

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-112-118>

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИАЛИРОВАННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

МАРКИНА Ю.В.¹, МАРКИН А.М.^{1*}, СОБЕНИН И.А.², ОРЕХОВ А.Н.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва, Россия

²ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва, Россия

Резюме

Ключевую роль в борьбе с различными патогенами, направленную на выживание клеток и организма в целом играют иммуноглобулины. Данные о центральной роли гликозилирования были подтверждены в ходе многочисленных исследований течения множества заболеваний человека. В частности, изменение профиля гликозилирования антител наблюдается при воспалительных заболеваниях (аутоиммунитет, злокачественные новообразования), а также инфекционных и онкологических заболеваниях. Можно смело утверждать, что анализ гликозилирования антител может стать многообещающим дополнением для совершенствования существующих стратегий диагностики различных заболеваний. В дополнение к этому, специфические изменения молекул гликанов имму-

ноглобулинов можно использовать в терапии заболеваний различного рода моноклональными антителами, что подчеркивает важную роль гликанов в формировании эффекторной функции антител. Всё это будет способствовать очередному прорыву в области разработки терапевтических препаратов и вакцин следующего поколения.

Ключевые слова: гликаны, иммуноглобулины, антитела, воспаление, сиалирование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант № 18-15-00254).

Для цитирования:

Маркина Ю.В., Маркин А.М., Собенин И.А., Орехов А.Н. Перспективы использования сиалированных иммуноглобулинов в терапии различных заболеваний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 112-118. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-112-118>

*Корреспонденцию адресовать:

Александр Михайлович Маркин, 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3, E-mail: alexander.markin.34@gmail.com
© Маркин А.М. и др.

REVIEW ARTICLE

PROSPECTS FOR THE USE OF SIALYLATED IMMUNOGLOBULINS IN DISEASE TREATMENT

YULIA V. MARKINA¹, ALEXANDER M. MARKIN^{1**}, IGOR A. SOBENIN², ALEXANDER N. OREKHOV^{1,3}

¹Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

²National Medical Cardiology Research Center, Moscow, Russian Federation

³Research Institute of Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

The central role of glycosylation has been well confirmed in numerous studies. In particular, a change in the glycosylation profile of antibodies is

observed in infectious diseases, autoimmune disorders and cancer. The analysis of antibody glycosylation can lead to a promising improvement of existing strategies for the disease diagnosis. Spe-

cific changes in immunoglobulin glycan molecules can be used in the targeted therapy of multiple diseases, emphasizing the importance of glycans in antibody effector function. Altogether, use of sialylated immunoglobulins may contribute to the next breakthrough in the development of therapeutic drugs and vaccines of the next generation.

Keywords: Glycans, immunoglobulins, antibodies, inflammation, sialylation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 18-15-00254).

For citation:

Yulia V. Markina, Alexander M. Markin, Igor A. Sobenin, Alexander N. Orekhov. Prospects for the use of sialylated immunoglobulins in the treatment of different diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2): 112-118. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-112-118>

****Corresponding author:**

Dr. Alexander M. Markin, 3, Tsyurupy Street, Moscow, 117418, Russian Federation, E-mail: alexander.markin.34@gmail.com
© Yu.V. Markina et al.

Введение

Иммуноглобулины появились 462 миллиона лет назад и в процессе эволюции сформировали разнообразные виды молекулярных структур, обладающих антиген-распознающими, антигенсвязывающими и эффекторными функциями, заключенными в одной молекуле [1].

Выделяют 5 основных классов константных доменов тяжелых цепей иммуноглобулинов, которые определяют изотипы IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. IgG можно разделить на 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, IgA – на IgA1 и IgA2, каждый из которых имеет свои биологические свойства [2].

Иммуноглобулины представляют собой гетеродимерные белки, состоящие из двух идентичных тяжелых цепей (H) и двух идентичных легких цепей (L), соединенные между собой дисульфидными связями. Расположение дисульфидных связей между тяжелой и легкой цепями создает общеизвестную Y-образную форму, которая дополнительно стабилизируется гибкой шарнирной областью. Иммуноглобулины состоят из двух белковых доменов: Fab-фрагмента, отвечающего за связывание антигена, и Fc-фрагмента, который взаимодействует с Fc-рецептором на поверхности клетки и с некоторыми белками системы комплемента. Уникальная функция антител распознавать антигены обеспечена механизмом структурной перестройки антигенсвязывающего домена [3], а способностью Fc-домена связываться с различными клеточными рецепторами и белками системы комплемента, обеспечивая реализацию некоторых физиологических эффектов иммуноглобулинов — опсонизации, лизиса клеток, дегрануляции тучных клеток, базофилов и эозинофилов [4].

Каждая тяжелая и легкая цепь обладает варибельной (V) N-концевой областью, состоящей из 3 гиперварибельных областей (CDR) и 4 областей с относительно постоянной аминокислотной последовательностью. 3 CDR тяжелой цепи в сочетании с 3 CDR легкой цепи образуют антигенсвязывающий домен [5]. Константные домены тяжелой цепи способны к перегруппировке, что обеспечивает такие функции, как активация комплемента или связывание с Fc-рецепторами [6]. Кроме геномной селекции тяжелых цепей, контролирующей вариации Fc-домена, существует второй механизм – гликозилирование. Данная модификация определяет функциональный потенциал антитела путем распознавания структуры Fc-области, изменения в которых меняют сродство антител к Fc-рецепторам [7].

Функциональные особенности гликозилирования иммуноглобулинов.

Гликозилирование белков является достаточно динамичной посттрансляционной модификацией, играющей важную роль в регуляции взаимодействий молекул на клеточных поверхностях и функций секретируемых белков. Гликозилирование может влиять на секрецию, стабильность, растворимость, упаковку, связывание, конформацию, биологическую активность и антигенность [8]. Гликаны составляют до 15% веса IgG и представляют собой неотъемлемую часть молекулы [9]. Присоединение гликанов к белкам происходит через одну из двух молекулярных связей, либо по остаткам аспарагина (N-гликаны) или по сериновым/треониновым остаткам (O-гликаны). Однако в отличие от других белков, к которым могут быть добавлены десятки различных N- или O-связанных гликанов, гликаны IgG представлены достаточно консервативным составом N-связанных молекул сахаров [10].

IgG1 гликозилированы по аспарагину-297 в Fc-домене. Гликан антитела представлен гептасакхаридом, состоящим из цепи из 2 остатков N-ацетилглюкозамина (GlcNAc), к которому присоединена манноза, далее следует разветвление 1,3 и 1,6 маннозы и дополнительный остаток GlcNAc на каждую маннозу. К маннозе могут дополнительно присоединяться остатки GlcNAc, и далее до 2-х галактоз на каждый остаток и до 2-х терминальных сиаловых кислот. Разнообразие полученных гликанов влияет на их функциональные способности. Гликаны можно классифицировать по количеству остатков галактозы: не имеющие остатков галактозы (G0), имеющие один остаток галактозы (G1) или два остатка галактозы (G2). Интересно, что при воспалительных заболеваниях наблюдается увеличение количества агалактозилированных (G0) гликанов [11], и наоборот, повышенный уровень галактозилирования связан со снижением воспалительной активности препаратов антител [12].

Характер гликозилирования IgG изменяется при многих аутоиммунных заболеваниях [13]. Ревматоидный артрит (РА) и первичный остеоартрит были первыми заболеваниями, для которых была однозначно установлена связь с изменением состава гликома IgG. Обнаружено, что у пациентов, страдающих данными патологиями, был более высокий уровень агалактозилированных видов IgG-гликанов, чем в контрольной группе [14]. В последующие годы многочисленные исследования подтвердили, что уровень агалактозилированных видов гликанов IgG связан не только с тяжестью симптомов, активностью заболевания и его прогрессированием, но также позволяет прогнозировать реакцию заболевания на терапию [15]. Исследования гликома антигенспецифических IgG при РА показали, что они отличаются у антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АСРА) от общих IgG1 как в сыворотке (больше асиалилированных видов), так и в синовиальной жидкости (больше агалактозилированных и больше асиалилированных видов). Обнаружено, что гликопрофиль АСРА-IgG1 начинает меняться ещё до начала заболевания. У таких антител обнаружен более низкий уровень галактозилирования и более высокий уровень фукозилирования ядра [16].

Пониженный уровень галактозилирования IgG обнаружен при многих аутоиммунных заболеваниях, а также связан с их прогрессированием, активностью и тяжестью симптомов [17; 18; 19].

Всё вышесказанное лишь подтверждает пред-

положение, что агалактозилированные виды IgG обладают повышенной способностью активировать систему комплемента через лектиновый путь активации, тем самым способствуя развитию воспаления как основного патологического механизма аутоиммунных заболеваний [20]. В свою очередь, высокосиалилированные IgG благодаря своим противовоспалительным и иммуносупрессивным свойствам играют важную роль в иммунном гомеостазе и профилактике аутоиммунных и воспалительных заболеваний [21]. Недавно были получены данные о том, что высокий уровень сиалилирования, по крайней мере частично, может быть обусловлен эстрогеном, который индуцирует экспрессию гена *Stfgal1*, что, возможно, объясняет разницу в частоте заболеваемости РА между женщинами и мужчинами, а также между женщинами до и после менопаузы [22]. Некоторые исследователи высказывают предположения, что развитие некоторых аутоиммунных заболеваний связано со снижением уровня сиалилирования Ig. В случаях отдельных нозологий установлена связь между снижением уровня сиалилирования общего IgG и/или аутоантител IgG и патологической активностью аутоантител [23], тяжестью симптомов заболевания [24], его активностью и течением [25], а также ответом на лечение [26].

Противовоспалительное действие внутривенного иммуноглобулина, используемого для лечения ревматоидного артрита (РА) и других воспалительных состояний, обусловлено популяцией антител, несущих 2,6 - сиалилированные гликаны Ig [27].

В отличие от аутоиммунных и аллоиммунных заболеваний, где антитела обычно участвуют в патологии заболевания, при инфекционных заболеваниях они призваны играть защитную роль. При большинстве инфекционных заболеваний показано изменение картины общего гликозилирования IgG в плазме/сыворотке. У антиген-специфических IgG, анти-Gal IgG при гепатите В и С обнаружен специфический профиль гликозилирования, который включает снижение галактозилирования, а также ассоциируется с тяжестью заболевания и степенью ассоциированного повреждения печени при гепатите С [28]. Интересно, что у анти-оболочечных антител вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) замечено снижение галактозилирования, сиалилирования и фукозилирования, а также снижение общего галактозилирования IgG [29].

Изменчивость гликома Ig обнаружена при онкологических заболеваниях. Первым заболева-

нием, при котором исследовали гликозилирование IgG, была множественная миелома, злокачественная опухоль из плазматических клеток (дифференцированных В-лимфоцитов, продуцирующих антитела). При этом заболевании наблюдается снижение галактозилирования IgG [30]. Обнаружено стадийно-зависимое повышение уровня терминально сиалилированных гликанов иммуноглобулинов [31]. Причем наблюдается интересная особенность: различные линии клонов В-клеток показывают различные профили гликозилирования IgG [32]. Одно из недавних исследований показало, что различия в гликозилировании IgG связаны с различными фазами заболевания (от доброкачественной до активной миеломы), а также связаны с реакцией на терапию [33]. Исследования гликозилирования IgG при различных других типах рака (например, рак желудка, рак легкого, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак, рак яичников) показали, что количество агалактозилированных IgG связано с прогрессированием заболевания и метастазированием [34, 35].

Профили гликозилирования Fab и Fc-фрагментов иммуноглобулинов.

У здоровых людей от 15 до 25% Fab-фрагментов IgG гликозилированы [36]. Причем более равномерно, с более ограниченным гликановым профилем, чем Fc-домены. Изменение степени гликозилирования Fab-фрагментов IgG также отмечается при патологических состояниях человека. Например, увеличение содержания углеводов в Fab-фрагменте аутоантител при ревматоидном артрите до 80% было зафиксировано с одновременным двукратным снижением способности аутоантител связываться с антигеном. Исследования указывают на важность гликозилирования Fab при множественной миеломе [37]. При В-клеточной лимфоме было обнаружено появление новых сайтов N-гликозилирования Fab-фрагмента. N-гликозилирование Fab-фрагментов модулирует способность IgG связывать антиген, влияет на период полужизни антител, способность антител к агрегации и образование иммунных комплексов. Механизм влияния гликанов на эти свойства антител неясен. В большинстве случаев для объяснения этих эффектов исследователи выдвигали гипотезу о влиянии углеводного остатка на конформацию вариабельной области антитела.

Потеря остатков сиаловой кислоты Fab-фрагментом приводило к потере противовоспалительной активности [38]. Было обнаружено, что сиалилирование Fab-фрагмента играет важную роль

в модуляции выделения цитокинов плазмоцитодными дендритными клетками (pDCs). Так, обогащенные сиаловой кислотой Fab-фрагменты стимулировали выработку простагландина E2 моноцитами, что в конечном итоге подавляло секрецию IFN- α [39].

В то же время гораздо больше исследований было посвящено гликозилированию Fc-фрагмента по сравнению с Fab-фрагментом IgG. Через Fc-фрагмент антитело выполняет свои эффекторные функции: индукция фагоцитоза, ADCC (антитело-зависимая клеточная цитотоксичность), CDC (комплемент-зависимая цитотоксичность), ADCP (антитело-зависимый клеточный фагоцитоз) и модуляция противовоспалительной активности [40]. У людей есть шесть классических рецепторов Fc (Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIc, Fc γ RIIIa и Fc γ RIIIb), обнаруженных в различных комбинациях на всех врожденных иммунных клетках на разных уровнях экспрессии [41].

Иммуноглобулины и Fc фрагменты используются в терапии некоторых заболеваний, например, при их введении они блокируют аутоантителозависимые эффекторные функции [42]. Изучение роли гликозилирования Fc-фрагмента для активности внутривенных иммуноглобулинов показало, что отщепление концевых остатков сиаловой кислоты Fc-фрагмента делает внутривенные иммуноглобулины неспособными проявить противовоспалительную активность. И наоборот, противовоспалительная активность может быть повышена после сиалирования концевых остатков гликанов, связанных с Fc-фрагментом [43].

Использование искусственно сиалированных Fc-фрагментов подтверждает предположение о противовоспалительной активности сиалирования антител [44]. Механизм этого воздействия до конца не изучен, но существует несколько вероятных объяснений. Одна модель предполагает, что сиалирование стерически ограничивает область Fc-фрагмента, уменьшая сродство антитела к классическим Fc-рецепторам, одновременно повышая сродство к неклассическому Fc-рецептору DC-SIGN (мембранный белок, рецептор, продукт гена CD209). Было показано, что связывание DC-SIGN управляет каскадом, запускающим синтез интерлейкина-33 (IL-33) дендритными клетками, IL-4 базофилами и, в конечном итоге, активацию ингибирующего Fc γ RIIb на макрофагах, тем самым неспецифично подавляя их провоспалительную активацию [45]. Однако другие структурные анализы показывают, что сиалилирование лишь незначительно изменяет структуру Fc-домена

[46] и минимально влияет на связывание с DC-SIGN [47]. Другие предлагаемые модели включают участие рецепторов, таких как Siglec/CD22 [48], иммунорецептор лектин-дендритных клеток С-типа [49] и Fc-рецептороподобный белок 5 [50], которые могут связывать сиалилированные структуры, чтобы стимулировать противовоспалительное действие.

Существенным дополнением являются данные об изменении с возрастом содержания агалактозилированных форм Fc фрагмента IgG в сыворотке крови человека. Известно, что количество G0 форм увеличивается, а доля сиалилированных форм уменьшается. Интересно, что вызванное беременностью галактозилирование и сиалилирование IgG улучшает течение ревматоидного артрита. Также наблюдается снижение галактозы при системных васкулитах, таких как гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит. Терминальное сиалилирование IgG-гликана можно рассматривать как защитную реакцию при аутоиммунных заболеваниях. Таким образом, введение IgG с сиалилированным гликаном в организм оказывает мощное противовоспалительное действие, которое можно использовать в качестве основы для создания гликомодифицированных терапевтических моноклональных антител.

Заключение

Активное применение лекарственных средств на основе иммуноглобулинов и их про-

изводных ставит перед специалистами всех уровней новые задачи. Понимание механизма, лежащего в основе терапевтических эффектов, невозможно без изучения фундаментальных принципов функционального воздействия данных молекул на тот или иной физиологический аспект организма. Рассмотренная нами посттрансляционная модификация иммуноглобулинов, а именно различные варианты гликозилирования, открывает широчайшие возможности как в диагностике иммунологических нарушений, так и в их терапии. Известные данные свидетельствуют о том, что этот процесс активно контролируется на молекулярном уровне и играет одну из определяющих ролей в регуляции и функциональной активности антител. Однако механизмы, лежащие в основе этого контроля, до конца не понятны. Будущие исследования должны быть направлены на изучение передачи сигналов во время продукции иммуноглобулинов В-клетками, что позволит разгадать механизмы, лежащие в основе специфического гликозилирования антител. Это позволит установить ключевые пути реализации эффекторной активности антител. Полученные таким образом данные дадут новый толчок в разработке терапевтических препаратов и вакцин следующего поколения. Всё это откроет новую главу в терапии широкого спектра инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Литература / References:

- Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell*. 2006;124(4):815-822. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.001>
- Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):41-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
- Vidarsson G, Dekkers G, Rispen T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014;5:520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00520>
- Market E, Papavasiliou FN. V(D)J recombination and the evolution of the adaptive immune system. *PLoS Biol*. 2003;1(1):E16. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000016>
- Bournazos S, Ravetch JV. Fcγ receptor function and the design of vaccination strategies. *Immunity*. 2017;47(2):224-233. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.009>
- Rajewsky K, Forster I, Cumano A. Evolutionary and somatic selection of the antibody repertoire in the mouse. *Science*. 1987;238(4830):1088-1094. <https://doi.org/10.1126/science.3317826>
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science*. 2005;310(5753):1510-1512. <https://doi.org/10.1126/science.1118948>
- Dwek RA. Biological importance of glycosylation. *Dev Biol Stand*. 1998;96:43-47.
- Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:21-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702>
- Jennewein MF, Alter G. The immunoregulatory roles of antibody glycosylation. *Trends Immunol*. 2017;38(5):358-372. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.004>
- Goulabchand R, Vincent T, Batteux F, Eliaou JF, Guilpain P. Impact of autoantibody glycosylation in autoimmune diseases. *Autoimmun*. 2014;13(7):742-750. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.005>
- Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):176-189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>
- Seeling M, Bruckner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(3):621-630. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.146>
- Parekh RB, Dwek RA, Sutton BJ, Fernandes D., Leung A, Stanworth D, Rademacher TW, Mizuochi T, Taniguchi T, Matsuta K. Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with

- changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature*. 1985;316(6027):452-457. <https://doi.org/10.1038/316452a0>
15. Gudelj I, Salo PP, Trbojevic-Akmacic I, Albers M, Primorac D, Perola M, Lauc G. Low galactosylation of IgG associates with higher risk for future diagnosis of rheumatoid arthritis during 10years of follow-up. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(6 PtA):2034-2039. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.03.018>
 16. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, Selman MH, Trouw LA, Deelder A, Huizinga TW, Wuhler M, van Schaardenburg D, Toes RE, Scherer HU. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis*. 2015;74(1):234-241. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203565>
 17. Fokkink WJ, Selman MH, Dortland JR, Durmus B, Kuitwaard K, Huizinga R, van Rijs W, Tio-Gillen AP, van Doorn PA, Deelder AM, Wuhler M, Jacobs BC. IgG Fc N-glycosylation in Guillain-Barre syndrome treated with immunoglobulins. *J Proteome Res*. 2014;13(3):1722-1730. <https://doi.org/10.1021/pr401213z>
 18. Trbojevic Akmacic I, Venthram NT, Theodoratou E, Vuckovic F, Kennedy N., Kristic J, Nimmo ER, Kalla R, Drummond H, Stambuk J, Dunlop MG, Novokmet M, Aulchenko Y, Gornik O, Campbell H, Pucic Bakovic M, Satsangi J, Lauc G; IBD-BIOM Consortium. Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome. *Inflammatory Bowel Dis*. 2015;21(6):1237-1247. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000372>
 19. Strassheim D, Karoor V, Stenmark K, Verin A, Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor-mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus*. 2018;2. pii: 29. <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2018.44>
 20. Troelsen LN, Jacobsen S, Abrahams JL, Royle L, Rudd PM, Narvestad E, Heegaard NH, Garred P. IgG glycosylation changes and MBL2 polymorphisms: associations with markers of systemic inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:463-469. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110584>
 21. Mihai S, Nimmerjahn F. The role of Fc receptors and complement in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(6):657-60. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.10.008>
 22. Engdahl C, Bondt A, Harre U, Raufer J, Pfeifle R, Camponeschi A, Wuhler M, Seeling M, Martensson IL, Nimmerjahn F, Kronke G, Scherer HU, Forsblad-d'Elia H, Schett G. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: a potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):84. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1586-z>
 23. Matsumoto A, Shikata K, Takeuchi F, Kojima N, Mizuochi T. Autoantibody activity of IgG rheumatoid factor increases with decreasing levels of galactosylation and sialylation. *J Biochem*. 2000;128(4):621-628. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022794>
 24. Fokkink WJ, Selman MH, Dortland JR, Durmus B, Kuitwaard K, Huizinga R, van Rijs W, Tio-Gillen AP, van Doorn PA, Deelder AM, Wuhler M, Jacobs BC. IgG Fc N-glycosylation in Guillain-Barre syndrome treated with immunoglobulins. *J Proteome Res*. 2014;13(3):1722-1730. <https://doi.org/10.1021/pr401213z>
 25. Kemna MJ, Plomp R, van Paassen P, Koeleman CAM, Jansen BC, Damoiseaux J, Cohen Tervaert JW, Wuhler M. Galactosylation and sialylation levels of IgG predict relapse in patients with PR3-ANCA associated vasculitis. *EBioMedicine*. 2017;17:108-118. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.033>
 26. Ogata S, Shimizu C, Franco A, Touma R, Kanegaye JT, Choudhury BP, Naidu NN, Kanda Y, Hoang LT, Hibberd ML, Tremoulet AH, Varki A, Burns JC. Treatment response in kawasaki disease is associated with sialylation levels of endogenous but not therapeutic intravenous immunoglobulin g. *PLoS One*. 2013;8(12):e81448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081448>
 27. Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science*. 2008;320(5874):373-376. <https://doi.org/10.1126/science.1154315>
 28. Mehta AS, Long RE, Comunale MA, Wang M, Rodemich L, Krakover J, Philip R, Marrero JA, Dwek RA, Block TM. Increased levels of galactose-deficient anti-Gal immunoglobulin G in the sera of hepatitis C virus-infected individuals with fibrosis and cirrhosis. *J Virol*. 2008;82(3):1259-1270. <https://doi.org/10.1128/JVI.01600-07>
 29. Ackerman ME, Crispin M, Yu X, Baruah K, Boesch AW, Harvey DJ, Dugast AS, Heizen EL, Ercan A, Choi I, Streeck H, Nigrovic PA, Bailey-Kellogg C, Scanlan C, Alter G. Natural variation in Fc glycosylation of HIV-specific antibodies impacts antiviral activity. *J Clin Invest*. 2013;123(5):2183-2192. <https://doi.org/10.1172/JCI65708>
 30. Aurer I, Lauc G, Dumic J, Rendic D, Maticic D, Milos M, Hefner-Lauc M, Fogel M, Labar B. Aberrant glycosylation of IgG heavy chain in multiple myeloma. *Collegium Antropologicum*. 2007;31(1):247-251.
 31. Fleming SC, Smith S, Knowles D, Skillen A, Self CH. Increased sialylation of oligosaccharides on IgG paraproteins - a potential new tumour marker in multiple myeloma. *J Clin Pathol*. 1998;51(11):825-830. <https://doi.org/10.1136/jcp.51.11.825>
 32. Mimura Y, Ashton PR, Takahashi N, Harvey DJ, Jefferis R. Contrasting glycosylation profiles between Fab and Fc of a human IgG protein studied by electrospray ionization mass spectrometry. *J Immunol Methods*. 2007;326(1-2):116-126. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.07.014>
 33. Mittermayr S, Le GN, Clarke C, Millan Martin S, Larkin AM, O'Gorman P, Bones J. Polyclonal Immunoglobulin G N-Glycosylation in the pathogenesis of plasma cell disorders. *J Proteome Res*. 2017;16(2):748-762. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00768>
 34. Arnold JN, Saldova R, Galligan MC, Murphy TB, Mimura-Kimura Y, Telford JE, Godwin AK, Rudd PM. Novel glycan biomarkers for the detection of lung cancer. *J Proteome Res*. 2011;10(4):1755-1764. <https://doi.org/10.1021/pr101034t>
 35. Alley WR Jr, Vasseur JA, Goetz JA, Svoboda M, Mann BF, Matei DE, Menning N, Hussein A, Mechref Y, Novotny MV. N-linked glycan structures and their expressions change in the blood sera of ovarian cancer patients. *J Proteome Res*. 2012;11:2282-2300. <https://doi.org/10.1021/pr201070k>
 36. van de Bovenkamp FS, Hafkenschied L, Rispen T, Rombouts Y. The emerging importance of IgG fab glycosylation in immunity. *J Immunol*. 2016;196(4):1435-1441. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502136>
 37. Hashimoto R, Toda T, Tsutsumi H, Ohta M, Mori M. Abnormal N-glycosylation of the immunoglobulin G kappa chain in a multiple myeloma patient with crystalglobulinemia: case report. *Int J Hematol*. 2007;85(3):203-206. <https://doi.org/10.1532/IJH97.06074>
 38. Käsermann F, Boerema DJ, Rügsegger M, Hofmann A, Wymann S, Zuercher AW, Miescher S. Analysis and functional consequences of increased Fab-sialylation of intravenous immunoglobulin (IVIG) after lectin fractionation. *PLoS One*. 2012;7(6):e37243. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037243>
 39. Wiedeman AE, Santer DM, Yan W, Miescher S, Käsermann F, Elkon KB. Contrasting mechanisms of interferon-alpha inhibi-

- tion by intravenous immunoglobulin after induction by immune complexes versus Toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2713-2723. <https://doi.org/10.1002/art.38082>
40. Takai T. Roles of Fc receptors in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(8):580-592. <https://doi.org/10.1038/nri856>
 41. Pincetic A, Bournazos S, DiLillo D, Maamary J, Wang TT, Dahan R, Fiebiger BM, Ravetch JV. Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2014;15(8):707-716. <https://doi.org/10.1038/ni.2939>
 42. Debre M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P, Vilmer E, Kaplan C, Teillaud JL, Griscelli C. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1993;342(8877):945-949. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92000-j](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92000-j)
 43. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*. 2006;313(5787):670-673. <https://doi.org/10.1126/science.1129594>
 44. Washburn N, Schwab I, Ortiz D, Bhatnagar N, Lansing JC, Medeiros A, Tyler S, Mekala D, Cochran E, Sarvaiya H, Garofalo K, Meccariello R, Meador JW, Rutitzky L, Schultes BC, Ling L, Avery W, Nimmerjahn F, Manning AM, Kaundinya GV, Bosques CJ. Controlled tetra-Fc sialylation of IVIg results in a drug candidate with consistent enhanced anti-inflammatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(11):E1297-306. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422481112>
 45. Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway. *Nature*. 2011;475(7354):110-113. <https://doi.org/10.1038/nature10134>
 46. Ahmed AA, Giddens J, Pincetic A, Lomino JV, Ravetch JV, Wang LX, Bjorkman PJ. Structural characterization of anti-inflammatory immunoglobulin G Fc proteins. *J Mol Biol*. 2014;426(18):3166-3179. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.07.006>
 47. Yu X, Vasiljevic S, Mitchell DA, Crispin M, Scanlan CN. Dissecting the molecular mechanism of IVIg therapy: the interaction between serum IgG and DC-SIGN is independent of antibody glycoform or Fc domain. *J Mol Biol*. 2013;425(8):1253-1258. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.02.006>
 48. Seite JF, Cornec D, Renaudineau Y, Youinou P, Mageed RA, Hillion S. IVIg modulates BCR signaling through CD22 and promotes apoptosis in mature human B lymphocytes. *Blood*. 2010;116(10):1698-1704. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-261461>
 49. Massoud AH, Yona M, Xue D, Chouiali F, Alturaihi H, Ablona A, Mourad W, Piccirillo CA, Mazer BD. Dendritic cell immunoreceptor: a novel receptor for intravenous immunoglobulin mediates induction of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):853-863.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.029>
 50. Haga CL, Ehrhardt GR, Boohaker RJ, Davis RS, Cooper MD. Fc receptor-like 5 inhibits B cell activation via SHP-1 tyrosine phosphatase recruitment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(23):9770-9775. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703354104>

Сведения об авторах

Маркина Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-3781-6340.

Маркин Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-6649-7924.

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» (121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15а).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0003-0978-6444.

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, ул. Балтийская, 8); ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-6495-1628.

Статья поступила: 16.05.2020г.

Принята в печать: 30.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Yulia V. Markina, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology (3, Tsyurupy Street, 117418, Moscow, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3781-6340

Dr. Alexander M. Markin, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology (3, Tsyurupy Street, 117418, Moscow, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6649-7924

Dr. Igor A. Sobenin, MD, DSc, Head of the Laboratory for Medical Genetics, National Medical Cardiology Research Center (15A, 3rd Cherepkovskaya Street, 121552, Moscow, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0978-6444

Prof. Alexander N. Orekhov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, 125315, Moscow, Russian Federation); Senior Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology (3, Tsyurupy Street, 117418, Moscow, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6495-1628

Received: 16.05.2020

Accepted: 30.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.