© Коллектив авторов, 2020

Горшенин Д.С.¹, Жернов Ю.В.¹, Кривцов Г.Г.², Хаитов М.Р.¹

Применение хитозана и его производных в иммунотерапии злокачественных новообразований

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 105064, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

В статье представлен обзор сведений о влиянии хитозана и его производных хито-олигомеров на компоненты иммунной системы. Основное внимание уделено использованию хитозана в иммунотерапии злокачественных новообразований. Физико-химические свойства хитозана делают его перспективным для разработки иммуностропных лекарственных препаратов, адъювантов для вакцин, фармацевтической основы для создания средств доставки лекарственных или иммуноактивных веществ. Большой интерес для практической медицины представляют таргетные платформы на основе хитозана. Успешное применение обозначенных подходов в лечении онкопатологии приведет к увеличению терапевтической эффективности существующих методов лечения и потенциальному повышению качества жизни больных.

Ключевые слова: хитозан; иммунотерапия; онкология; таргетная терапия; онковакцины

Статья поступила 15.07.2020. Принята к печати 17.08.2020.

Для цитирования: Горшенин Д.С., Жернов Ю.В., Кривцов Г.Г., Хаитов М.Р. Применение хитозана и его производных в иммунотерапии злокачественных новообразований. Иммунология. 2020; 41 (5): 470–478. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Горшенин Денис Сергеевич –
аспирант
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: dgorshenin63@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1926-6090>

Gorshenin D.S.¹, Zhernov Yu.V.¹, Krivtsov G.G.², Khaitov M.R.¹

Application of chitosan and its derivatives in immunotherapy of malignant neoplasms

¹ National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

² I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 105064, Moscow, Russian Federation

Abstract

The article provides an overview of the effect of chitosan and its derivatives chito-oligomers on the components of the immune system. The main attention is paid to the use of chitosan in immunotherapy of malignant neoplasms. The physicochemical properties of chitosan make it promising for the development of immunotropic drugs, adjuvants for vaccines, and a pharmaceutical basis for the creation of delivery vehicles for medicinal or immunoactive substances. Targeted platforms based on chitosan are of great interest for practical medicine. The successful application of the indicated approaches in the treatment of oncopathology will lead to an increase in the therapeutic efficiency of existing treatment methods and a potential increase in the quality of life of patients.

Keywords: chitosan; immunotherapy; oncology; targeted therapy; oncovaccines

Received 15.07.2020. Accepted 17.08.2020.

For correspondence
Denis S. Gorshenin –
postgraduate student,
National Research Center –
Institute of Immunology,
FMBA of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: dgorshenin63@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1926-6090>

For citation: Gorshenin D.S., Zhernov Yu.V., Krivtsov G.G., Khaitov M.R. Application of chitosan and its derivatives in immunotherapy of malignant neoplasms. *Immunologiya*. 2020; 41 (5): 470–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Одной из важнейших биомедицинских проблем является поиск новых подходов для лечения онкологических заболеваний, доля которых в России и мире составляет более 16 % среди всех патологий. Широко развивающимся направлением терапии данной группы заболеваний является иммунотерапия. К видам иммунотерапии рака относят применение моноклональных антител, создание вакцинных комплексов, направленных на стимуляцию противоопухолевых резервов иммунной системы, иммуноксина и таргетных препаратов [1, 2]. Перспективным компонентом таких препаратов, на основании литературных данных, может выступать хитозан и его производные – водорастворимые хито-олигомеры.

Хитозан представляет собой биополимер, в большинстве случаев получаемый полусинтетическим методом при переработке хитина, и состоящий из β -(1-4)-D-глюкозаминовых звеньев и N-ацетил-D-глюкозамина. Хитозан отвечает ряду важнейших требований, предъявляемых к данной группе веществ: биосовместимость с тканями организма, высокий профиль безопасности и, главное, широкие возможности для модификации и применения [3, 4].

В данной статье мы рассмотрим влияние хитозана и его производных на иммунозависимые процессы опухолевой прогрессии и перспективы его применения в иммунотерапии злокачественных новообразований.

Фармакохимическая характеристика хитозана

Хитозан является линейным полимером, относящимся к полисахаридам. Его структура представляет собой случайно связанные β -(1-4)-D-глюкозаминовые звенья и N-ацетил-D-глюкозамин (рис. 1). Большое количество свободных аминогрупп дает возможность модификации хитозана различными заместителями. Введение различных лигандов в состав полимера позволяет получать стабильные растворы производных хитозана с заданными свойствами. Хитозан способен связывать органические вещества за счет водородных связей и комбинации гидрофобных взаимодействий, что делает его хорошим адъювантом.

Существует несколько путей получения хитозана. Стандартным является деацелирование хитина в щелочной среде (рис. 2) [5].

Существуют другие методики, основанные на ферментативном разложении хитина. Они обладают рядом преимуществ: большая стабильность метода при синтезе длинных цепей; реакция проходит в значительно более мягких условиях; меньшее количество побочных

продуктов; возможность контроля степени деацелирования и расположения активных группировок [6]. Важным моментом в получении хитозана является его стандартизация, а также стандартизация используемых в медико-биологических исследованиях препаратов на его основе [7]. На ряде примеров была показана важность указания молекулярной массы, степени деацелирования, метода и источника получения хитозана, степени и методики очистки, методики стерилизации препарата, а также возможное наличие примесей и компонентов растворителя.

Применение немодифицированного хитозана в онкоиммунологии

Можно выделить 2 принципиальных направления использования хитозана в создании иммуноактивных препаратов. Во-первых, использование хитозановой матрицы как платформы для доставки цитотоксических или биоактивных веществ в организм. При определенных условиях и диаметре наночастиц хитозана возможно адресное накопление препарата в опухолевом узле. Придание таргетных свойств хитозану возможно посредством модификации, например антителами или их Fab-фрагментами. Хитозановая матрица также способна выполнять роль депо с замедленным высвобождением

Рис. 1. Фрагменты молекул хитина и хитозана

Рис. 2. Стандартная схема получения терапевтического препарата хитозана

дением лекарственного средства. Во-вторых, хитозан может быть применен как адъювант в вакцинных препаратах или как компонент несущей структуры в создании данного типа препаратов на его основе. Здесь важно подчеркнуть как прямое действие хитозана на иммунную систему, так и эффекты экранирования антигена и замедление его высвобождения, что может играть ключевую роль в эффективности вакцины [8, 9].

Изучение действия хитозана на иммунную систему ведется уже более 30 лет. Анализ литературных данных показывает, что хитозан обладает широким спектром эффектов: включая как врожденный иммунный ответ через макрофагальную систему и дендритные клетки (ДК), так адаптивный иммунный ответ, опосредованный выбросом про- и противовоспалительных цитокинов [10].

В современной научной литературе нет единого мнения об эффектах и механизмах влияния хитоолигомеров на врожденное и адаптивное звено иммунной системы. Отчасти это связано с отсутствием четкой стандартизации препаратов и методики проведения экспериментов с ними [11]. В работе D. Fong отмечается, что принципиальное направление ответа в сторону про- или противовоспалительного эффекта определяется дозой, химическими свойствами хитозана (степень деацетилирования от 80 до 98 % и молекулярная масса 3–400 кДа), а также изначальным цитокиновым фоном [12]. При введении относительно малых доз в большей степени регистрировались противовоспалительные эффекты, за счет увеличения выброса ИЛ-1 α и увеличение экспрессии интерферон(ИФН)- γ -индуцибельного протеина 10 (CXCL10/IP-10) при низких уровнях ИЛ-1 β и простагландина E2 (ПГЕ2). В основе этих эффектов, как полагают авторы, лежит активация сигнального пути cGAS-STING. Однако воздействие больших доз приводит к активации другого сигнального пути – NLRP3 и повышению активности провоспалительных факторов ИЛ-1 β , ИЛ-6, CCL2/MIP-1, CXCL8/ИЛ-8, CXCL2/MIP-2, ПГЕ2, ИФН- γ и других [13, 14].

В работе H.J. Jeong было показано синергическое дозозависимое действие хитозана (300 кДа, степень деацетилирования 90 %) и ИФН- γ на макрофаги линии RAW 264.7, приводящее к стимуляции выработки оксида азота посредством образования фактора некроза опухоли (ФНО) α и активации NF- κ B сигнального пути. В то же время чистый раствор хитозана не оказывал влияния на синтез оксида азота [15]. В работе Q. Ji в экспериментах *in vitro* на культуре клеток HPDLCs было продемонстрировано усиление секреции ИЛ-1 β and ФНО α под влиянием кватернизованного хитозана [16].

Существует ряд работ, показывающих взаимодействие хитозана с клетками миелоидного ряда, в частности с макрофагами, через TLR4. Данное взаимодействие приводит к активации клеток, повышению интенсивности хемотаксиса, выбросу провоспалительных факторов. Однако не очевидно, происходит ли это за счет связывания рецептора с активными группировками самой молекулы хитозана или благодаря наличию в составе смеси примесей, несущих свойства агонистов TLR-рецепторов [17, 18]. В исследовании по индукции иммуносупрессии циклофосфамидом на экспериментальных животных было установлено, что низкомолекулярный хитозан со степенью полимеризации 4–11 % имеет сильные иммуностимулирующие и иммунопротективные свойства [19]. В другом исследовании была установлена дозозависимая корреляция индукции пиноцитарной активности, а также и выработки ФНО α , ИЛ-6, ИФН- γ , оксида азота и индуцируемой NO-синтазы в культуре макрофагов при воздействии хитозана с молекулярной массой 3 и 50 кДа [20].

Ряд публикаций в научной литературе посвящен прямому влиянию производных хитозана на опухолевый рост как в экспериментах *in vivo*, так и на культурах клеток [21]. Одними из возможных механизмов прямого влияния хитозана на опухолевые клетки является адгезия на их поверхности за счет выраженного положительного заряда аминогрупп и относительно отрицательно заряженной опухолевой клетки по сравнению с нормальными клетками. Это приводит к затруднению межклеточных взаимодействий и торможению опухолевого роста [22]. Другой возможный механизм – ингибирование активности металлопротеиназы-9 (MMP-9) – фермента, связанного с активностью эндотелиального фактора роста (VEGF). Соответственно, ингибирование MMP-9 приводит к снижению экспрессии VEGF, что приводит к деградации опухолевой структуры [23]. В экспериментах на различных клеточных линиях (BGC-823, SGC-7901, A549, NCI-H460, KCC-853, 786-O, HCT-116, HT-29 и MCF-7) был показан противоопухолевый эффект хитоолигомеров в широком спектре дозировок [24]. В другой работе в экспериментах *in vitro* показана высокая противоопухолевая активность производных хитозана на клеточной линии PA-1. В концентрации 10 мкг/мл достигалась практически полная остановка роста опухолевых клеток [25].

Применение модифицированного хитозана в составе вакцинных препаратов

В области создания онковакцин особенно актуальна задача поиска новых препаратов с адъювантной активностью [26]. Описанные выше физико-химические свойства хитозана и его производных дают основания для тщательного исследования его адъювантных свойств.

Важнейшим свойством адъюванта является способность депонировать антиген и регулировать скорость поступления антигена в системный кровоток или тканевые жидкости в месте введения. Это обстоятельство увеличивает длительность контакта антигена с ДК и повышает вероятность запуска и интенсивность иммунного ответа. Показано, что при подкожном введении по истечении 7 дней более 50 % антигенных молекул сохраняется в месте введения [27]. Преимуществом хитозана является возможность его ковалентной модификации и способность формировать супрамолекулярные структуры сложной формы. Изменяя растворимость, плотность, характеристики заряда молекулы, способ синтеза и размер частиц, можно изменять скорость высвобождения антигена из комплекса. Молекулы хитозана предоставляют очень широкие возможности для регуляции интенсивности и направления иммунного ответа за счет возможности присоединения к хитозану лигандов TLR. Так, наличие в структуре вакцинных конструкций молекулы PAMP (pathogen-associated molecular patterns) значительно повышает активность фагоцитоза данных молекул антиген-презентирующими клетками.

Еще одним перспективным направлением разработки адъювантов на основе хитозана являются матричные конструкции. Показано, что хитозановая матрица для таргетной доставки вакцинного комплекса к лимфоидным структурам может предотвращать распад иммунного компонента вакцины [11].

Важно отметить выраженные мукоадгезивные свойства производных хитозана. Они обусловлены положительным зарядом молекулы полисахарида и относительно отрицательно заряженных муцинов. Данное свойство можно использовать для формирования депо препарата на слизистых оболочках и повышения эффективности захвата антигена М-клетками при мукозальном пути введения вакцины [28, 29]. Для поиска и подбора высокоаффинных лигандов также широко применяется технология фагового дисплея [30, 31]. В работе S.N. Jung и соавт. метод фагового дисплея был применен для поиска лиганда к мембране ДК. Пептид TPAFRYS (TP) был выделен как перспективный таргетный агент для модификации вакцинной конструкции. Сравнение эффективности экспериментальной вакцинации овальбумином показало значительно более высокие титры IgG-антител в случае применения таргетного препарата в сравнении с классической методикой [32].

В ряде публикаций демонстрируется перспективный подход к конструированию вакцинного препарата

путем связывания молекулы хитозана с антителами или иными лигандами к эпитопам мембраны ДК. Предлагается возможным создание таргетного препарата к выбранным молекулам на клеточной поверхности, например, к различным типам ДК [33, 34]. Данный перспективный подход демонстрирует два несомненных преимущества. Первое – усиление иммуногенности за счет повышения вероятности захвата антигена ДК. Второе преимущество состоит в возможности путем подбора таргетного компонента препарата и соответствующих цитокинов значительно повлиять на весь механизм иммунного ответа, вовлекая в иммунную реакцию преимущественно ДК1- или ДК2-клетки, влияя на баланс Th1/Th2-клеток и, в конечном счете, направить активацию эффекторного звена в заданном направлении.

Необходимо отметить возможность ковалентной сшивки молекулы хитозана и белка-антигена. В результате может образоваться более стабильная и выгодная конформация эпитопа антигена. По данным некоторых исследований хитозан в составе вакцин демонстрирует стимуляцию, сопоставимую с неполным адъювантом Фрейнда, и в некоторых ситуациях превосходит гидроксид алюминия [35]. Хитозан способен активировать сигнальные пути через NLRP3-рецептор фагоцитов (NLR Family Pyrin Domain Containing 3), что приводит к их активации по аутокринному механизму и активной секреции ИЛ-1 β [36]. За счет активации сигнального пути cGAS-STING (Cyclic GMP-AMP synthase – Stimulator of Interferon Genes) и последующим повышением секреции ИФН I типа происходит эффективная стимуляция системы врожденного иммунитета, повышение фагоцитарной активности и скорости хемотаксиса иммунных клеток в опухолевый узел. Далее происходит активация ДК, преимущественно ДК 1-го типа, приводящая к презентации антигена Th1-хелперам и эффективному запуску клеточного звена адаптивного иммунного ответа. Повышается киллерная активность НК-клеток, предположительно за счет опсонизации IgG-антителами клеток-мишеней по Fc γ RIIA зависимому механизму [37].

В исследовании M.J. Heffernan и соавт. была испытана вакцинная конструкция на основе адъювантной системы хитозана с ИЛ-12. При ее введении совместно с овальбумином было зафиксировано повышение интенсивности CD4- и CD8-клеточных ответов, повышение концентрации IgG2-антител к овальбумину по сравнению с контролем без использования адъювантной системы [38].

Существует интересный подход к применению вакцинных препаратов с использованием микроигл. По данным ряда исследований, данный путь введения вакцинного препарата может быть эффективнее традиционных путей за счет пролонгированного действия антигенного стимула [39]. В исследовании была применена система доставки с использованием микроигл, состоящих из хитозановой основы и фрагмента гиалуроната натрия, в которую был включен овальбумин.

Высвобождение антигена происходит в 2 этапа: I – при растворении гиалуроната, II – при замедленном растворении хитозановой части. Было показано, что данная форма иммунизации вызывает образование больших титров антител по сравнению с контролем – чистым овалбумином [40].

Применение модифицированного хитозана для доставки цитокинов

Цитокинотерапия давно вошла в клинические рекомендации по лечению многих иммуноактивных опухолей. Первым цитокином, одобренным для лечения онкологических заболеваний в середине 80-х гг. XX в. стал ИЛ-2. В настоящее время более широкое применение находят препараты ИФН- α . Однако особенности функционирования цитокинов определяют значительные ограничения для их применения в качестве реальных терапевтических агентов. Во-первых, период полувыведения большинства цитокинов из кровотока составляет минуты. Это обстоятельство требует либо непрерывного введения препарата, либо создания депо препарата в организме. Во-вторых, цитокин-опосредованные взаимодействия функционируют по избыточному принципу. Это означает полифункциональность цитокинов и наступления неминуемых побочных эффектов, вплоть до шокоподобных угрожающих жизни состояний («цитокиновый шторм»), а также активации регуляторного звена иммунного ответа с последующим снижением эффективности лечения. В-третьих, цитокины реализуют свои эффекты при близком взаимодействии в конкретном месте секреции, а не циркулируя в системном кровотоке [41].

Одним из возможных решений вышеопределенных проблем могут стать супрамолекулярные полимерные системы доставки. Значительное внимание исследователей привлекает хитозан, как перспективная матрица для создания таких лекарств. Используя данный подход, можно создать депо любого цитокина или его предшественника. Введение в состав хитозанового комплекса молекулярных фрагментов, комплементарных к конкретным клеточным рецепторам, позволит создать таргетный препарат, способный обеспечить необходимую концентрацию препарата в области нахождения целевых клеточных элементов на значительный период времени.

В экспериментах *in vitro* показаны эффекты препарата, основанного на конъюгированных ИФН- γ и γ -глутаминовой кислоте на хитозановой матрице [42]. Отрицательно заряженная полиглутаминовая кислота компенсировала сильный положительный заряд аминокетогрупп хитозана, что приводило к образованию электростатического комплекса в форме наночастиц диаметром около 370 нм, содержащей ИФН- γ . Такой препарат изменял фенотип макрофагов, инфильтрирующих опухоль, с иммуносупрессивного М2-фенотипа на провоспалительный М1-фенотип. Отмечалось значительное повышение уровня ИЛ-6 и снижение уровня иммуnoreгуляторного фактора ИЛ-10 [43, 44].

В более раннем исследовании показана перспективность сочетанного применения препарата хитозана и ИЛ-12 в инъекционной форме [45]. В модели колоректального и панкреатического рака на мышах показан высокий терапевтический потенциал данной композиции. Введение хитозана в состав препарата замедляло клиренс ИЛ-12 с 1–2 до 5–6 дней. Достоверный ответ достигался в 80 % случаев по сравнению с контролем – ИЛ-12 без хитозана (лишь в 10 %). Так же отмечалось увеличение периода ремиссии. По мнению авторов, данные эффекты достигались в основном за счет повышения активности цитотоксических CD8-лимфоцитов и НК-клеток. В модели фибросаркомы на мышах исследовались супрамолекулярные комплексы хитозана как вектора для плазмиды, кодирующей ИЛ-12 [46]. Результаты показали достоверный терапевтический эффект и повышение титра ИЛ-12.

Перспективы разработки таргетной доставки лекарственных веществ на основе модифицированного хитозана

Разработка подходов для таргетной доставки иммуноактивных или химиотерапевтических агентов в опухолевый узел является перспективной задачей современной биотехнологии и молекулярной биологии [47]. Для придания транспортным системам на основе хитозана таргетных свойств может быть применено несколько подходов. Пассивный подход основан на способности наночастиц определенного размера (порядка 150–200 нм) и заряда пассивно аккумулироваться в опухолевом узле – EPR-эффект (Enhanced permeability and retention). Морфологическое обоснование данного явления состоит в том, что в ходе неоангиогенеза в ткани опухоли формируется аномальная сосудистая сеть с неполноценным эндотелием, проницаемым для наноразмерных частиц. В то же время в опухолевом узле практически отсутствует лимфодренаж, что, в конечном счете, приводит к аккумуляции частиц в ткани опухоли [48]. Однако данный подход не всегда отвечает требованиям исследователей по специфичности и возможности аккумулировать значительные количества препарата в ткани опухоли, а также зависимости от стадии и типа конкретной опухоли [49].

Более перспективный подход к созданию таргетного иммунопрепарата базируется на введении в молекулу-носитель лиганда к рецептору или детерминанте мембраны клетки-мишени. Выделяют несколько классов таких молекул: иммуноглобулины (моноклональные антитела) и иммуноглобулин-подобные белки; синтетические белковые последовательности, полученные методом фагового дисплея [50]; белки-лиганды к рецепторам клетки; различные молекулы, комплементарные к компонентам клеточной мембраны.

Примером таких молекул могут служить маннозные рецепторы, характерные для некоторых типов антиген-презентирующих клеток. В экспериментах по мукосальной иммунизации в модели на мышах были обна-

ружены достоверно более высокие титры IgA-антител в сыворотке по сравнению с контролем без введения лигандов к маннозным рецепторам в состав вакцинного препарата. Очевидно, что повышение интенсивности иммунного ответа достигается за счет повышения фагоцитарной активности в отношении комплементарных молекулярных комплексов [51]. В этом отношении представляет интерес методика конъюгирования хитозановой матрицы с цитотоксическим компонентом доксирубицина и лиганда к рецептору CD44, характерному для некоторых популяций опухолевых стволовых клеток [52]. На моделях *in vitro* и ортотопического ксенотрансплантата опухоли было показано более чем 5-кратное увеличение терапевтической эффективности такого конъюгата по сравнению с контролем. Также описана схема синтеза таргетной системы доставки на основе хитозана, специфическая к опухоли-ассоциированному ганглиозиду GD2. В работе подробно описано получение полноразмерных антител к GD2, Fab- и scFv-фрагментов антител, схема синтеза наночастиц хитозана и процесс ковалентной сшивки молекул. С использованием современных методов молекулярной биологии подтверждена высокая степень специфичности полученных частиц [53].

Заключение

Современные достижения молекулярной биологии и биомедицины несут огромный потенциал для терапии даже самых сложных и быстро прогрессирующих форм рака. Важное место среди существующих и перспектив-

ных методов лечения занимает иммунотерапия. В данном обзоре мы постарались кратко проанализировать существующие наработки и наметить перспективы изучения хитозана и его хитоолигомеров как компонентов иммунотерапевтических средств. Необходимо отметить существенный разрыв между лабораторными исследованиями *in vitro*, экспериментами в моделях на мышах и реальной клинической практикой, который может быть минимизирован путем внедрения методов трансляционной медицины.

За счет высокой биосовместимости и возможностей синтетической химии хитозан демонстрирует высокий потенциал как для создания иммунотерапевтических систем, так и в качестве адъюванта для вакцинных конструкций. Более того, существует возможность получения из хитозана хитоолигомеров в виде растворов, гелей и полимерных наночастиц с различными характеристиками. Важно отметить, что исходное сырье для хитозана доступно, а процессы его очистки и химической модификации хорошо разработаны [54]. Однако, на наш взгляд, в современной научной литературе не раскрыты аспекты прямого влияния хитозана на иммунный ответ и механизмы этого воздействия, не выработаны общепринятые подходы к стандартизации препаратов хитозана.

Вклад авторов

Сбор и обработка материала – Горшенин Д.С.; написание текста, редактирование – Горшенин Д.С., Жернов Ю.В.; окончательный вариант и целостность текста – Кривцов Г.Г., Хаитов М.Р.

■ Литература

1. Dobosz P., Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2965.
2. Кашутина М.И., Жернов Ю.В., Зубкова О.А., Порошина А.С., Кудлай Д.А., Григорьевский В.А., Хаитов М.Р. Изучение эффективности применения биоаналога ритуксимаба (Редитукс®) у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Иммунология.* 2019; 40 (6): 16–21.
3. Babu A., Ramesh R. Multifaceted applications of chitosan in cancer drug delivery and therapy. *Mar. Drugs.* 2017; 15 (4): 96.
4. Взнуздаева О.А., Зверев Г.А., Молодцов И.В. Влияние хитозана на IgM и IgG антителообразующие клетки у мышей. *Иммунология.* 1984; 1: 53–5.
5. Buschmann M.D., Merzouki A., Lavertu M., Thibault M., Jean M., Darras V. Chitosans for delivery of nucleic acids. *Adv. Drug Del. Rev.* 2013; 65 (9): 1234–70.
6. Liaqat F., Eltem R. Chitooligosaccharides and their biological activities: a comprehensive review. *Carbohydr. Polym.* 2018; 184: 243–59.
7. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. *Mar. Drugs.* 2015; 13 (3): 1133–74.
8. Singh B., Maharjan S., Sindurakar P., Cho K.H., Choi Y.J., Cho C.S. Needle-free immunization with chitosan-based systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (11): 3639.
9. Cardoso A.P., Gonçalves R.M., Antunes J.C. et al. An interferon- γ -delivery system based on chitosan/poly(γ -glutamic acid) polyelectrolyte complexes modulates macrophage-derived stimulation of cancer cell invasion *in vitro*. *Acta Biomater.* 2015; 23: 157–71.
10. Sun B., Yu S., Zhao D., Guo S., Wang X., Zhao K. Polysaccharides as vaccine adjuvants. *Vaccine.* 2018; 36 (35): 5226–34.
11. Vasiliev Y.M. Chitosan-based vaccine adjuvants: incomplete characterization complicates preclinical and clinical evaluation. *Expert Rev. Vaccines.* 2015; 14 (1): 37–53.
12. Fong D., Hoemann C.D. Chitosan immunomodulatory properties: perspectives on the impact of structural properties and dosage. *Future Sci. OA.* 2017; 4 (1): FSO225.
13. Vasconcelos D.P., de Torre-Minguella C., Gomez A.I. et al. 3D chitosan scaffolds impair NLRP3 inflammasome response in macrophages. *Acta Biomater.* 2019; 91: 123–34.
14. Fong D., Gregoire-Gelinas P., Cheng A.P. et al. Lysosomal rupture induced by structurally distinct chitosans either promotes a type 1 IFN response or activates the inflammasome in macrophages. *Biomaterials.* 2017; 129: 127–38.
15. Jeong H.J., Koo H.N., Oh E.Y. et al. Nitric oxide production by high molecular weight water-soluble chitosan via nuclear factor- κ B activation. *Int. J. Immunopharmacol.* 2000; 22 (11): 923–33.
16. Ji Q., Deng J., Yu X., Xu Q., Wu H., Pan J. Modulation of pro-inflammatory mediators in LPS-stimulated human periodontal ligament cells by chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2013; 92 (1): 824–9.
17. Okamoto Y., Yano R., Miyatake K., Tomohiro I., Shigemasa Y., Minami S. Effects of chitin and chitosan on blood coagulation. *Carbohydr. Polym.* 2003; 53 (3): 337–42.
18. Zhang P., Liu W., Peng Y., Han B., Yang Y. Toll like receptor 4 (TLR4) mediates the stimulating activities of chitosan oligosaccharide on macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 23 (1): 254–61.
19. Mei Y.-X., Chen H.-X., Zhang J., Zhang X.-D., Liang Y.-X. Protective effect of chitooligosaccharides against cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013; 62: 330–5.
20. Wu N., Wen Z.-S., Xiang X.-W., Huang Y.-N., Gao Y., Qu Y.-L. Immunostimulative activity of low molecular weight chitosans in RAW264.7 macrophages. *Marine Drugs.* 2015; 13 (10): 6210–25.
21. Azuma K., Osaki T., Minami S., Okamoto Y. Anticancer and anti-inflammatory properties of chitin and chitosan oligosaccharides. *J. Funct. Biomater.* 2015; 6 (1): 33–49.

22. Huang R., Mendis E., Rajapakse N., Kim S.-K. Strong electronic charge as an important factor for anticancer activity of chitooligosaccharides (COS). *Life Sci.* 2006; 78 (20): 2399–408.
23. Xu W., Jiang C., Kong X., Liang Y., Rong M., Liu W. Chitooligosaccharides and N-acetyl-D-glucosamine stimulate peripheral blood mononuclear cell-mediated antitumor immune responses. *Mol. Med. Rep.* 2012; 6 (2): 385–90.
24. Zou P., Yang X., Zhang Y., Du P., Yuan S., Yang D., Wang J. Antitumor effects of orally and intraperitoneally administered chitosan oligosaccharides (COSs) on S180-bearing/residual mouse. *J. Food Sci.* 2016; 81: H3035–42.
25. Srinivasan H., Kanayairam V., Ravichandran R. Chitin and chitosan preparation from shrimp shells *Penaeus monodon* and its human ovarian cancer cell line, PA-1. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 107 (Pt A): 662–7.
26. Ryan E.J., Daly L.M., Mills K.H.G. Immunomodulators and delivery systems for vaccination by mucosal routes. *Trends Biotechnol.* 2001; 19: 293–304.
27. Zaharoff D.A., Rogers C.J., Hance K.W., Schlom J., Greiner J.W. Chitosan solution enhances both humoral and cell-mediated immune responses to subcutaneous vaccination. *Vaccine.* 2007; 25: 2085–94.
28. Illum L., Jabbar-Gill I., Hinchcliffe M., Fisher A.N., Davis S.S. Chitosan as a novel nasal delivery system for vaccines. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 51: 81–96.
29. Des Rieux A., Fievez V., Garinot M., Schneider Y.J., Preat V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. *J. Control. Release* 2006; 116: 1–27.
30. Higgins L.M., Lambkin I., Donnelly G., Byrne D., Wilson C., Dee J., Smith M., O'Mahony D.J. In vivo phage display to identify m cell-targeting ligands. *Pharm. Res.* 2004; 21: 695–705.
31. Fievez V., Plapied L., Plaideau C., Legendre D., des Rieux A., Pourcelle V., Freichels H., Jerome C., Marchand J., Preat V. et al. In vitro identification of targeting ligands of human m cells by phage display. *Int. J. Pharm.* 2010; 394: 35–42.
32. Jung S.N., Kang S.K., Yeo G.H., Li H.Y., Jiang T., Nah J.W., Bok J.D., Cho C.S., Choi Y.J. Targeted delivery of vaccine to dendritic cells by chitosan nanoparticles conjugated with a targeting peptide ligand selected by phage display technique. *Macromol. Biosci.* 2015; 15: 395–404.
33. Pawar D., Jaganathan K.S. Mucoadhesive glycol chitosan nanoparticles for intranasal delivery of hepatitis B vaccine: enhancement of mucosal and systemic immune response. *Drug Deliv.* 2016; 23: 185–94.
34. Phanse Y., Carrillo-Conde B.R., Ramer-Tait A.E., Roychoudhury R., Pohl N.L., Narasimhan B., Wannemuehler M.J., Bellaire B.H. Functionalization of polyanhydride microparticles with di-mannose influences uptake by and intracellular fate within dendritic cells. *Acta Biomater.* 2013; 9: 8902–9.
35. Zaharoff D.A., Rogers C.J., Hance K.W., Schlom J., Greiner J.W. Chitosan solution enhances both humoral and cell-mediated immune responses to subcutaneous vaccination. *Vaccine.* 2007; 25: 2085–94.
36. Bueter C.L., Lee C.K., Rathinam V.A., Healy G.J., Taron C.H., Specht C.A., Levitz S.M. Chitosan but not chitin activates the inflammasome by a mechanism dependent upon phagocytosis. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 35 447–55.
37. Carroll E.C., Jin L., Mori A., Muñoz-Wolf N., Oleszycka E., Moran H.B.T., Mansouri S., McEntee C.P., Lambe E., Agger E.M. et al. The vaccine adjuvant chitosan promotes cellular immunity via DNA sensor cGAS-STING-dependent induction of type I interferons. *Immunity.* 2016; 44: 597–608.
38. Heffernan M.J., Zaharoff D.A., Fallon J.K., Schlom J., Greiner J.W. In vivo efficacy of a chitosan/IL-12 adjuvant system for protein-based vaccines. *Biomaterials.* 2011; 32: 926–32.
39. Singh B., Maharjan S., Sindurakar P., Cho K.H., Choi Y.J., Cho C.S. Needle-free immunization with chitosan-based systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (11): 3639.
40. Chiu Y.-H., Chen M.-C., Wan S.-W. Sodium hyaluronate/chitosan composite microneedles as a single-dose intradermal immunization system. *Biomacromolecules.* 2018; 19: 2278–85.
41. Conlon K.C., Miljkovic M.D., Waldmann T.A. Cytokines in the treatment of cancer. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39 (1): 6–21.
42. Cardoso A.P., Gonçalves R.M., Antunes J.C. et al. An interferon- γ -delivery system based on chitosan/poly(γ -glutamic acid) polyelectrolyte complexes modulates macrophage-derived stimulation of cancer cell invasion in vitro. *Acta Biomater.* 2015; 23: 157–71.
43. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. *Практическая онкология.* 2016; 17 (2): 62–73.
44. Ostrand-Rosenberg S., Fenselau C. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment. *J. Immunol.* 2018; 200 (2): 422–31.
45. Zaharoff D.A., Hance K.W., Rogers C.J., Schlom J., Greiner J.W. Intratumoral immunotherapy of established solid tumors with chitosan/IL-12. *J. Immunother.* 2010; 33 (7): 697–705.
46. Soofiyani S.R., Hallaj-Nezhadi S., Lotfipour F., Hosseini A.M., Baradaran B. Gene therapy based on interleukin-12 loaded chitosan nanoparticles in a mouse model of fibrosarcoma. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2016; 19 (11): 1238–44.
47. Xu S., Olenyuk B.Z., Okamoto C.T., Hamm-Alvarez S.F. Targeting receptor-mediated endocytotic pathways with nanoparticles: rationale and advances. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65 (1): 121–38.
48. Matsumura Y., Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent SMANCS. *Cancer Res.* 1986; 46 (12): 6387–92.
49. Park J., Choi Y., Chang H., Um W., Ryu J.H., Kwon I.C. Alliance with EPR effect: combined strategies to improve the EPR effect in the tumor microenvironment. *Theranostics.* 2019; 9 (26): 8073–90.
50. Saw P.E., Song E.W. Phage display screening of therapeutic peptide for cancer targeting and therapy. *Protein Cell.* 2019; 10 (11): 787–807.
51. Jiang H.L., Kang M.L., Quan J.S., Kang S.G., Akaike T., Yoo H.S., Cho C.S. The potential of mannoseylated chitosan microspheres to target macrophage mannose receptors in an adjuvant-delivery system for intranasal immunization. *Biomaterials.* 2008; 29: 1931–9.
52. Rao W., Wang H., Han J. et al. Chitosan-decorated doxorubicin-encapsulated nanoparticle targets and eliminates tumor reinitiating cancer stem-like cells. *ACS Nano.* 2015; 9 (6): 5725–40.
53. Зубарева А.А., Бойко А.А., Холоденко И.В., Розов Ф.Н. и др. Хитозановые наночастицы, направленные на опухоль-ассоциированный ганглиозид gd2. *Биоорганическая химия,* 2016; 42 (5): 588–602.
54. Arca H.Ç., Günbeyaz M., Senel S. Chitosan-based systems for the delivery of vaccine antigens. *Expert Rev. Vaccines.* 2009; 8: 937–53.

■ References

1. Dobosz P., Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2965.
2. Kashutina M.I., Zhernov Yu.V., Zubkova O.A., Poroshina A.S., Kudlay D.A., Grigoryevsky V.A., Khaitov M.R. Effectiveness of rituximab biosimilar (Reddytux®) on the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Immunologiya.* 2019; 40 (6): 16–21. (in Russian)
3. Babu A., Ramesh R. Multifaceted applications of chitosan in cancer drug delivery and therapy. *Mar. Drugs.* 2017; 15 (4): 96.
4. Vznuzdaeva O.A., Zverev G.A., Molodtsov I.V. Effect of chitosan on IgM and IgG antibody-producing cells in mice. *Immunologiya.* 1984; 1: 53–5. (in Russian)
5. Buschmann M.D., Merzouki A., Lavertu M., Thibault M., Jean M., Darras V. Chitosans for delivery of nucleic acids. *Adv. Drug Del. Rev.* 2013; 65 (9): 1234–70.
6. Liaquat F., Eltem R. Chitooligosaccharides and their biological activities: a comprehensive review. *Carbohydr. Polym.* 2018; 184: 243–59.
7. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. *Mar. Drugs.* 2015; 13 (3): 1133–74.
8. Singh B., Maharjan S., Sindurakar P., Cho K.H., Choi Y.J., Cho C.S. Needle-free immunization with chitosan-based systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (11): 3639.
9. Cardoso A.P., Gonçalves R.M., Antunes J.C., et al. An interferon- γ -delivery system based on chitosan/poly(γ -glutamic acid) polyelectrolyte complexes modulates macrophage-derived stimulation of cancer cell invasion in vitro. *Acta Biomater.* 2015; 23: 157–71.

10. Sun B., Yu S., Zhao D., Guo S., Wang X., Zhao K. Polysaccharides as vaccine adjuvants. *Vaccine*. 2018; 36 (35): 5226–34.
11. Vasiliev Y.M. Chitosan-based vaccine adjuvants: incomplete characterization complicates preclinical and clinical evaluation. *Expert Rev. Vaccines*. 2015; 14 (1): 37–53.
12. Fong D., Hoemann C.D. Chitosan immunomodulatory properties: perspectives on the impact of structural properties and dosage. *Future Sci. OA*. 2017; 4 (1): FSO225.
13. Vasconcelos D.P., de Torre-Minguella C., Gomez A.I., et al. 3D chitosan scaffolds impair NLRP3 inflammasome response in macrophages. *Acta Biomater*. 2019; 91: 123–34.
14. Fong D., Gregoire-Gelinas P., Cheng A.P., et al. Lysosomal rupture induced by structurally distinct chitosans either promotes a type 1 IFN response or activates the inflammasome in macrophages. *Biomaterials*. 2017; 129: 127–38.
15. Jeong H.J., Koo H.N., Oh E.Y., et al. Nitric oxide production by high molecular weight water-soluble chitosan via nuclear factor-kappaB activation. *Int. J. Immunopharmacol*. 2000; 22 (11): 923–33.
16. Ji Q., Deng J., Yu X., Xu Q., Wu H., Pan J. Modulation of pro-inflammatory mediators in LPS-stimulated human periodontal ligament cells by chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydr. Polym*. 2013; 92 (1): 824–9.
17. Okamoto Y., Yano R., Miyatake K., Tomohiro I., Shigemasa Y., Minami S. Effects of chitin and chitosan on blood coagulation. *Carbohydr. Polym*. 2003; 53 (3): 337–42.
18. Zhang P., Liu W., Peng Y., Han B., Yang Y. Toll like receptor 4 (TLR4) mediates the stimulating activities of chitosan oligosaccharide on macrophages. *Int. Immunopharmacol*. 2004; 23 (1): 254–61.
19. Mei Y.-X., Chen H.-X., Zhang J., Zhang X.-D., Liang Y.-X. Protective effect of chitooligosaccharides against cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice. *Int. J. Biol. Macromol*. 2013; 62: 330–5.
20. Wu N., Wen Z.-S., Xiang X.-W., Huang Y.-N., Gao Y., Qu Y.-L. Immunostimulative activity of low molecular weight chitosans in RAW264.7 macrophages. *Marine Drugs*. 2015; 13 (10): 6210–25.
21. Azuma K., Osaki T., Minami S., Okamoto Y. Anticancer and anti-inflammatory properties of chitin and chitosan oligosaccharides. *J. Funct. Biomater*. 2015; 6 (1): 33–49.
22. Huang R., Mendis E., Rajapakse N., Kim S.-K. Strong electronic charge as an important factor for anticancer activity of chitooligosaccharides (COS). *Life Sci*. 2006; 78 (20): 2399–408.
23. Xu W., Jiang C., Kong X., Liang Y., Rong M., Liu W. Chitooligosaccharides and N-acetyl-D-glucosamine stimulate peripheral blood mononuclear cell-mediated antitumor immune responses. *Mol. Med. Rep*. 2012; 6 (2): 385–90.
24. Zou P., Yang X., Zhang Y., Du P., Yuan S., Yang D., Wang J. Antitumor effects of orally and intraperitoneally administered chitosan oligosaccharides (COSs) on S180-bearing/residual mouse. *J. Food Sci*. 2016; 81: H3035–42.
25. Srinivasan H., Kanayairam V., Ravichandran R. Chitin and chitosan preparation from shrimp shells *Penaeus monodon* and its human ovarian cancer cell line, PA-1. *Int. J. Biol. Macromol*. 2018; 107 (Pt A): 662–7.
26. Ryan E.J., Daly L.M., Mills K.H.G. Immunomodulators and delivery systems for vaccination by mucosal routes. *Trends Biotechnol*. 2001; 19: 293–304.
27. Zaharoff D.A., Rogers C.J., Hance K.W., Schlom J., Greiner J.W. Chitosan solution enhances both humoral and cell-mediated immune responses to subcutaneous vaccination. *Vaccine*. 2007; 25: 2085–94.
28. Illum L., Jabbal-Gill I., Hinchcliffe M., Fisher A.N., Davis S.S. Chitosan as a novel nasal delivery system for vaccines. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2001; 51: 81–96.
29. Des Rieux A., Fievez V., Garinot M., Schneider Y.J., Preat V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. *J. Control. Release* 2006; 116: 1–27.
30. Higgins L.M., Lambkin I., Donnelly G., Byrne D., Wilson C., Dee J., Smith M., O'Mahony D.J. In vivo phage display to identify m cell-targeting ligands. *Pharm. Res*. 2004; 21: 695–705.
31. Fievez V., Plapied L., Plaideau C., Legendre D., des Rieux A., Pourcelle V., Freichels H., Jerome C., Marchand J., Preat V., et al. In vitro identification of targeting ligands of human m cells by phage display. *Int. J. Pharm*. 2010; 394: 35–42.
32. Jung S.N., Kang S.K., Yeo G.H., Li H.Y., Jiang T., Nah J.W., Bok J.D., Cho C.S., Choi Y.J. Targeted delivery of vaccine to dendritic cells by chitosan nanoparticles conjugated with a targeting peptide ligand selected by phage display technique. *Macromol. Biosci*. 2015; 15: 395–404.
33. Pawar D., Jaganathan K.S. Mucoadhesive glycol chitosan nanoparticles for intranasal delivery of hepatitis B vaccine: enhancement of mucosal and systemic immune response. *Drug Deliv*. 2016; 23: 185–94.
34. Phanse Y., Carrillo-Conde B.R., Ramer-Tait A.E., Roychoudhury R., Pohl N.L., Narasimhan B., Wannemuehler M.J., Bellaire B.H. Functionalization of polyanhydride microparticles with di-mannose influences uptake by and intracellular fate within dendritic cells. *Acta Biomater*. 2013; 9: 8902–9.
35. Zaharoff D.A., Rogers C.J., Hance K.W., Schlom J., Greiner J.W. Chitosan solution enhances both humoral and cell-mediated immune responses to subcutaneous vaccination. *Vaccine*. 2007; 25: 2085–94.
36. Bueter C.L., Lee C.K., Rathinam V.A., Healy G.J., Taron C.H., Specht C.A., Levitz S.M. Chitosan but not chitin activates the inflammasome by a mechanism dependent upon phagocytosis. *J. Biol. Chem*. 2011; 286: 35 447–55.
37. Carroll E.C., Jin L., Mori A., Muñoz-Wolf N., Oleszycka E., Moran H.B.T., Mansouri S., McEntee C.P., Lambe E., Agger E.M., et al. The vaccine adjuvant chitosan promotes cellular immunity via DNA sensor cGAS-STING-dependent induction of type I interferons. *Immunity*. 2016; 44: 597–608.
38. Heffernan M.J., Zaharoff D.A., Fallon J.K., Schlom J., Greiner J.W. In vivo efficacy of a chitosan/IL-12 adjuvant system for protein-based vaccines. *Biomaterials*. 2011; 32: 926–32.
39. Singh B., Maharjan S., Sindurakar P., Cho K.H., Choi Y.J., Cho C.S. Needle-free immunization with chitosan-based systems. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19 (11): 3639.
40. Chiu Y.-H., Chen M.-C., Wan S.-W. Sodium hyaluronate/chitosan composite microneedles as a single-dose intradermal immunization system. *Biomacromolecules*. 2018; 19: 2278–85.
41. Conlon K.C., Miljkovic M.D., Waldmann T.A. Cytokines in the treatment of cancer. *J. Interferon Cytokine Res*. 2019; 39 (1): 6–21.
42. Cardoso A.P., Gonçalves R.M., Antunes J.C., et al. An interferon- γ -delivery system based on chitosan/poly(γ -glutamic acid) polyelectrolyte complexes modulates macrophage-derived stimulation of cancer cell invasion in vitro. *Acta Biomater*. 2015; 23: 157–71.
43. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. The immune system and cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2016; 17 (2): 62–73. (in Russian)
44. Ostrand-Rosenberg S., Fenselau C. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment. *J. Immunol*. 2018; 200 (2): 422–31.
45. Zaharoff D.A., Hance K.W., Rogers C.J., Schlom J., Greiner J.W. Intratumoral immunotherapy of established solid tumors with chitosan/IL-12. *J. Immunother*. 2010; 33 (7): 697–705.
46. Soofiyan S.R., Hallaj-Nezhadi S., Lotfipour F., Hosseini A.M., Baradaran B. Gene therapy based on interleukin-12 loaded chitosan nanoparticles in a mouse model of fibrosarcoma. *Iran. J. Basic Med. Sci*. 2016; 19 (11): 1238–44.
47. Xu S., Olenyuk B.Z., Hallaj-Nezhadi S., Hamm-Alvarez S.F. Targeting receptor-mediated endocytotic pathways with nanoparticles: rationale and advances. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2013; 65 (1): 121–38.
48. Matsumura Y., Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent SMANCS. *Cancer Res*. 1986; 46 (12): 6387–92.
49. Park J., Choi Y., Chang H., Um W., Ryu J.H., Kwon I.C. Alliance with EPR effect: combined strategies to improve the EPR effect in the tumor microenvironment. *Theranostics*. 2019; 9 (26): 8073–90.
50. Saw P.E., Song E.W. Phage display screening of therapeutic peptide for cancer targeting and therapy. *Protein Cell*. 2019; 10 (11): 787–807.
51. Jiang H.L., Kang M.L., Quan J.S., Kang S.G., Akaike T., Yoo H.S., Cho C.S. The potential of mannoseylated chitosan microspheres to target macrophage mannose receptors in an adjuvant-delivery system for intranasal immunization. *Biomaterials*. 2008; 29: 1931–9.
52. Rao W., Wang H., Han J., et al. Chitosan-decorated doxorubicin-encapsulated nanoparticle targets and eliminates tumor reinitiating cancer stem-like cells. *ACS Nano*. 2015; 9 (6): 5725–40.
53. Zubareva A.A., Boyko A.A., Holodenko I.V., Rozov F.N., et al. Chitosan nanoparticles targeting tumor-associated ganglioside gd2. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2016; 42 (5): 588–602. (in Russian)
54. Arca H.Ç., Günbeyaz M., Senel S. Chitosan-based systems for the delivery of vaccine antigens. *Expert Rev. Vaccines*. 2009; 8: 937–53.

Сведения об авторах

Горшенин Денис Сергеевич – аспирант ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация; e-mail: dgorshenin63@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1926-6090>

Жернов Юрий Владимирович – д.м.н., доц., заведующий лабораторией врожденного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация; e-mail: y.zhernov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-5527>

Кривцов Георгий Георгиевич – к.х.н., старший научный сотрудник ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация; e-mail: chitosan2005@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-9233-7289>

Хайтов Муса Рахимович – член-корреспондент РАН, д.м.н., проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Authors' information

Denis S. Gorshenin – Postgraduate Student, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: dgorshenin63@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-19266090>

Yury V. Zhernov – MD, Associate Prof., Head of the Laboratory of Innate Immunity, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: y.zhernov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-5527>

Georgiy G. Krivtsov – PhD, Senior Researcher of the I.I. Mechnikov RIVS, MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: chitosan2005@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-9233-7289>

Musa R. Khaitov – Corresponding Member of RAS, MD, Prof., Director of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>