

Информация для цитирования:

Мальцева Н.В. ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ АНТИТЕЛ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ // Медицина в Кузбассе. 2022. №3. С. 106-110.

Мальцева Н.В.Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия

ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ АНТИТЕЛ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В обзоре обсуждаются защитные гуморальные механизмы при туберкулезе и ВИЧ-инфекции. Они включают опосредованные рецепторами к Fc-фрагментам иммуноглобулинов (Fc-рецепторы) эффекторные функции антител, приводящие к клиренсу патогена, антителозависимой клеточной цитотоксичности, фагоцитозу и другим защитным реакциям. Как изотип/класс защитных антител, так и экспрессия и фенотип детерминируемых полиморфными генами Fc-рецепторов на эффекторных клетках, могут быть основой осуществления этих функций. Выявление адаптивности специфических антител и их иммунных комплексов к полиморфным вариантам Fc-рецепторов к иммуноглобулинам необходимо для выяснения аспектов формирования специфического гуморального иммунитета при инфекционных поражениях, получения сведений для разработки новых персонализированных подходов к лечению туберкулеза и ВИЧ-инфекции на основе защитных антител.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; Fc-фрагменты иммуноглобулинов; гуморальный иммунитет**Maltseva N.V.**

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

PROTECTIVE ROLE OF ANTIBODIES IN TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

The review discusses the protective humoral mechanisms in tuberculosis and HIV infection. These include the immunoglobulin Fc receptor (Fc receptor) mediated antibody effector functions leading to pathogen clearance, antibody-dependent cellular cytotoxicity, phagocytosis, and other defense responses. Both the isotype/class of protective antibodies and the expression and phenotype of Fc receptors determined by polymorphic genes on effector cells can be the basis for the implementation of these functions. Identification of the adaptability of specific antibodies and their immune complexes to polymorphic variants of Fc receptors for immunoglobulins is necessary to elucidate aspects of the formation of specific humoral immunity in infectious lesions, to obtain information for the development of new personalized approaches to the treatment of tuberculosis and HIV infection based on protective antibodies.

Key words: tuberculosis; HIV infection; Fc fragments of immunoglobulins; humoral immunity

Туберкулез (ТБ) во всем мире является наиболее распространенной вторичной инфекцией и основной причиной смерти среди лиц, зараженных ВИЧ [1]. Восприимчивость к развитию ТБ объясняется ослаблением иммунитета из-за вызываемой ВИЧ гибели CD4-лимфоцитов, как общих [2] так и специфических для *Mycobacterium tuberculosis* [3]. Однако применение антиретровирусной терапии (АРТ), подавляющей вирусную инфекцию и нормализующей количество CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных лиц, не устраняет более высокие риски заболевания и прогрессии ТБ в сравнении с ВИЧ-отрицательными индивидами [4]. Хотя имеются данные о снижении смертности среди пациентов, получающих одновременное лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза (ВИЧ/ТБ), в некоторых исследованиях, наоборот, выявлено увеличение случаев неблагоприятного исхода среди таких пациентов, а в других не обнаружено какого-либо влияния терапии на прогноз [5]. Исследователи выявили множество факторов риска, приводящих к повышению частоты неблагоприятного исхода

при коинфекции ВИЧ/ТБ. Низкий иммунный статус, определяемый по количеству CD4-лимфоцитов крови и неподавленная вирусная нагрузка (ВН), в том числе на фоне АРТ, до сих пор считаются основными предикторами летального исхода при ВИЧ/ТБ [6-8]. В большинстве работ сообщается, что количество CD4 < 200 клеток/мкл связано с повышенной смертностью, показатели которой значительно выше при CD4 ≤ 50 клеток/мкл крови (OR = 3,10) [9]. Однако известно, что среди умерших пациентов нередко встречаются лица, относящиеся к группе с плохо прогнозируемым летальным исходом, т.е. у них не наблюдается выраженной иммуносупрессии и отмечается снижение вирусной нагрузки при адекватной АРТ. С другой стороны, нередко среди долгоживущих обнаруживаются лица с выраженным иммунодефицитом, у которых количество CD4-лимфоцитов меньше 100 клеток/мкл. Поэтому один из важных вопросов для врачей, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных заболеваний, на который до сих пор нет ответа, — почему при рав-

ном количестве CD4-лимфоцитов у одних больных ТБ прогрессирует до генерализации и летального исхода, а у других наблюдается относительно благоприятное течение?

Известно, что ВИЧ-инфекция может приводить к нарушениям не только Т-клеточного иммунитета, но и других его звеньев [10]. Нами обнаружен количественный рост неспецифических иммуноглобулинов всех классов в плазме крови больных с коинфекцией ВИЧ-туберкулез и показано, что концентрация циркулирующих неспецифических IgE, IgA и секреторного IgA отрицательно коррелирует с показателем CD4-лимфоцитов в обследованной нами когорте больных [11]. Наши данные отчасти совпадают с литературными сведениями. Несмотря на то, что в одних исследованиях сообщалось о снижении титров общих и специфических антител класса IgG при прогрессировании коинфекции ВИЧ/ТБ [12-15], другие авторы обращают внимание на увеличение количества как IgG в сыворотке крови, так и IgE, IgA и IgM у больных ВИЧ-инфекцией [16]. Давно отмечено, что уровень IgE значительно выше у ВИЧ-инфицированных в сравнении с серонегативными индивидуумами, ассоциируется с плохим прогнозом при ВИЧ-инфекции и отрицательно коррелирует с количеством CD4-лимфоцитов. Более того, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции рост уровня плазменного IgE предшествует снижению количества CD4+клеток, т.е. IgE может служить чувствительным маркером развития (прогрессирования) ВИЧ-инфекции. [17, 18]. Повышенный уровень сывороточного IgE при ТБ у больных ВИЧ-инфекцией пытались связать с бессимптомным инфицированием гельминтами [19], однако уровень циркулирующего IgE, превышающий 200 МЕ/мл и отрицательно коррелирующий с количеством CD4+Т-клеток, а также повышенное количество других сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM) были обнаружены у 38,5 % больных ВИЧ-инфекцией в отсутствие atopических заболеваний и глистных инвазий [16].

Гипергаммаглобулинемия, признак гуморальной иммунной дисфункции как следствие хронической активации иммунной системы, отмечается как у лиц, инфицированных ВИЧ, так и у инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*. Но уровни IgG1 и IgM значительно выше у лиц с коинфекцией ВИЧ/ТБ по сравнению с лицами с ТБ, а уровни IgG3 и IgA значительно выше при латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у инфицированных ВИЧ, чем при ЛТИ у лиц с отрицательным ВИЧ-статусом [20]. Эти различия позволили предположить, что независимо от формы ТБ (активная или латентная) ВИЧ-инфекция еще больше усугубляет гипергаммаглобулинемию [20]. Поликлональная гипергаммаглобулинемия может мешать эффективному опсонофагоцитозу *Mycobacterium tuberculosis* нейтрофилами за счет неэффективного антительного ответа [21]. Однако в последнее десятилетие получены доказательства и защитной роли антител при туберкулезе и ВИЧ-инфекции.

Защитная роль антител при туберкулезе

Несмотря на то, что клеточно-опосредованным иммунным механизмам, основанным на функционировании Т-клеток и мононуклеарных фагоцитов, отводится преимущественная роль в противотуберкулезном иммунитете, врожденный и гуморальный иммунитет могут быть необходимы для оптимальной защиты от инфекции и развития болезней.

Показано, что защитная активность антител зависит от их специфичности и изотипа [22-24]. Так, интраназальное введение мышам IgA, в отличие от моноклонального IgG с той же специфичностью к антигену альфа-кристаллина (Acr), в сочетании с мышинным интерфероном- γ обеспечивало защиту легких от инфекции *Mycobacterium tuberculosis* у мышей, а также предотвращало рецидив инфекции после химиотерапии [25-27]. Исследования *in vitro* также показали, что IgA-антитела, специфичные к липоарабиноманнану (ЛАМ) и гепарин-связывающему гемагглютинин-адгезину (НВНА), были бактериостатическими, тогда как антитела IgG усугубляли инфекцию [28]. При сравнении двух изотипов антител с одинаковой эпитопной специфичностью, IgA и IgG, была показана превосходящая защитная роль IgA по отношению к *M. tuberculosis*, вследствие, как полагают авторы [29], обеспечения локального иммунитета слизистых оболочек легких, где клетки врожденного иммунитета могут принимать активное участие в бактериальном клиренсе посредством IgA. Однако другие ученые сообщали также о защитных эффектах антител IgG класса [30, 31]. Антитела от лиц с ЛТИ превосходят антитела от пациентов с активным ТБ по своей способности опосредовать внутриклеточное уничтожение бактерий макрофагами [32]. Авторы предположили, что это связано со степенью гликозилирования этих антител, которая влияет на аффинность взаимодействия с Fc-рецепторами иммуноглобулинов на фагоцитарных клетках.

Защитная роль антител при ВИЧ-инфекции

Гипергаммаглобулинемия при ВИЧ-инфекции приводит к тому, что вирус циркулирует преимущественно в виде иммунных комплексов [33]. Биологический эффект иммунных комплексов зависит от их взаимодействия с рецепторами Fc-фрагментов антител (Fc-рецепторами) [34]. Рецепторы к Fc-фрагментам различных изотипов антител широко экспрессируются на иммунных клетках, включая макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные (NK) клетки, эозинофилы, базофилы и дендритные клетки. Эти типы клеток имеют различные профили экспрессии Fc-рецепторов и участвуют в различных эффекторных функциях, таких как антителозависимое ингибирование вируса или антителозависимая клеточная цитотоксичность. Рецепторы также могут играть роль в презентации антигена [35], ингибировании и активации В-клеток [36] и нейтрализации ВИЧ [37].

Каждый изотип Ig связывается со специфическими Fc рецепторами, которыми у человека являются высокоаффинные рецепторы Fc α / μ R для IgA и

IgM, Fc μ R для IgM, Fc α RI для IgA, Fc ϵ RI для IgE и Fc γ RI и неонатальный рецептор Fc (FcRn) для IgG и низкоаффинные рецепторы Fc ϵ RII для IgE и Fc γ RII и III для IgG [38]. Клетки человека экспрессируют три Fc γ RII (A – C) и два Fc γ RIII (A и B). Все Fc γ R, за исключением Fc γ RIIB, передают сигнал через активирующий мотив на основе тирозина иммунорецептора (ITAM), тогда как Fc γ RIIB передает ингибиторные сигналы через иммунорецепторный ингибиторный мотив на основе тирозина (ITIM) [39]. Разнообразие рецепторов к Fc-фрагментам увеличивается за счет присутствия однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в кодирующих генах и, соответственно, полиморфизма внеклеточных доменов. Наиболее изученными являются ОНП H131R в гене Fc γ RII A [40], 126C > T в Fc γ RII C [41], F158V в Fc γ RIII A [42].

ОНП генов Fc γ R влияют как на связывание с комплементарными Fc-фрагментами антител, так и на состояние их экспрессии и активации в клетках. Действительно, все больше данных свидетельствует о том, что ОНП генов Fc γ R нарушают экспрессию рецепторов на дендритных клетках, что, в свою очередь, может влиять на риск заражения и прогрессирования ВИЧ-инфекции [43]. Точно так же полиморфизм гена Fc γ RIIIA, по-видимому, модифицирует активацию NK-клеток и, как следствие, антителозависимую клеточную цитотоксичность [44]. Полиморфизмы в локусах генов Fc γ RII A (кодирующего аргинин в положении 131) и Fc γ RIII A (кодирующего фенилаланин в положении 158) связаны со снижением заражения ВИЧ [45]. Однако неясно, участвуют ли также определенные полиморфизмы FcR в контроле репликации ВИЧ [46, 47].

По другим сведениям, генотипы Fc γ RIIa и Fc γ RIIIa связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции, поскольку у ВИЧ-инфицированных мужчин с генотипом Fc γ RIIIa RR уменьшение уровня CD4-лимфоцитов (< 200) происходило в 3 раза быстрее, чем у лиц с генотипами RH или HH (относительный риск = 1,6; $p = 0,0001$). Однако гомозиготы HH имеют повышенный риск развития пневмоцистной пневмонии. Также показано, что у инфицированных субъектов развивался значительный анти-gp120-специфический ответ IgG2. Более того, иммунные комплексы с ВИЧ-1 более эффективно интернализировались моноцитами носителей генотипа HH по сравнению с RR, как полагают, из-за присутствия IgG2 в

комплексах. Наконец, полиморфизм F/V гена Fc γ RIIIA не был связан с прогрессированием ВИЧ-инфекции, но увеличивал риск формирования саркомы Капоши. Эти результаты демонстрируют важность роли Fc γ R в патогенезе ВИЧ-инфекции и коморбидных заболеваний и указывают на критическую роль генетически детерминированных взаимодействий между Fc γ R и иммунными комплексами в прогрессировании заболевания [48].

В настоящее время возобновился интерес к изучению механизмов возможной иммунотерапии ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных заболеваний с использованием препаратов, включающих защитные антитела. Исследование функциональной роли изотипов защитных иммуноглобулинов после инфицирования может дать важные сведения, необходимые для разработки эффективных вакцин и методов лечения на основе антител [49]. В эпоху развития персонализированной медицины типирование Fc-рецепторов может быть клинически полезным для прогнозирования ответа пациента на антителотерапию с учетом индивидуальной адаптации применяемых антител к аллельным вариантам Fc-рецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществляемые антителами механизмы защиты от ВИЧ и ВИЧ-ассоциированных заболеваний еще только выясняются. Известно, что они могут включать опосредованные Fc-рецепторами эффекторные функции, приводящие к антителозависимой клеточной цитотоксичности, фагоцитозу, ингибированию вируса и другим защитным эффектам. Как изотип антител, так и экспрессия и полиморфизм FcR на эффекторных клетках являются детерминантами этих функций. Адаптация защитных антител к индивидуальным вариантам Fc-рецепторов лежит в основе формирования специфического иммунитета к инфектанту, следовательно, ее отсутствие может негативно влиять на клиническое течение и исход инфекционного процесса при антителотерапии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43: 42-46. DOI: 10.1097/01.qai.0000230521.86964.86
- Esmail H, Riou C, Bruyn ED, Lai RP, Harley YXR, Meintjes G, et al. The Immune Response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-Coinfected Persons. *Annu Rev Immunol*. 2018; 36: 603-638. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053420
- Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, Petrovas C, Reither K, Heeregrave EJ, et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2010; 207(13): 2869-2881. DOI: 10.1084/jem.20100090
- Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker LG, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One*. 2012; 7(3): e34156. DOI: 10.1371/journal.pone.0034156

5. Naidoo K, Rampersad S, Karim SA. Improving survival with tuberculosis & HIV treatment integration: A mini-review. *Indian J Med Res.* 2019; 150(2): 131-138. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_660_19; DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_660_19
6. Sharma SK, Soneja M, Prasad KT, Ranjan S. Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care centre in north India. *Indian J Med Research.* 2014; 139(1): 154-160.
7. Zhang G, Gong Y, Wang Q, Deng L, Zhang S, Liao Q, et al. Outcomes and factors associated with survival of patients with HIV/AIDS initiating antiretroviral treatment in Liangshan Prefecture, southwest of China: A retrospective cohort study from 2005 to 2013. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(27): e3969. DOI: 10.1097/MD.0000000000003969
8. Pathmanathan I, Dokubo EK, Shiraishi RW, Agolory SG, Auld AF, Onotu D, et al. Incidence and predictors of tuberculosis among HIV-infected adults after initiation of antiretroviral therapy in Nigeria, 2004-2012. *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0173309. DOI: 10.1371/journal.pone.017330
9. Kaplan R, Hermans S, Caldwell J, Jennings K, Bekker LG, Wood R. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 356. DOI: 10.1186/s12879-018-3256-9
10. Stockdale AJ, Nkuranga J, Török ME, Faragher B, Lalloo DG. Initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected tuberculosis patients in rural Kenya: An observational study. *Trop Med Int Health.* 2013; 18: 907-914. DOI: 10.1111/tmi.12110
11. Maltseva NV, Viktorova IB, Kazantseva OM, Arkhipova SV, Khanin AL. Immunoglobulins and mortality prediction in the clinical course of HIV coinfection and tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2021; 11(3): 1-32. (Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л. Иммуноглобулины и предикция летальности при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулез //Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 539-548.) DOI: 10.15789/2220-7619-IAP-1366
12. Yu X, Prados-Rosales R, Jenny-Avital ER, Sosa K, Casadevall A, Achkar JM. Comparative evaluation of profiles of antibodies to mycobacterial capsular polysaccharides in tuberculosis patients and controls stratified by HIV status. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19(2): 198-208. DOI: 10.1128/CI.05550-11
13. Da Costa CT, Khanolkar-Young S, Elliott AM, Wasunna KM, McAdam KP. Immunoglobulin G subclass responses to mycobacterial lipoarabinomannan in HIV-infected and non-infected patients with tuberculosis. *Clin Exp Immunol.* 1993; 91(1): 25-29. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb03348.x
14. Sousa AO, Henry S, Marója FM, Lee FK, Brum L, Singh M, et al. IgG subclass distribution of antibody responses to protein and polysaccharide mycobacterial antigens in leprosy and tuberculosis patients. *Clin Exp Immunol.* 1998; 111(1): 48-55. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00452.x
15. Barrera L, de Kantor I, Ritacco V, Reniero A, López B, Benetucci J, et al. Humoral response to Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Tuber Lung Dis.* 1992; 73(4): 187-191. DOI: 10.1016/0962-8479(92)90084-w
16. Park JH, Shin BC, Do BH, Oh JT, Lee JM, Kim SW, Kim NS. Serum IgE levels in Korean patients with human immunodeficiency virus infection. *Korean J Intern Med.* 2002; 17(2): 88-93. DOI: 10.3904/kjim.2002.17.2.88
17. Israel-Biet D, Labrousse F, Tourani J-M, Sors H, Andrieu J-M, Even P. Elevation of IgE in HIV-infected subjects: a marker of poor prognosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 68-75. DOI: 10.1016/s0091-6749(05)80042-9
18. Ferrazzi M, De Rinaldis ML, Salotti A, Cirelli A. Serum IgE levels in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infected patients: correlation between IgE and CD4+ cells. *Riv Eur Sci Med Farmacol.* 1993; 15(2): 67-70.
19. Abate E, Belayneh M, Gelaw A, Idh J, Getachew A, Alemu S, et al. The Impact of asymptomatic helminth co-infection in patients with newly diagnosed tuberculosis in North-West Ethiopia. *Plos ONE.* 2012; 7(8): e42901. DOI: 10.1371/journal.pone.0042901
20. Woudenberg EV, Irvine EB, Davies L, de Kock M, Hanekom WA, Day CL, et al. HIV Is Associated with Modified Humoral Immune Responses in the Setting of HIV/TB Coinfection. *mSphere.* 2020; 5(3): e00104-20. DOI: 10.1128/mSphere.00104-20
21. Bangani N, Nakiwala J, Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Lowe DM. HIV-1 Infection Impairs CD16 and CD35 Mediated Opsonophagocytosis of Mycobacterium tuberculosis by Human Neutrophils. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 73(3): 263-267. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001103
22. Chen T, Blanc C, Eder AZ, Prados-Rosales R, Souza AC, Kim RS, et al. Association of Human Antibodies to Arabinomannan With Enhanced Mycobacterial Opsonophagocytosis and Intracellular Growth Reduction. *J Infect Dis.* 2016; 214(2): 300-310. DOI: 10.1093/infdis/jiw141
23. Li H, Wang X, Wang B, Fu L, Liu G, Lu Y, et al. Latently and uninfected healthcare workers exposed to TB make protective antibodies against Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114(19): 5023-5028. DOI: 10.1073/pnas.1611776114
24. Prados-Rosales R, Carreno L, Cheng T, Blanc C, Weinrick B, Malek A, et al. Enhanced control of Mycobacterium tuberculosis extrapulmonary dissemination in mice by an arabinomannan-protein conjugate vaccine. *PLoS Pathog.* 2017; 13(3): e1006250. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006250
25. Williams A, Reljic R, Naylor I, Clark SO, Falero-Diaz G, Singh M, et al. Passive protection with immunoglobulin A antibodies against tuberculosis early infection of the lungs. *Immunology.* 2004; 111(3): 328-333. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01809.x
26. Reljic R, Clark SO, Williams A, Falero-Diaz G, Singh M, Challacombe S, et al. Intranasal IFNgamma extends passive IgA antibody protection of mice against Mycobacterium tuberculosis lung infection. *Clin Exp Immunol.* 2006; 143(3): 467-473. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03012.x
27. Buccheri S, Reljic R, Caccamo N, Meraviglia S, Ivanyi J, Salerno A, Dieli F. Prevention of the post-chemotherapy relapse of tuberculous infection by combined immunotherapy. *Tubercul (Edinb).* 2009; 89(1): 91-94. DOI: 10.1016/j.tube.2008.09.00

28. Zimmermann N, Thormann V, Hu B, Köhler AB, Imai-Matsushima A, Loch C, et al. Human isotype-dependent inhibitory antibody responses against *Mycobacterium tuberculosis*. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(11):1325-1339. DOI: 10.15252/emmm.201606330
29. Tran AC, Diogo GR, Paul MJ, Copland A, Hart P, Mehta N, et al. Mucosal Therapy of Multi-Drug Resistant Tuberculosis with IgA and Interferon- γ . *Front Immunol*. 2020; 11: 582833. DOI: 10.3389/fimmu.2020.582833
30. Teitelbaum R, Glatman-Freedman A, Chen B, Robbins JB, Unanue E, Casadevall A, Bloom BR. A mAb recognizing a surface antigen of *Mycobacterium tuberculosis* enhances host survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(26): 15688-1593. DOI: 10.1073/pnas.95.26.15688
31. Hamasur B, Haile M, Pawlowski A, Schroder U, Kallenius G, Svenson SB. A mycobacterial lipoarabinomannan specific monoclonal antibody and its F(ab') fragment prolong survival of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol*. 2004; 138(1): 30-38. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02593.x
32. Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, Ghebremichael M, Yu WH, Grace PS, et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell*. 2016; 167(2): 433-443 e14. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.072
33. Dianzani F, Antonelli G, Riva E, Turriziani O, Antonelli L, Tying S, et al. Is human immunodeficiency virus RNA load composed of neutralized immune complexes? *J Infect Dis*. 2002; 185: 1051-1054. DOI: 10.1086/340043
34. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 275-290. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.275
35. Yada A, Ebihara S, Matsumura K, Endo S, Maeda T, Nakamura A, et al. Accelerated antigen presentation and elicitation of humoral response in vivo by Fc γ RIIb- and Fc γ RI/III-mediated immune complex uptake. *Cell Immunol*. 2003; 225(1): 21-32. DOI: 10.1016/j.cellimm.2003.09.008
36. Li X, Wu J, Ptacek T, Redden DT, Brown EE, Alarcón GS, et al. Allelic-dependent expression of an activating Fc receptor on B cells enhances humoral immune responses. *Sci Transl Med*. 2013; 5(216): 216 ra175. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007097
37. Perez LG, Costa MR, Todd CA, Haynes BF, Montefiori DC. Utilization of immunoglobulin G Fc receptors by human immunodeficiency virus type 1: a specific role for antibodies against the membrane-proximal external region of gp41. *J Virol*. 2009; 83(15): 7397-7410. DOI: 10.1128/JVI.00656-09
38. Burton DR. Antibodies, viruses and vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2(9): 706-13. DOI: 10.1038/nri891
39. Li SS, Gilbert PB, Tomaras GD, Kijak G, Ferrari G, Thomas R, et al. FCGR2C polymorphisms associate with HIV-1 vaccine protection in RV144 trial. *J Clin Invest*. 2014; 124(9): 3879-3890. DOI: 10.1172/JCI75539
40. Warmerdam PA, van de Winkel JG, Gosselin EJ, Capel PJ. Molecular basis for a polymorphism of human Fc gamma receptor II (CD32). *J Exp Med*. 1990; 172(1): 19-25. DOI: 10.1084/jem.172.1.19
41. Ory PA, Goldstein IM, Kwok EE, Clarkson SB. NA1 / 2 в Fc γ RIII B Characterization of polymorphic forms of Fc receptor III on human neutrophils. *J Clin Invest*. 1989; 83(5): 1676-1681. DOI: 10.1172/JCI114067
42. Ravetch JV, Perussia B. Alternative membrane forms of Fc gamma RIII(CD16) on human natural killer cells and neutrophils. Cell type-specific expression of two genes that differ in single nucleotide substitutions. *J Exp Med*. 1989; 170(2): 481-497. DOI: 10.1084/jem.170.2.481
43. Roederer M, Quaye L, Mangino M, Beddall MH, Mahnke Y, Chattopadhyay P, et al. The genetic architecture of the human immune system: a bioresource for autoimmunity and disease pathogenesis. *Cell*. 2015; 161(2): 387-403. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.046
44. Hirvonen M, Heiskanen R, Oksanen M, Pesonen S, Liikanen I, Joensuu T, et al. Fc-gamma receptor polymorphisms as predictive and prognostic factors in patients receiving oncolytic adenovirus treatment. *J Transl Med*. 2013; 11: 193. DOI: 10.1186/1479-5876-11-193
45. Forthal DN, Landucci G, Bream J, Jacobson LP, Phan TB, Montoya B. Fc γ RIIIa genotype predicts progression of HIV infection. *J Immunol*. 2007; 179(11): 7916-23. DOI: 10.4049/jimmunol.179.11.7916
46. Kistner-Griffin E, Martin JN, Deeks SG, Pandey JP. Epistatic interactions between Fc (GM) and Fc γ R genes and the host control of human immunodeficiency virus replication. *Hum Immunol*. 2012; 73(3): 263-266. DOI: 10.1016/j.humimm.2011.12.008
47. Poonia B, Kijak GH, Pauza CD. High affinity allele for the gene of FCGR3A is risk factor for HIV infection and progression. *PLoS One*. 2010; 5(12): e15562. DOI: 10.1371/journal.pone.0015562
48. Forthal DN, Landucci G, Bream J, Jacobson LP, Phan TB, Montoya B. Fc γ RIIIa Genotype Predicts Progression of HIV Infection. *J Immunol*. 2007; 179(11): 7916-7923. DOI: 10.4049/jimmunol.179.11.7916
49. Su B, Dispinseri S, Iannone V, Zhang T, Wu H, Carapito R, et al. Update on Fc-Mediated Antibody Functions Against HIV-1 Beyond Neutralization. *Front Immunol*. 2019; 10: 2968. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02968

Сведения об авторе:

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биол. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Information about author:

MALTSEVA Nina Vasilyevna, doctor of biological sciences, head of the research laboratory of molecular biology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, 654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru