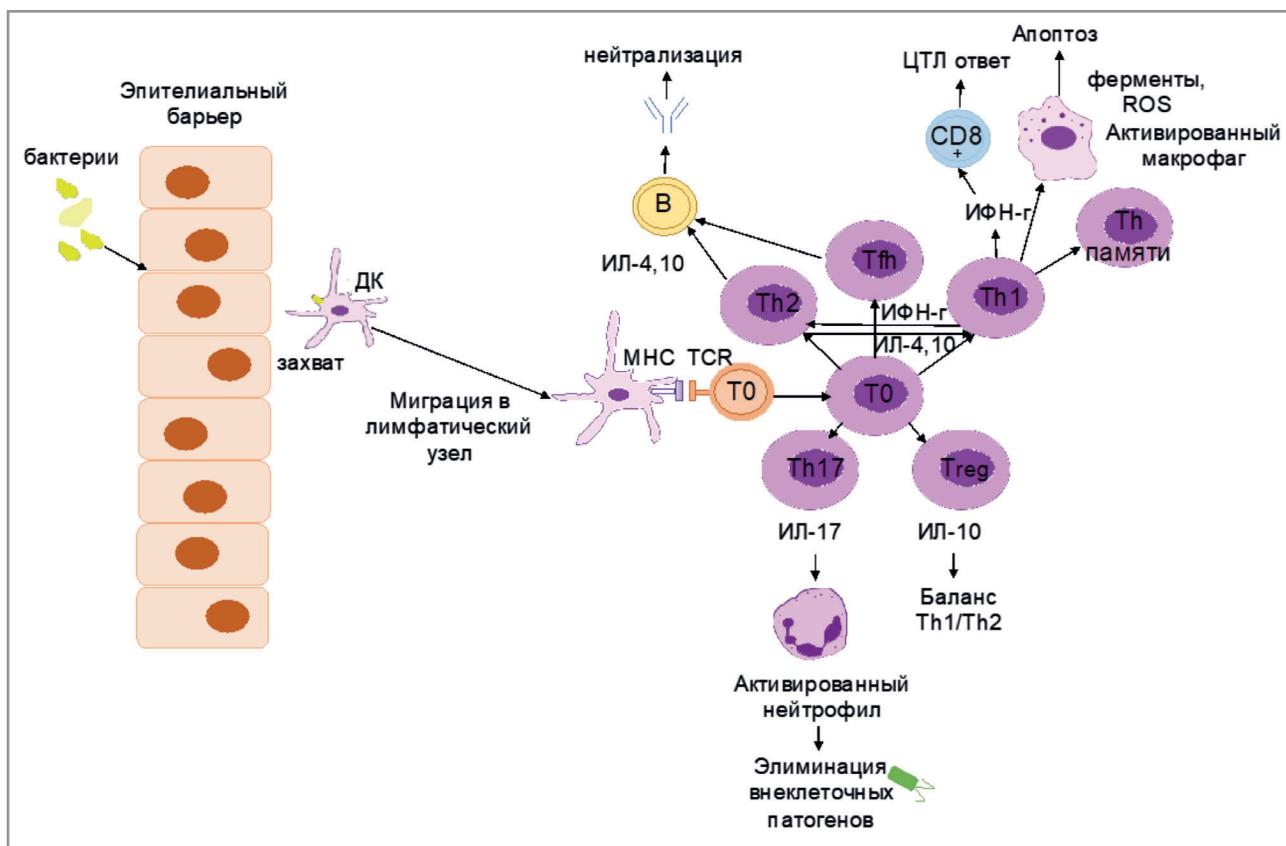
Для того, чтобы выбрать молекулу-мишень для разработки нового АБП необходимо выделить протеины, наиболее значимые для формирования адаптивного ИО.

Запуск адаптивного иммунного ответа осуществляется макрофагами и ДК, с последующим вовлечением В- и Т-лимфоцитов в данный процесс. Антигенные рецепторы на В-клетках представляют собой иммуноглобулины (Ig), а на Т-клетках — Т-клеточные рецепторы (ТКР). В то время как Ig связывается со свободным антигеном в его нативной форме, ТКР связывает только фрагменты антигенов, которые представлены на молекулах МНС, экспрессированных на поверхности АПК. Таким образом, молекулярными маркерами для адаптивного иммунитета являются — Ig, ТКР и белки МНС [48] (рисунок).

Наиболее перспективной мишенью для разработки АБП, на наш взгляд, можно считать молекулы МНС ввиду того, что данные белки экспрессируются большим количеством клеток: МНС I представлен на всех ядродержащих клетках, МНС II — на поверхности АПК, таких как ДК, макрофаги, В-клетки, а также на некоторых эндотелиальных и эпителиальных клетках. Воздействуя на данную мишень, можно ожидать усиления всех путей адаптивного ИО и, как следствие, более быстрого снижения бактериальной нагрузки при инфекции. Соответственно, стоит рассмотреть взаимное влияние возбудителя и белков МНС I/МНС II при развитии БИ, чтобы оценить потенциал предложенной нами мишени.

Влияние бактерий на экспрессию, процессинг и презентацию антигена по пути МНС II

Узнавание антигена иммунной системой происходит за счёт его представления на поверхности клеток молекулами МНС. Для связывания с бел-



Схематическое изображение адаптивного ИО хозяина при БИ.

Патогены, преодолевая эпителиальный барьер, захватываются ДК и представляются наивным Т-клеткам, что приводит к активации и пролиферации антиген-специфичных эффекторных Т-клеток. В зависимости от микроокружения $CD4^+$ клетки дифференцируются в эффекторные (Th1, Th2, Tfh, Th17) или регуляторные (Treg) клетки. Th1 лимфоциты активируют макрофаги и $CD8^+$ клетки посредством продукции ИФН- γ . Макрофаги подвергают внутриклеточные патогены воздействию лизосомальных ферментов, а также метаболитов активных форм кислорода и азота. Цитотоксические $CD8^+$ Т-клетки уничтожают патогены посредством высвобождения перфорина и гранзимов, вызывая апоптоз инфицированных клеток. Клетки Th2 и Tfh активируют В-лимфоциты, инициируя выработку антител, которые нейтрализуют патоген. Th17 приводят к активации нейтрофилов, которые участвуют в элиминации внеклеточных и некоторых внутриклеточных бактерий. Treg поддерживают Th1/Th2 баланс. Рисунок выполнен по материалам, опубликованным в [49].

Schematic representation of adaptive immune response of the host in bacterial infection.

Pathogens are captured by dendritic cells after passing through the epithelial barrier and presented to naive T cells, which leads to the activation and proliferation of antigen-specific effector T cells. Depending on the microenvironment, $CD4^+$ cells differentiate into effector (Th1, Th2, Tfh, Th17) or regulatory (Treg) cells. Th1 lymphocytes activate macrophages and $CD8^+$ cells through the production of IFN- γ . Macrophages expose intracellular pathogens to lysosomal enzymes as well as metabolites of reactive oxygen and nitrogen species. Cytotoxic $CD8^+$ T cells destroy pathogens through the release of perforin and granzymes, inducing apoptosis of infected cells. Th2 and Tfh cells activate B lymphocytes, initiating the production of antibodies that neutralize the pathogen. Th17 leads to the activation of neutrophils, which are involved in the elimination of extracellular and some intracellular bacteria. Tregs maintain Th1/Th2 balance. The figure is based on the materials published in [49].

ками МНС антиген проходит подготовку в специализированных компартментах клетки. Так, эндогенные белки направляются в протеасому и представляются в комплексе с МНС I для распознавания рецепторами $CD8^+$ Т-клеток. Экзогенные белки расщепляются лизосомными протеазами, включаются в состав МНС II и идентифицируются рецепторами $CD4^+$ Т-клеток, которые принимают участие как в развитии клеточного, так и гуморального ИО [50].

Механизмы уклонения бактерий от ИО, реализуемого за счёт пути МНС II, весьма разнообразны. В частности, *M. tuberculosis* способны противостоять презентации антигена МНС II сразу на нескольких этапах процессинга. Во-первых, они могут блокировать слияние фагосом и лизосом, а во-вторых, изменять состав лизосом за счёт блока протонной помпы, что приведёт к изменению активности ферментов в составе лизосом и снижению эффективности разрушения

уже фагоцитированных бактерий [51–53]. Все указанные изменения в конечном счёте будут препятствовать образованию комплекса бактериальный антиген-МНС II и развитию приобретённого ИО на микобактерии.

Аналогично, *Salmonella typhimurium* способна препятствовать презентации антигена на уровне фагосом [54]. Патогенность сальмонелл зависит от экспрессии генов в регуляторном локусе *rhoP*, снижающих эффективность процессинга МНС II в макрофагах [55], бактерии остаются в увеличенных фагосомах и не подвергаются деградации. В дополнение к этому, *Salmonella* снижает поверхностную экспрессию МНС II с помощью клатрин-зависимого механизма, что приводит к накоплению МНС II в поливезикулярных тельцах без их последующего встраивания в поверхностную мембрану [56].

Escherichia coli снижает экспрессию МНС II и нарушает последующую презентацию антигена путём подавления активатора транскрипции класса II (СИТА) [57]. *M. tuberculosis* также приводит к (TLR2)-зависимому ингибированию экспрессии СИТА, экспрессии молекул МНС II и презентации антигена, соответственно [58].

В дополнение к этому, показано, что термолабильный токсин кишечной палочки влияет на связывание антигена с внутриклеточными молекулами МНС II [59].

РНК *Brucella abortus* и её липопротеины также вносят существенный вклад в подавление экспрессии белков МНС II на поверхности моноцитов и макрофагов, приводя тем самым к опосредованному снижению функциональной активности CD4⁺ Т-клеток [60].

Ещё одним возможным механизмом отрицательной регуляции работы МНС II является воздействие суперантигенов. Например, *Streptococcus pyogenes* имеет ряд суперантигенов (Spe, SSA, Sme), которые обходят классическую презентацию, напрямую связываясь с молекулами МНС II класса АПК, а также со специфическими переменными участками цепи ТКР.

Стоит отметить, что полиморфизм белков МНС II влияет на взаимодействие с суперантигенами. Было показано, что суперантиген SpeA преимущественно взаимодействует с аллелями DQ, тогда как SpeC — с аллелями DR, вызывая повышенный цитокиновый ответ при БИ [61].

Staphylococcus aureus экспрессирует аналог белка МНС II (Map) [62], способный связываться с Fc-областью IgG. В дополнение к этому, Map также действует на Т-клетки, снижая их пролиферацию и реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Баланс сдвигается в сторону Th2-лимфоцитов, что снижает эффективность иммунной защиты из-за дефицита Th1 клеток и слабого рекрутинга нейтрофилов за счёт взаимодействия с ICAM-1 [62].

Влияние бактерий на экспрессию, процессинг и презентацию антигена по пути МНС I

Нарушения презентации антигенов молекулами МНС I при БИ менее распространены [63]. Однако было показано, что белок PPE38 *M. tuberculosis* способен подавлять экспрессию МНС I на поверхности макрофагов, а также уменьшать количество CD8⁺ Т-лимфоцитов в печени, селезёнке и лёгких заражённых животных [64].

B. abortus, используя TLR8-зависимый механизм и сигнальный путь EGFR подавляет ИФН-γ-индуцированную экспрессию МНС I на поверхности моноцитов и макрофагов человека. Таким образом, бактерии рода *Brucella* могут скрываться внутри инфицированных клеток и избегать ИО хозяина [65].

Экспериментальные исследования на мышах с дефицитом перекрёстного представления (процесс при котором антигены, обычно представляемые молекулами МНС II, могут быть представлены также и молекулами МНС I класса) показали, что после инфицирования *Listeria monocytogenes* у животных была нарушена способность генерировать антиген-специфические CD8 Т-клетки для индукции цитотоксического клеточного ответа, рестриктированного по антигенам МНС I класса [66].

Кроме того, экспрессия МНС I снижается при некоторых БИ (вызванных представителями родов *Salmonella*, *Yersinia* и *Klebsiella*) у пациентов с генотипом HLA-B27 [67], по-видимому, вследствие внутриклеточного удержания МНС I. Напротив, заражение макрофагов *E. coli* [68] не приводило к снижению экспрессии МНС I, а даже несколько увеличивало её. В другом исследовании, A. Olsén и соавт. [69] показали, что *E. coli*, содержащая поверхностные фимбрии (*curli*), связывает растворимые матричные белки и белки МНС I, способствуя адгезии и колонизации патогена в тканях хозяина.

Терапия инфекционных заболеваний за счёт воздействия на пути МНС I и МНС II

При терапии БИ за счёт воздействия на ИО одним из перспективных подходов является изменение естественного пути, силы, скорости процессинга и презентации антигена.

Процессинг антигена по пути МНС II проходит в несколько этапов. Сначала экзогенные белки с помощью эндоцитоза направляются в лизосомы, далее они расщепляются кислыми протеазами и

затем включаются в состав молекул МНС II. Структура пептида в рамках данного процесса должна быть чётко определена, поскольку он является неотъемлемой частью молекулы МНС, участвует в её конформационных изменениях [70] и, как итог, приводит к стабилизации всего комплекса МНС-пептид. Только стабильные структуры МНС-пептид транспортируются и далее представляются на поверхности клетки. Потеря пептида из-за слабых взаимодействий или связывание локально доступных пептидов вне клетки пустыми молекулами МНС может привести к неэффективной презентации антигена [71]. В связи с этим, повышение стабильности комплекса МНС II-пептид является возможным подходом для улучшения презентации антигена в составе белков МНС II.

В своей работе F. Chen и соавт. [72] показали, что иммуногены, несущие участки инвариантной цепи (Ii) совместно с мультиэпитопом белка вируса болезни Ньюкасла (F306), способствуют повышению специфического ИО за счёт устойчивого взаимодействия иммуногена с молекулой МНС II за пределами её пептид-связывающего домена, приводя к образованию относительно стабильных комплексов МНС II-пептид на поверхности мембраны клетки с дальнейшей трансдукцией сигнала. Кроме того, введение таких структур экспериментальным животным выявило у них образование высоких титров антител. Таким образом, изменение структуры антигена стало причиной конформационных изменений самой молекулы МНС II, что выражалось в формировании стабильных комплексов МНС II-пептид, необходимых для их дальнейшей презентации Т-клеткам.

Как было установлено в опытах *in vitro* и *in vivo*, иммуногены на основе аденовируса, экспрессирующие химеру цепи Ii совместно с гликопротеином вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), повышали активность CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Кроме того, мыши с введением данной плазмиды не погибали после их инфицирования летальной дозой вируса хориоменингита [73].

В случае процессинга антигена по пути МНС I, белок, синтезированный в клетке, расщепляется протеасомой. Далее короткие пептиды переносятся белками-транспортёрами в эндоплазматический ретикулум (ЭР), где они связываются с МНС I. Затем, комплекс МНС I-пептид транспортируется на поверхность клетки для распознавания рецепторами CD8⁺ Т-клеток [74]. В этой связи, усиление направления белков в протеасому или ЭР должно способствовать большей доступности пептидов для их представления и дальнейшей презентации в комплексе с МНС I.

Для деградации большинства белков в протеасомах требуется их убиквитинирование. Показано, что добавление убиквитин-кодирующей последовательности на 5'-конец целевого гена

делало антиген ещё более подходящим субстратом для протеасомы. Так, добавление молекулы убиквитина на N-конец синтетического белка, состоящего из СТЛ-эпитопов ВИЧ, привело к усилению иммуногенности сконструированного антигена на клеточном уровне [75].

Сигналом к протеасомной деградации может служить также и неправильная укладка белка. В работе P. O. Pyinskii и соавт. [76] были сконструированы варианты белков вируса гриппа M1 и NS1 с разрушенной трёхмерной структурой. Иммунизация «деструктурированными» полипептидами приводила к значительно более выраженному цитотоксическому ответу, чем иммунизация исходными белками [76].

Описанные работы были сфокусированы на модификации структуры пептида, что приводило к опосредованному воздействию на пути процессинга белков МНС.

Одним из перспективных подходов, на наш взгляд, является воздействие на молекулы МНС, например, за счёт использования антител. Действительно, применение моноклональных антител [77, 78] и их влияние на связывание с молекулами МНС были описаны в работе [79]. Тем не менее, применение антител в клинической практике до сих пор ограничено проблемами, связанными с их стабильностью, рядом побочных эффектов и стоимостью подобной терапии [80, 81].

Преодолеть такие ограничения можно в том числе при использовании сверхвысоких разведений (СВР) антител. Технологическая платформа, основанная на физическом воздействии на растворы антител в ходе последовательного разведения исходной субстанции антител до получения СВР, успешно используется для производства группы безопасных и эффективных препаратов для лечения различных заболеваний [82, 83], включая инфекционные [84]. Было показано, что СВР обладают рядом особенностей, характерных для нелинейной системы: во-первых, получаемые «условные» разведения приобретают особые длительно сохраняющиеся физико-химические и биологические свойства, отличные как от свойств исходного вещества, так и от свойств исходного растворителя (воды) [85–87]; во-вторых, появились данные, свидетельствующие о возможности сохранения молекул даже в СВР, что может быть обусловлено эффектом флотации [88, 89]. Однако, вероятно, «носителем» активности, определяющей особые физико-химические и биологические свойства, в них являются спонтанно формирующиеся наноассоциаты [86, 90]. В практическом отношении наиболее важным из свойств СВР является их способность модифицировать активность исходного вещества [91]. Установлено, что механизм действия заключается в конформационных изменениях своей мишени, которые как следствие,

вливают на процессы, в которые вовлечена данная мишень в организме [91]. В недавно опубликованном исследовании [92] было показано, что препарат на основе СВР антител к ИФН-γ (СВР АТ к ИФН-γ) вызывает конформационные изменения в молекуле ИФН-γ, которые имеют решающее значение для функции белка-мишени, о чём свидетельствовали выявленные биологические эффекты СВР АТ к ИФН-γ. Физический механизм реализации данного эффекта был изучен методом терагерцовой спектроскопии и молекулярных симуляций и опубликован в работе проф. К. N. Woods [93]. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что эффект СВР АТ может быть обусловлен их воздействием на свою мишень без непосредственного с ней контакта [94].

Таким образом, использование СВР АТ к МНС также потенциально может инициировать конформационные модификации белка, которые будут способствовать усилению презентации антигена в комплексе с молекулами МНС и в конечном итоге, способствовать протективному эффекту в отношении различного рода инфекций, в том числе и бактериального генеза.

При проверке выдвинутой гипотезы с использованием мышиных моделей гриппозной и смешанной вирусно-бактериальной пневмонии было показано, что СВР АТ к МНС II, в составе комплексного препарата, и СВР АТ к МНС I защищали животных от гибели и снижали проявление основных симптомов инфекций [93]. Подобный эффект для СВР АТ к МНС I и МНС II наблюдали также при заражении цыплят *Salmonella enteritidis* rif⁹². С введением экспериментального препарата инфекционный процесс проходил в более лёгкой форме, бактериальная нагрузка была ниже, обсеменённость помёта уменьшалась на два порядка по сравнению с соответствующим контролем [94]. Кроме того, в экспериментах *in vitro* был изучен один из потенциальных механизмов действия СВР АТ к МНС II [95]. Так, было показано, что при введении СВР АТ к МНС II в лунки планшетов, содержащих незрелые ДК, уровень экспрессии маркера их созревания CD83 был значимо выше по сравнению с контрольной группой клеток. Более того, продукция провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-23) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов была также выше в случае применения СВР АТ к МНС II [94].

Полученные экспериментальные данные согласуются с выдвинутой нами гипотезой о возможности влияния на молекулы и сигналинг МНС. Стоит отметить, что роль молекул МНС не ограничивается их антигенпрезентирующей функцией, было показано что эти пептиды способны вызывать пролиферацию и созревание ДК за счёт активации тирозинкиназ семейства Syk [96]. Кроме того, было выявлено, что белки МНС II вовлечены

и в активацию семейства протеинкиназ С, вызывающих, напротив, гибель клеток [97].

Таким образом, передача сигналов через молекулы МНС приводят к двоякому эффекту: с одной стороны — инициации иммунного ответа, а с другой — его подавлению. Такое многообразие эффектов позволяет рассмотреть передачу сигналов и сами молекулы МНС в качестве инструмента контроля презентации иммуногена. В дальнейшем это свойство может быть использовано при создании абсолютно новых эффективных профилактических и терапевтических мер в терапии БИ.

Заключение

Ввиду регулярного появления новых случаев множественной лекарственной устойчивости бактерий, поиск и разработка новых АБП по-прежнему необходимы. Возможным вариантом преодолеть замкнутый цикл «разработка–устойчивость–разработка нового препарата» является смещение акцента действия антибактериальной терапии с патогена на усиление защитных свойств иммунной системы хозяина. Молекулы МНС, играющие ключевую роль в защите от возбудителей инфекционных заболеваний, представляются уникальной мишенью для терапии БИ, в том числе в составе комплексного лечения совместно с антибиотиком. Мы полагаем, что воздействие на белки МНС за счёт конформационных изменений является многообещающим подходом в терапии БИ. Внедрение подобного рода препаратов станет существенным прорывом в лечении различных вариантов бактериальных инфекций.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявили о следующих потенциальных конфликтах интересов в связи с исследованием, авторством и/или публикацией этой статьи: Петрова Н. В., Емельянова А. Г., Ковальчук А. Л., Тарасов С. А. являются сотрудниками ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (полностью или частично). Различные технологические версии сверхвысоких разведений антител являются активными фармацевтическими ингредиентами (отдельно или в качестве одного из компонентов) коммерческих препаратов, которые производит или производит и продаёт ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Авторы полностью раскрыли эти интересы журналу «Антибиотики и химиотерапия».

Участие авторов. Петрова Н. В. — поиск и отбор публикаций, анализ данных литературы, обеспечение достоверности результатов, написание рукописи; Емельянова А. Г. и Ковальчук А. Л. — подготовка рукописи и рецензия окончательного текста статьи; Тарасов С. А. — рецензия оконча-

тельного текста статьи. Все сотрудники прочли и одобрили окончательную версию рукописи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Belete T.M. Novel targets to develop new antibacterial agents and novel alternatives to antibacterial agents. *Hum Microbiome J.* 2019; 11: 100052. doi: 10.1016/j.humic.2019.01.001.
2. Brown E.D., Wright G.D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature.* 2016; 529 (7586): 336–343. doi: 10.1038/nature17042.
3. World Health Organization (WHO). 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. 2021. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>
4. Butler M.S., Paterson D.L. Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. *J Antibiot (Tokyo).* 2020; 73 (6): 329–364. doi: 10.1038/s41429-020-0291-8.
5. Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15 (12): 740–755. doi: 10.1038/nrmicro.2017.99.
6. Ortines R.V., Liu H., Cheng L.L., Cohen T.S., Lawlor H., Gami A. et al. Neutralizing Alpha-Toxin Accelerates Healing of *Staphylococcus aureus*-Infected Wounds in Nondiabetic and Diabetic Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (3): e02288–17. doi: 10.1128/AAC.02288-17.
7. Андрюков Б.Г., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Бынина М.П. Бактериальные токсин-антитоксические системы и новые стратегии создания антибактериальных препаратов. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63 (3–4): 50–58. [Andryukov B.G., Besednova N.N., Zaporozhets T.S., Bymina M.P. Bacterial Toxin-Antitoxin Systems and New Strategies for Creating Antibacterial Preparations. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2018; 63 (3–4): 50–58. (in Russian)]
8. Buroni S., Chiarelli L.R. Antivirulence compounds: a future direction to overcome antibiotic resistance? *Future Microbiol.* 2020; 15: 299–301. doi: 10.2217/fmb-2019-0294.
9. Zurawski D.V., McLendon M.K. Monoclonal Antibodies as an Antibacterial Approach Against Bacterial Pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (4): 155. doi: 10.3390/antibiotics9040155.
10. Handel A., Margolis E., Levin B.R. Exploring the role of the immune response in preventing antibiotic resistance. *J Theor Biol.* 2009; 256 (4): 655–62. doi: 10.1016/j.jtbi.2008.10.025.
11. Netea M.G., Kullberg B.J., Van der Meer J.W. Proinflammatory cytokines in the treatment of bacterial and fungal infections. *BioDrugs.* 2004; 18 (1): 9–22. doi: 10.2165/00063030-200418010-00002.
12. Cardona P.J. RUTI: a new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb).* 2006; 86 (3–4): 273–289. doi: 10.1016/j.tube.2006.01.024.
13. Bourinbaïar A.S., Batbold U., Efremento Y., Sanjagdorj M., Butov D., Damdinpurev N. et al. Phase III, placebo-controlled, randomized, double-blind trial of tableted, therapeutic TB vaccine (V7) containing heat-killed. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2020; 18: 100141. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100141.
14. Райт А.Е. Основы вакциноотерапии (теория опсонинной). Спб.: 1908. [Rajt A.E. Osnovy vakcinooterapii (teoriya opsoninoj). Spb.: 1908. (in Russian)]
15. Brötz-Oesterheld H., Sass P. Postgenomic strategies in antibacterial drug discovery. *Future Microbiol.* 2010; 5 (10): 1553–1579. doi: 10.2217/fmb.10.119.
16. Souza-Fonseca-Guimaraes E., Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Natural killer (NK) cells in antibacterial innate immunity: angels or devils? *Mol Med.* 2012; 18: 270–285. doi: 10.2119/molmed.2011.00201.
17. Janeway C.A. Jr., Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science. 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>
18. Uribe-Querol E., Rosales C. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens. *Front Immunology.* 2017; 8: 1368. doi: 10.3389/fimmu.2017.01368.
19. Shepherd F.R., McLaren J.E. T Cell Immunity to Bacterial Pathogens: Mechanisms of Immune Control and Bacterial Evasion. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (17): 6144. doi: 10.3390/ijms21176144.
20. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8 (1): 34–47. doi: 10.1038/nri2206.
21. Reddy K.V., Yedery R.D., Aranha C. Antimicrobial peptides: promises and promises. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 24 (6): 536–47. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.09.005.
22. Diamond G., Beckloff N., Weinberg A., Kisich K.O. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (21): 2377–2392. doi: 10.2174/138161209788682325.
23. Zhang L.J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides. *Curr Biol.* 2016; 26 (1): R14–9. doi: 10.1016/j.cub.2015.11.017.
24. Ma J.Y., Shao S., Wang G. Antimicrobial peptides: bridging innate and adaptive immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133 (24): 2966–2975. doi: 10.1097/CM9.0000000000001240.
25. Niyonsaba F., Iwabuchi K., Matsuda H., Ogawa H., Nagaoka I. Epithelial cell-derived human beta-defensin-2 acts as a chemotaxin for mast cells through a pertussis toxin-sensitive and phospholipase C-dependent pathway. *Int Immunol.* 2002; 14 (4): 421–6. doi: 10.1093/intimm/14.4.421.
26. Scott M.G., Davidson D.J., Gold M.R., Bowdish D., Hancock R.E. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J Immunol.* 2002; 169 (7): 3883–3891. doi: 10.1093/intimm/14.4.421.
27. Tjabringa G.S., Aarbiou J., Ninaber D.K., Drijfhout J.W., Sørensen O.E., Borregaard N. et al. The antimicrobial peptide LL-37 activates innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Immunol.* 2003; 171 (12): 6690–6696. doi: 10.4049/jimmunol.171.12.6690.
28. Nagaoka I., Tamura H., Hirata M. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. *J Immunol.* 2006; 176 (5): 3044–3052. doi: 10.4049/jimmunol.176.5.3044.
29. Aarbiou J., Tjabringa G.S., Verhoosel R.M., Ninaber D.K., White S.R., Peltenburg L.T. et al. Mechanisms of cell death induced by the neutrophil antimicrobial peptides alpha-defensins and LL-37. *Inflamm Res.* 2006; 55 (3): 119–127. doi: 10.1007/s00011-005-0062-9.
30. Barlow P.G., Li Y., Wilkinson T.S., Bowdish D.M., Lau Y.E., Cosseau C. et al. The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *J Leukoc Biol.* 2006; 80 (3): 509–20. doi: 10.1189/jlb.1005560.
31. Kosikowska P., Lesner A. Antimicrobial peptides (AMPs) as drug candidates: a patent review (2003–2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016; 26 (6): 689–702. doi: 10.1080/13543776.2016.1176149.
32. Marr A.K., Gooderham W.J., Hancock R.E. Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6 (5): 468–472. doi: 10.1016/j.coph.2006.04.006.
33. Moloney M.G. Natural Products as a Source for Novel Antibiotics. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37 (8): 689–701. doi: 10.1016/j.tips.2016.05.001.
34. Hassan S.S., Akram M., King E.C., Dockrell H.M., Cliff J.M. PD-1, PD-L1 and PD-L2 gene expression on t-cells and natural killer cells declines in conjunction with a reduction in PD-1 protein during the intensive phase of tuberculosis treatment. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0137646. doi: 10.1371/journal.pone.0137646.
35. Bandaru A., Devalraju K.P., Paidipally P., Dhiman R., Venkatasubramanian S., Barnes P.F. et al. Phosphorylated STAT3 and PD-1 regulate IL-17 production and IL-23 receptor expression in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur J Immunol.* 2014; 44 (7): 2013–2024. doi: 10.1002/eji.201343680.
36. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7 (3): 179–190. doi: 10.1038/nri2038.
37. Muñoz N., Van Maele L., Marqués J.M., Rial A., Sirard J.C., Chabalgoity J.A. Mucosal administration of flagellin protects mice from *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *Infect Immun.* 2010; 78 (10): 4226–4233. doi: 10.1128/IAI.00224-10.
38. Yu E.S., Cornicelli M.D., Kovach M.A., Newstead M.W., Zeng X., Kumar A. et al. Flagellin stimulates protective lung mucosal immunity: role of cathelicidin-related antimicrobial peptide. *J Immunol.* 2010; 185 (2): 1142–1149. doi: 10.4049/jimmunol.1000509.
39. Zaeher S.A., Mukherjee R., Ramkumar B., Misra R.S., Sharma A.K., Kar H.K. et al. Combined multidrug and *Mycobacterium w* vaccine therapy in patients with multibacillary leprosy. *J Infect Dis.* 1993; 167 (2): 401–410. doi: 10.1093/infdis/167.2.401.
40. Johnston H.M. Gamma Interferon: From Antimicrobial Activity to Immune Regulation. *Front Immunol.* 2015; 5: 667. doi: 10.3389/fimmu.2014.00667.
41. Vecchié A., Bonaventura A., Toldo S., Dagna L., Dinarello C.A., Abbate A. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies? *J Cell Physiol.* 2021; 236 (3): 1638–1657. doi: 10.1002/jcp.30008.
42. Quezada G., Koshkina N.V., Zweidler-McKay P., Zhou Z., Kontoyiannis D.P., Kleiner E.S. Intranasal granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reduces the *Aspergillus burden* in an immunosuppressed murine model of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52 (2): 716–718. doi: 10.1128/AAC.00760-07.
43. Chen T.K., Groncy P.K., Javahery R., Chai R.Y., Nagpala P., Finkelman M. et al. Successful treatment of *Aspergillus* ventriculitis through voriconazole adaptive pharmacotherapy, immunomodulation, and therapeutic monitoring of cerebrospinal fluid (1→3)-β-D-glucan. *Med Mycol.* 2017; 55 (1): 109–117. doi: 10.1093/mmy/myw118.
44. Ulm H., Wilmes M., Shai Y., Sahl H.G. Antimicrobial host defensins — specific antibiotic activities and innate defense modulation. *Front Immunol.* 2012; 3: 249. doi: 10.3389/fimmu.2012.00249.
45. Włodarczyk M., Druszczyńska M., Fol M. Trained Innate Immunity Not Always Amicable. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (10): 2565. doi: 10.3390/ijms20102565.

46. Eisen H.N., Chakraborty A.K. Evolving concepts of specificity in immune reactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (52): 22373–22380. doi: 10.1073/pnas.1012051108.
47. US Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>
48. Bartl S., Baish M., Weissman I.L., Diaz M. Did the molecules of adaptive immunity evolve from the innate immune system? *Integr Comp Biol*. 2003; 43 (2): 338–46. doi: 10.1093/icb/43.2.338.
49. Immunity to Infection. In: Mak T.W., Saunders M.E., Jett B.D., ed. *Primer to the Immune Response*. Academic Cell; 2014; 295–333 II.
50. Kotsias E., Cebrian I., Alloatti A. Antigen processing and presentation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2019; 348: 69–121. doi: 10.1016/bs.ircmb.2019.07.005.
51. Ramachandra L., Noss E., Boom W.H., Harding C.V. Processing of Mycobacterium tuberculosis antigen 85B involves intraphagosomal formation of peptide-major histocompatibility complex II complexes and is inhibited by live bacilli that decrease phagosome maturation. *J Exp Med*. 2001; 194 (10): 1421–1432. doi: 10.1084/jem.194.10.1421.
52. Sturgill-Koszycki S., Schlesinger P.H., Chakraborty P., Haddix P.L., Collins H.L., Fok A.K. et al. Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science*. 1994; 263 (5147): 678–681. doi: 10.1126/science.8303277.
53. Fratti R.A., Vergne J., Chua J., Skidmore J., Deretic V. Regulators of membrane trafficking and Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation block. *Electrophoresis*. 2000; 21 (16): 3378–3385. doi: 10.1002/1522-2683(20001001)21:16<3378::AID-ELPS3378>3.0.CO;2-B.
54. Cheminay C., Möhrlenbrink A., Hensel M. Intracellular Salmonella inhibit antigen presentation by dendritic cells. *J Immunol*. 2005; 174 (5): 2892–2899. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.2892.
55. Mitchell E.K., Mastroeni P., Kelly A.P., Trowsdale J. Inhibition of cell surface MHC class II expression by Salmonella. *Eur J Immunol*. 2004; 34 (9): 2559–2267. doi: 10.1002/eji.200425314.
56. Jackson N.P., Kang Y.H., Lapaque N., Janssen H., Trowsdale J., Kelly A.P. Salmonella polarises peptide-MHC-II presentation towards an unconventional Type B CD4+ T-cell response. *Eur J Immunol*. 2013; 43 (4): 897–906. doi: 10.1002/eji.201242983.
57. Barbaro A.D.L., Tosi G., Frumento G., Bruschi E., D'Agostino A., Valle M.T. et al. Block of Stat-1 activation in macrophages phagocytosing bacteria causes reduced transcription of CIITA and consequent impaired antigen presentation. *Eur J Immunol*. 2002; 32 (5): 1309–1318. doi: 10.1002/1521-4141(200205)32:5<1309::AID-IMMU1309>3.0.CO;2-4.
58. Harding C.V., Boom W.H. Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis: a role for Toll-like receptors. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8 (4): 296–307. doi: 10.1038/nrmicro2321.
59. Bignon A., Watt A.P., Lintnerman M.A. Escherichia coli heat-labile enterotoxin B limits T cells activation by promoting immature dendritic cells and enhancing regulatory T cell function. *Front Immunology*. 2017; 8: 560. doi: 10.3389/fimmu.2017.00560.
60. Milillo M.A., Trotta A., Serafino A., Marin Franco J.L., Marinho F.V., Alcain J. et al. Bacterial RNA Contributes to the Down-Modulation of MHC-II Expression on Monocytes/Macrophages Diminishing CD4. *Front Immunol*. 2019; 10: 2181. doi: 10.3389/fimmu.2019.02181.
61. Norrby-Teglund A., Nepom G.T., Kotb M. Differential presentation of group A streptococcal superantigens by HLA class II DQ and DR alleles. *Eur J Immunol*. 2002; 32 (9): 2570–2577. doi: 10.1038/nrmicro2321.
62. Lee L.Y., Miyamoto Y.J., McIntyre B.W., Höök M., McCrea K.W., McDevitt D. et al. The Staphylococcus aureus Map protein is an immunomodulator that interferes with T cell-mediated responses. *J Clin Invest*. 2002; 110 (10): 1461–1471. doi: 10.1172/JCI16318.
63. Hornef M.W., Wick M.J., Rhen M., Normark S. Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2002; 3 (11): 1033–1040. doi: 10.1038/ni1102-1033.
64. Meng L., Tong J., Wang H., Tao C., Wang Q., Niu C. et al. PPE38 protein of Mycobacterium tuberculosis inhibits macrophage MHC class II expression and dampens CD8+ T Cell Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 68. doi: 10.3389/fcimb.2017.00068.
65. Milillo M.A., Velásquez L.N., Trotta A., Delpino M.V., Marinho F.V., Balboa L. et al. B.abortus RNA is the component involved in the down-modulation of MHC-I expression on human monocytes via TLR8 and the EGFR pathway. *PLoS Pathog*. 2017; 13 (8): e1006527. doi: 10.1371/journal.ppat.1006527.
66. Reinicke A.T., Omilusik K.D., Basha G., Jefferies W.A. Dendritic cell cross-priming is essential for immune responses to Listeria monocytogenes. *PLoS One*. 2009; 4 (10): e7210. doi: 10.1371/journal.pone.0007210.
67. Kirveskari J., He Q., Leirisaalo-Repo M., Mäki-Ikola O., Wuorela M., Putton-Laurila A. et al. Enterobacterial infection modulates major histocompatibility complex class I expression on mononuclear cells. *Immunology*. 1999; 97 (3): 420–428. doi: 10.1046/j.1365-2567.1999.00803.x.
68. Tobian A.A., Potter N.S., Ramachandra L., Pai R.K., Convery M., Boom W.H. et al. Alternate class I MHC antigen processing is inhibited by Toll-like receptor signaling pathogen-associated molecular patterns: Mycobacterium tuberculosis 19-kDa lipoprotein, CpG DNA, and lipopolysaccharide. *J Immunol*. 2003; 171 (3): 1413–1422. doi: 10.4049/jimmunol.171.3.1413.
69. Olsén A., Wick M.J., Mörgelin M., Björck L. Curli, fibrous surface proteins of Escherichia coli, interact with major histocompatibility complex class I molecules. *Infect Immun*. 1998; 66 (3): 944–949. doi: 10.1128/IAI.66.3.944-949.1998.
70. Wiecek M., Abualrous E.T., Sticht J., Álvaro-Benito M., Stolzenberg S., Noé F., Freund C. et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunology*. 2017; 8: 292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292.
71. Pieters J. MHC class II restricted antigen presentation. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9 (1): 89–96. doi: 10.1016/s0952-7915(97)80164-1.
72. Chen F., Meng F., Pan L., Xu F., Liu X., Yu W. Boosting immune response with the invariant chain segments via association with non-peptide binding region of major histocompatibility complex class II molecules. *BMC Immunol*. 2012; 13: 55. doi: 10.1186/1471-2172-13-5.
73. Holst P.J., Sorensen M.R., Mandrup Jensen C.M., Orskov C., Thomsen A.R., Christensen J.P. MHC class II-associated invariant chain linkage of antigen dramatically improves cell-mediated immunity induced by adenovirus vaccines. *J Immunol*. 2008; 180 (5): 3339–3346. doi: 10.4049/jimmunol.180.5.3339.
74. Стародубова Е.С., Исгуляныц М.Г., Карпов В.Л. Регуляция процессинга иммуногена: сигнальные последовательности и их использование для создания нового поколения ДНК-вакцин. *Acta Naturae*. 2010; 2 (1): 59–65. [Starodubova E.S., Isagulians M.G., Karpov V.L. Regulatsiya protsessinga immunogena: signalnye posledovatelnosti i ih ispolzovanie dlya sozdaniya novogo pokoleniya dnk-vaktsin. *Acta Naturae*. 2010; 2 (1): 59–65. (in Russian)]
75. Bazhan S.I., Belavin P.A., Seregin S.V., Danilyuk N.K., Babkina I.N., Karpenko L.I. et al. Designing and engineering of DNA-vaccine construction encoding multiple CTL-epitopes of major HIV-1 antigens. *Vaccine*. 2004; 22 (13–14): 1672–1682. doi: 10.1016/j.vaccine.2003.09.048.
76. Ilyinskii P.O., Meriin A.B., Gabai V.L., Zhirnov O.P., Thoidis G., Shneider A.M. Prime-boost vaccination with a combination of proteosome-degradable and wild-type forms of two influenza proteins leads to augmented CTL response. *Vaccine*. 2008; 26 (18): 2177–2185. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.02.050.
77. Høydahl L.S., Frick R., Sandlie I., Løset G. Targeting the MHC Ligandome by Use of TCR-Like Antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2019; 8 (2): 32. doi: 10.3390/antib8020032.
78. Stone J.D., Harris D.T., Kranz D.M. TCR affinity for p/MHC formed by tumor antigens that are self-proteins: impact on efficacy and toxicity. *Curr Opin Immunol*. 2015; 33: 16–22. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.003.
79. Høydahl L.S., Frick R., Sandlie I., Løset G. Targeting the MHC Ligandome by Use of TCR-Like Antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2019; 8 (2): 32. doi: 10.3390/antib8020032.
80. Santos M.Ld., Quintilio W., Manieri T.M., Tsuruta L.R., Moro A.M. Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Braz J Pharma Sci*. 2018; 54 (spe): e01007. doi: 10.1590/s2175-97902018000001007.
81. Sifnitiotis V., Cruz E., Eroglu B., Kayser V. Current advancements in addressing key challenges of therapeutic antibody design, manufacture, and formulation. *Antibodies (Basel)*. 2019; 8 (2): 36. doi: 10.3390/antib8020036.
82. Mkrtumyan A., Romanisova T., Vorobiev S. et al. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 142: 1–9. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.044.
83. Pushkar D., Vinarov A., Spivak L. et al. Efficacy and safety of Afalaza in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Cent European J Urol*. 2018; 71 (4): 427–435. doi: 10.5173/cej.2018.1803.
84. Rafalsky V., Averyanov A., Bart B. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int J Infect Dis*. 2016; 51: 47–55. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.002.
85. Gudkov S.V., Penkov N.V., Baimler I.V., Lyakhov G.A., Pustovoy V.I., Simakin A.V. et al. Effect of mechanical shaking on the physicochemical properties of aqueous solutions. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (21): 8033. doi: 10.3390/ijms21218033.
86. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Коновалов А.И. Самоорганизация и физико-химические свойства водных растворов антител к интерферону-гамма в сверхвысоком разведении. Доклады Академии наук. 2015; 462 (2): 185–189. doi: 10.1134/S0013215015050048. [Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kiseleva Y.V. et al. Self-organization and physicochemical properties of aqueous solutions of the antibodies to interferon gamma at ultrahigh dilution. *Dokl Phys Chem*. 2015. 462: 110–114. (in Russian)]
87. Shcherbakov I.A. Influence of External Impacts on the Properties of Aqueous Solutions. *Phys Wave Phen*. 2021; 29: 89–93. doi: 10.3103/S1541308X21020114.
88. Bunkin N.F., Shkirin A.V., Ninham B.W., Chirikov S.N., Chaikov L.L., Penkov N.V. et al. Shaking-induced aggregation and flotation in immunoglobulin dispersions: differences between water and water-ethanol mixtures. *ACS Omega*. 2020; 5 (24): 14689–14701. doi: 10.1021/acsomega.0c01444.
89. Chikramane P.S., Kalita D., Suresh A.K., Kane S.G., Bellare J.R. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: a nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir*. 2012; 28 (45): 15864–15875. doi: 10.1021/la303477s.

90. *Lyakhov G., Shcherbakov I.A.* Approaches to the physical mechanisms and theories of low-concentration effects in aqueous solutions. *Phys Wave Phen.* 2019; 27 (2): 79–86. doi: 10.3103/S1541308X19020018.
91. *Epstein O.I.* The Spatial Homeostasis Hypothesis. Review. *Symmetry.* 2018; 10 (4): 103. doi: 10.3390/sym10040103.
92. *Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S., Emelyanova A.G., Kovalchuk A.L., et al.* Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol.* 2020; 205 (5): 1345–1354. doi: 10.4049/jimmunol.2000098
93. *Woods K.N.* New insights into the microscopic interactions associated with the physical mechanism of action of highly diluted biologics. *Sci Rep.* 2021; 11: 13774. doi: 10.1038/s41598-021-93326-1.
94. *Penkov N., Penkova N.* Analysis of Emission Infrared Spectra of Protein Solutions in Low Concentrations. *Front Phys.* 2020; 8: 624779. doi: 10.3389/fphy.2020.624779
95. *Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Картошова Н.П., Глубокова Е. А.* Результаты доклинического исследования эффективности экспериментального препарата на основе технологически обработанных антител на моделях гриппа и смешанной вирусно-бактериальной инфекции. *Патогенез.* 2020; 18: 55–63. doi: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63. [*Petrova N.V., Emelyanova A.G., Tarasov S.A., Kartashova N.P., Glubokova E.A.* Efficacy of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza infection and secondary bacterial pneumonia: results of a preclinical study. *Patogenez.* 2020; 18: 55–63. doi: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63. (in Russian)]
96. *Теймуразов М.Г., Петрова Н.В., Карелина Е.А., Ганина К.К., Тарасов С.А., Эпштейн О.И.* Доклиническое изучение эффективности нового иммуноотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины* 2021; 20 (2): 95–101. doi: 10.20538/1682-0363-2021-2-95-101. [*Teymurazov M.G., Petrova N.V., Karelina E.A., Ganina K.K., Tarasov S.A., Epstein O.I.* Nonclinical study of the new immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment. *Bull Sib Med.* 2021; 20 (2): 95–101. doi: 10.20538/1682-0363-2021-2-95-101. (in Russian)]
97. *Petrova N.V., Emelyanova A.G., Gorbunov E.A., Tarasov S.A.* Selected Abstracts From Pharmacology 2020. Induction of dendritic cell maturation by ultra-highly diluted antibodies to MHC class II: *in vitro* results [abstract]. *Br J Pharmacol*; 2020:483-484.
98. *Andrae S., Buisson S., Triebel F* MHC class II signal transduction in human dendritic cells induced by a natural ligand, the LAG-3 protein (CD223). *Blood.* 2003; 102 (6): 2130-7. doi: 10.1182/blood-2003-01-0273
99. *Lim B.S., Sutton C.R., Rao S.* Protein kinase C in the immune system: from signaling to chromatin regulation. *Immunology.* 2015; 146 (4): 508–522. doi: 10.1111/imm.12510.

Информация об авторах

Петрова Наталья Владимировна — научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; старший научный сотрудник, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2192-7302

Емельянова Александра Геннадиевна — научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; старший научный сотрудник ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0832-9551

Ковальчук Александр Леонидович — к. м. н., старший научный сотрудник ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2761-0442

Тарасов Сергей Александрович — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; директор департамента научных исследований и разработок, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6650-6958

About the authors

Nataliya V. Petrova — Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances, Institute of General Pathology and Pathophysiology; senior research associate, Research and Production Company Materia Medica Holding LLC, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2192-7302

Alexandra G. Emelyanova — Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances, Institute of General Pathology and Pathophysiology; senior research associate, Research and Production Company Materia Medica Holding LLC, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0832-9551

Alexander L. Kovalchuk — Ph. D. in medicine, Research and Production Company Materia Medica Holding LLC, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2761-0442

Sergey A. Tarasov — Ph. D. in medicine, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Research and Production Company Materia Medica Holding LLC, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6650-6958