

**АНТИТЕЛА К АНТИГЕНУ AGAL КАК ПРЕДИКТОРЫ
НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Писарев В. М.^{1,2},

Тарлычева А. А.¹,

Петрова М. В.^{1,3},

Бовин Н. В.⁴,

Обухова П. С.^{4,5},

Шилова Н. В.^{4,5}

¹ ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) Министерства образования и науки Российской Федерации, Россия, Москва

² ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии (ЦНИИЭ) Роспотребнадзора, Россия, Москва

³ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Россия, Москва

⁴ ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина им. Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН), Россия, Москва

⁵ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации, Россия, Москва

**ANTI-ALPHA-GAL ANTIBODIES TO PREDICT NOSOCOMIAL
PNEUMONIA**

Pisarev V. M. ^{a, b},

Tarlycheva A. A. ^a,

Petrova M. V. ^{a, c},

Bovin N. V. ^d,

Obukhova P. S. ^{d, e},

Shilova N. V. ^{d, e}

^a Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation of the Ministry of Education and Science, Russian Federation, Moscow

^b Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federation, Moscow

^c People's Friendship University, Russian Federation, Moscow

^d Federal State Budgetary Institution of Science State Scientific Center Institute of Bioorganic Chemistry named after Academicians M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov, Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Moscow

^e National Medical Research Center of obstetrics, gynecology and perinatology named after academician V.I. Kulakov, Russian Federation, Moscow

Резюме

У человека, в отличие от большинства других млекопитающих, в результате мутаций гена *GGTA1* утрачена способность к экспрессии гена альфа-1,3-галактозилтрансферазы ($\alpha 1,3GT$). Это предопределило неспособность клеток человека синтезировать Gal $\alpha 1-3Gal\beta 1-4GlcNAc$ -терминированные гликаны ($\square Gal$), присутствующие также в составе бактериальных и вирусных гликополимеров. Последние не только высоко иммуногенны для человека, но и вызывают незамедлительную иммунную реакцию, благодаря преобладающим антителам к ним и локальной активации комплемента с последующим иммуноадаъювантным эффектом. Такие свойства антител против $\square Gal$ проявляются в острых реакциях отторжения при ксенотрансплантации, а также используются для повышения иммуногенности вакцин против опухолей и при разработке способов регенерации клеток нервной системы. Наличие преобладающих антител к $\square Gal$ в организме человека нередко связывают с защитой от бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний. Однако, помимо опосредования иммунных реакций, эти антитела способны блокировать активацию альтернативного пути комплемента, снижая бактерицидную активность крови и способствуя развитию антитело-зависимого усиления инфекции. Известно, что блокирование антител против αGal увеличивает бактерицидную активность крови против некоторых грам-отрицательных бактерий. Мы предположили, что такое свойство антител к αGal может быть использовано с прогностической целью. *Материалы и методы.* В пилотном исследовании на пациентах с последствиями тяжелых повреждений головного мозга ($n=70$) без клинических признаков пневмонии в образцах плазмы, взятых в день госпитализации, определяли содержание антител против αGal , используя 96-луночные платы с сорбированным антигеном αGal . *Результаты и обсуждение.* Наличие у пациентов высокого уровня анти- αGal значимо прогнозировало высокий риск развития нозокомиальной (внутрибольничной)

пневмонии. Полученные результаты впервые продемонстрировали высокий потенциал количественного определения антител против α Gal для ранней стратификации пациентов по риску развития нозокомиальной пневмонии с целью персонализации лечения, а также обосновали целесообразность проведения трансляционных исследований по блокаде α Gal антител.

Ключевые слова: α Gal антиген, α Gal антитела, нозокомиальная пневмония, предикторы, персонализированная медицина, биомаркеры.

Abstract

Unlike most other mammals, humans have lost the ability to express alpha-1,3-galactosyltransferase (α 1,3GT) due to mutations in the GGTA1 gene thereby underlying inability of human cells to synthesize Gala1-3Galb1-4GlcNAc-terminated glycans (α Gal), also present in bacterial and viral glycopolymers. The latter are not only highly immunogenic to humans, but also cause an immediate immune response due to pre-existing antibodies to them resulting in local complement hyperactivation followed by an immunoadjuvant effect. Such properties of antibodies against α Gal are manifested in hyperacute rejection reactions during xenotransplantation, and are also used to increase the immunogenicity of vaccines against tumors and to develop methods for regenerating nervous system cells. The presence of pre-existing anti- α Gal antibodies in human body is commonly associated with protection against bacterial and viral infectious diseases. However, in addition to mediating immune responses, these antibodies have been shown to block activation of the alternative complement pathway, reducing blood bactericidal activity and contributing to development of antibody-dependent enhancement of infection. It is known that blocking activity of anti- α Gal antibodies increases blood bactericidal activity against some Gram-negative bacteria. We assumed that this pattern of anti- α Gal antibodies could be used for prognostic purposes. *Materials and methods.* In a pilot study with patients showing sequelae of severe brain damage (n=70) without clinical signs of pneumonia, plasma samples collected on the day of hospitalization were used to quantitate anti- α Gal antibodies using 96-well plates covered with α Gal antigen. *Results and discussion.* The presence of high anti- α Gal antibody levels in patients significantly predicted a high risk of nosocomial (hospital-acquired) pneumonia. For the first time, the presented results demonstrate the high potential for quantification of anti- α Gal antibodies for early stratification of patients at risk of developing nosocomial

pneumonia in order to personalize treatment, and also warrant the feasibility of translational studies assessing α Gal antibody blockade potential.

Keywords: alpha-Gal, anti-alpha-Gal-antibodies, hospital-acquired pneumonia, personalized medicine, prediction, biomarkers.

1 Введение

В эпоху олигоцена, около 30 миллионов лет назад, произошли эволюционные процессы, разделившие отряд приматов с выделением ветви, в которую вошли узконосые приматы Старого света включая предков человекообразных обезьян - гоминоидов. Геном представителей этой ветви, в отличие от других млекопитающих, претерпел серии мутаций гена *GGTA1*, кодирующего фермент альфа-1,3-галактозилтрансферазу ($\alpha 1,3GT$), что привело к неспособности синтезировать гликаны с $Gal\alpha 1-3Gal\beta 1-4GlcNAc$ терминацией ($\square Gal$), широко распространённый в составе гликополимеров млекопитающих, бактерий и вирусов [1]. В результате, для человека и обезьян Старого света антигены, содержащие α -Gal, приобрели высокоиммуногенный характер вследствие отсутствия иммунологической толерантности к этому эпитопу. Антитела классов IgG и IgM (продукт В1-лимфоцитов), распознающие остатки $\square Gal$, широко и постоянно представлены в сыворотке человека [9]. Считается, что в первую очередь они синтезируются в ответ на стимуляцию микробиотой кишечника, экспрессирующей распространённые среди грам-положительных и грам-отрицательных бактерий гены $\alpha 1,3GT$ [8].

Анти- αGal участвуют в острых реакциях отторжения ксенотрансплантатов [13], что послужило основой для разработки иммуногенных противоопухолевых вакцин с αGal -экспрессирующими опухолевыми клетками. Такие клеточные вакцины, будучи трансфицированы геном *GGTA1*, индуцируют воспалительный ответ, усиливающий иммуногенность опухоли. Клинические испытания при раке предстательной железы и поджелудочной железы подтвердили безопасность, иммуногенность и противоопухолевую активность вакцин [7,12]. Механизм их повышенной иммуногенности связывают с активацией провоспалительных факторов, в т.ч. с активностью хемокинов, в результате локальной активации комплемента в месте вакцинации при взаимодействии αGal -экспрессирующих вакцин с преобладающими αGal антителами.

30 Немногочисленные, но убедительные исследования указывают на
31 высокий потенциал вклада иммунных реакций, обусловленных различными
32 классами α Gal-специфических антител, в контроль инфекционных
33 заболеваний, в список которых, помимо малярии, туберкулеза, лейшманиоза,
34 входят заболевания вызванные вирусами, экспрессирующими на своей
35 поверхности эпитопы α Gal – ретровирус С-типа, вирусы синдбиса,
36 везикулярного стоматита, ВИЧ, кори, лимфоцитарного хориоменингита,
37 парамиксовирусы, SARS-CoV-2, а также бактериями – *S. pneumonia*, *N.*
38 *meningitis* [2,5]. Считается, что потеря функционирования гена *GGTA1* в
39 процессе эволюции гоминид и человека обеспечила дополнительные
40 преимущества в борьбе с инфекционными угрозами, тем более - в условиях
41 повышенной необходимости миграции вследствие меняющегося климата.
42 Использование нокаутной модели (*GGTA1*^{-/-}) выявило новый механизм такого
43 преимущества: показано, что существенный вклад в устойчивость *GGTA1*^{-/-}
44 мышей к экспериментальному сепсису вносит повышенная способность
45 антител нокаутных мышей взаимодействовать с Fc рецепторами
46 фагоцитирующих клеток и усиливать рекрутирование нейтрофилов в зону
47 воспаления [15].

48 Тем не менее, человек остается более уязвимым к сепсису чем *GGTA1*-
49 положительные приматы, что предположительно, связано с последствиями
50 взаимодействия α Gal антител с эпитопами некоторых бактерий человека. В
51 лаборатории Uri Galili была обнаружена способность антител человека к α Gal
52 блокировать активацию альтернативного пути комплемента при
53 взаимодействии с липополисахаридом грам-отрицательных бактерий [6]. При
54 связывании тех же антител с капсульным полисахаридом других штаммов
55 наблюдали усиление комплемент-зависимого лизиса бактерии.
56 Предполагается, что чувствительность к лизису зависит от участка связывания
57 антител с эпитопом на бактерии. Интересно, что такая способность была
58 подтверждена в отношении α Gal IgA (но не IgG) антител, блокирующих

59 КОМПЛЕМЕНТ-ЗАВИСИМЫЙ ЛИЗИС ПРИ СВЯЗЫВАНИИ С ФИМБРИЯМИ ВОЗБУДИТЕЛЯ
60 МЕНИНГИТА *N. meningitidis* [5]. Отсутствие способности связывать комплемент
61 оказалась выраженной у значительной (до 30%) части репертуара антител,
62 распознающих гликаны бактерий и человека [14]. Блокада α Gal-антител
63 растворимым Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc гликополимером приводила к защите
64 GGTA1-нокаутированных мышей при заражении грам-отрицательными
65 бактериями, увеличивая бактерицидную активность крови против *E. coli*, *K.*
66 *pneumonia* и *P. aeruginosa*[10].

67 Таким образом, антитела против α Gal, подобно двуликому Янусу,
68 регулируют систему инфекционной защиты, балансируя ее.

69 Мы предположили, что такое свойство антител к α Gal может быть
70 использовано с прогностической целью, ожидая, что избыток блокирующих
71 антител, способных ингибировать антибактериальную активность (в том
72 числе - комплемент-зависимую бактерицидность) крови, способствует
73 развитию инфекции, в первую очередь у пациентов с высоким риском
74 развития инфекционных осложнений.

75 2 Материалы и методы

76 Для проверки предположения. на клинической базе Федерального
77 научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР)
78 было проведено обсервационное выборочное исследование (решение
79 этического комитета ФНКЦ РР, протокол № 2.2.18 от 20.12.2018), в которое
80 включили 70 пациентов с отдаленными последствиями тяжелых повреждений
81 головного мозга (инсульты), госпитализированных без признаков пневмонии,
82 давших информированное согласие на участие в исследованиях. Все пациенты
83 поступили из других лечебных учреждений и находились в продленном или
84 хроническом критических состояниях, требующих применения методов
85 интенсивного лечения. Выбор таких пациентов для исследования был
86 обусловлен высоким риском развития у них тяжелой нозокомиальной

87 пневмонии (НП, вызываемой антибиотикорезистентными бактериями), а
88 впоследствии – сепсиса. По результатам госпитализации, из 70 пациентов 29
89 (40%) в период с 5 по 28 дни госпитализации заболели НП.
90 Преимущественными возбудителями были грам-отрицательные бактерии,
91 среди которых наиболее часто выявляли *K. pneumoniae*. Группы заболевших и
92 устойчивых к НП были сопоставимы по полу и возрасту. Забор венозной крови
93 осуществляли в первые сутки после поступления в отделение. Полученная
94 плазма крови до анализа хранилась при температуре -80 °С. Определение
95 концентрации исследуемых показателей проводили методом ИФА с
96 использованием трисахарида Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc, конъюгированного с
97 полиакриламидом (РАА). В качестве вторичных антител использовали IgG
98 козы против Ig(G+M+A) человека, конъюгированные с пероксидазой
99 (SouthernBiotech, USA). Результаты измерений выражали в относительных
100 единицах, рассчитанных после вычитания значений, полученных после
101 инкубации образцов плазмы только с РАА (фон), путем деления на значения
102 положительного контроля. Положительным контролем служил коммерческий
103 комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), представляющий собой
104 нормальный иммуноглобулин человека (IgG+IgA+IgM). Измерения
105 проводили в трёх разведениях образца (в 40, 80 и 160 раз), по два повтора в
106 каждом. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью
107 программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), Microsoft
108 Excel (Microsoft, USA), SigmaPlot, версия 15 (Systat, USA). Результаты
109 представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения, либо
110 медианы и межквартильного интервала. В случаях, когда распределение
111 переменных отличалось от нормального, сравнение показателей между двумя
112 группами проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, точного
113 теста Фишера и ANOVA (Kruskal-Wallis One Way, метод Dunn). При расчетах
114 относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) указывали 95%

115 доверительные интервалы (ДИ). Уровень статистической значимости считали
116 достоверным при $p < 0,05$.

117 **3 Результаты**

118 Результаты показали, что определение содержания антител против α Gal
119 в день госпитализации, т.е. за 5-28 дней до появления первых клинических
120 признаков НП, является кандидатным биомаркером риска развития
121 заболевания (Рис. 1А).

122 А. Значения относительного содержания α Gal-антител в плазме крови
123 (медианы, квартили Q1; Q3, а также минимальные и максимальные значения).
124 Желтые столбцы - относительное содержание антител к α Gal у пациентов,
125 предрасположенных к развитию поздней внутрибольничной пневмонии).
126 Зеленые столбцы - относительное содержание антител к α Gal у пациентов,
127 резистентных к развитию внутрибольничной пневмонии. Значимость
128 различий: ANOVA-Kruskal-Wallis One Way.

129 Б. Результаты оценки информативности определения относительного
130 уровня антител среди пациентов с высоким (превышающим контрольные
131 значения используемого стандарта, принятого за единицу, красные столбцы)
132 и низким содержанием α Gal антител (отношение значений оптической
133 плотности анти- α Gal к контрольному стандарту менее 1, синие столбцы).
134 Пациенты, заболевшие НП и устойчивые к НП в период нахождения в клинике
135 в течение 4-недельного срока наблюдения обозначены как “Пневмония” и
136 “Нет пневмонии”, соответственно. Значимость различий: метод Фишера.

137 На рис. 1А видно, что для пациентов, которые оказались устойчивыми к
138 развитию НП, был характерен низкий уровень антител (зеленые столбцы),
139 тогда как высокий уровень антител против α Gal в первые сутки
140 госпитализации наблюдали у пациентов, у которых впоследствии (в течение
141 5-28 дней от поступления в клинику) диагностировали НП (желтые столбцы).

142 Доля пациентов с пневмонией была значимо выше среди пациентов с высоким
143 уровнем α Gal (Рисунок 1Б). Значения ОР при высоком уровне антител против
144 α Gal составили 3.542 (95% ДИ: 2.092-5.996), а ОШ – 21.9 (95% ДИ: 4.48 to
145 71.93).

146 По-видимому, высокий уровень антител против α Gal способствует
147 выраженной блокаде бактерицидного ответа пациента на грам-отрицательные
148 возбудители НП.

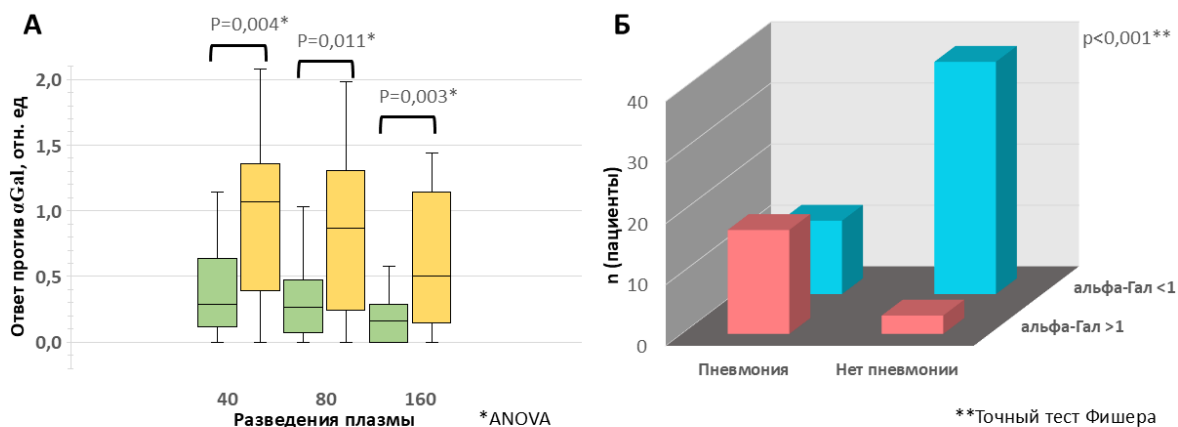
149 **4 Обсуждение**

150 Представленные результаты впервые выявили высокий клинический
151 потенциал применения количественного определения содержания антител
152 против α Gal для уточнения прогноза развития НП для последующей
153 стратификации пациентов по риску ее развития с целью ранней
154 персонализации профилактических и лечебных мероприятий. Своевременное
155 проведение таких мероприятий может иметь особое значение при
156 ишемическом инсульте, при котором довольно часто (до 22%) развивается
157 инсульт-ассоциированная пневмония с высокой летальностью, достигающей в
158 некоторых когортах пациентов до 42% [4]. Предлагаемое в качестве
159 предиктора НП определение в крови антител против α Gal дополнит
160 разрабатываемые клинические предикторы жизнеугрожающих состояний в
161 группах высокого риска (ишемический инсульт, длительная госпитализация)
162 [3,11].

163 Разработка ранних, клинически доступных предикторов НП на основе
164 антител против α Gal смогла бы помочь осуществлению персонализированных
165 подходов к профилактической антибактериальной терапии, что в конечном
166 итоге внесло бы вклад в снижение частоты возникновения жизнеугрожающей
167 НП в группах высокого риска и обеспечило бы снижение смертности.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Антитела против α Gal в прогнозе нозокомиальной пневмонии.
Figure 1. Opisanie Anti- α Gal antibodies for predicting nosocomial pneumonia



А. Значения относительного содержания α Gal-антител в плазме крови (медианы, квартили Q1; Q3, а также минимальные и максимальные значения). Желтые столбцы - относительное содержание антител к α Gal у пациентов, предрасположенных к развитию поздней внутрибольничной пневмонии). Зеленые столбцы - относительное содержание антител к α Gal у пациентов, резистентных к развитию внутрибольничной пневмонии. Значимость различий: ANOVA-Kruskal-Wallis One Way.

Б. Результаты оценки информативности определения относительного уровня антител среди пациентов с высоким (превышающим контрольные значения используемого стандарта, принятого за единицу, красные столбцы) и низким содержанием α Gal антител (отношение значений оптической плотности анти- α Gal к контрольному стандарту менее 1, синие столбцы).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Писарев Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии имени В.А.Неговского

адрес: 107031 Москва Петровка 25, строение 2

телефон: +7 (910) 457-19-58

e-mail: vpisarev@gmail.com

Pisarev Vladimir Mitrofanovich, MD, PhD, Doc.Med.Sci., Professor, Laboratory of Critical Care Molecular Mechanisms, Head, V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation

Address: 107031 Moscow, 25 Petrovka, Bldg 2

Telephone: +7 (910) 457-19-58

e-mail: vpisarev@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Тарлычева Анастасия Александровна, научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии имени В.А.Неговского ФНКЦ РР

e-mail: atarlycheva@yandex.ru

Tarlycheva Anastasiya Aleksandrovna,

Scientist, laboratory of molecular mechanisms of critical illness, V.A.Negovsky Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology

e-mail: atarlycheva@yandex.ru

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, Заместитель директора по научно-клинической деятельности

Заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института Российского университета дружбы народов

e-mail: mail@petrovamv.ru

Petrova Marina Vladimirovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Activities

Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University

e-mail: mail@petrovamv.ru

Бовин Николай Владимирович, Профессор, Доктор наук. Заведующий отделом (Отдел химической биологии гликанов и липидов), Заведующий лабораторией (Лаборатория углеводов), Главный научный сотрудник (Лаборатория углеводов)

Orcid: 0000-0001-8669-4477

AuthorID: 42977

e-mail: professorbovin@yandex.ru

Bovin Nikolay Vladimirovich, Professor, Doctor of Science. Head of department (Department of Chemical Biology of Glycans and Lipids), Head of Laboratory (Laboratory of Carbohydrates), Principal research fellow (Laboratory of Carbohydrates)

Orcid: 0000-0001-8669-4477

AuthorID: 42977

e-mail: professorbovin@yandex.ru

Обухова Полина Сергеевна, Кандидат наук. Научный сотрудник
(Лаборатория углеводов)

[ORCID ID 0000-0002-9829-673X](#),

AuthorID 140053

e-mail: anruma@yandex.ru

Obukhova Polina Sergeyevna, Doctor of Philosophy. Research fellow (Laboratory
of Carbohydrates)

[ORCID ID 0000-0002-9829-673X](#),

AuthorID 140053

e-mail: anruma@yandex.ru

Шилова Надежда Владимировна, Кандидат наук. Старший научный
сотрудник (Лаборатория углеводов), Доцент (Отдел «Аспирантура»)

0000-0001-6003-071X

SPIN-код: 3161-2539

AuthorID: 186258

e-mail: pumatnv@gmail.com,

Shilova Nadezhda Vladimirovna, Doctor of Philosophy. Senior research fellow
(Laboratory of Carbohydrates), Associate Professor (Department of Postgraduate
Studies)

SPIN-код: 3161-2539

AuthorID: 186258

e-mail: pumatnv@gmail.com,

Блок 3. Метаданные статьи

АНТИТЕЛА К АНТИГЕНУ AGAL КАК ПРЕДИКТОРЫ
НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

ANTI-ALPHA-GAL ANTIBODIES TO PREDICT NOSOCOMIAL
PNEUMONIA

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РУССКОЕ

ANGLIYSKOE

Ключевые слова: α Gal антиген, α Gal антитела, нозокомиальная пневмония, предикторы, персонализированная медицина, биомаркеры.

Keywords: alpha-Gal, anti-alpha-Gal-antibodies, hospital-acquired pneumonia, personalized medicine, prediction, biomarkers.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 7,

количество таблиц – 0,

количество рисунков – 1.

19.02.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1.	Galili U., Rachmilewitz E.A., Peleg A., Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity. J Exp Med., 1984, vol. 160, no. 5, pp. 1519-1531.	-	10.1084/jem.160.5.1519
2.	Bernth Jensen J.M., Skeldal S., Petersen M.S., Møller B.K., Hoffmann S., Jensenius J.C., Skov Sørensen U. B., Thiel S. The human natural anti- α Gal antibody targets common pathogens by broad-spectrum polyreactivity. Immunology, 2021, vol. 162, no. 4, pp.434-451.	-	10.1111/imm.13297.
3.	Fetlam D.L., Chumachenko A.G., Vyazmina M.D., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Pisarev V.M. Prognostic	-	10.15360/1813-9779-2024-2-14-28.

	markers of acute suppurative lung disease. General Reanimatology., 2024, vol. 20, no. 2, pp.14–28.		
4.	Gerasimova M.A. Contribution of pneumonia in maintaining a high mortality from stroke and their consequences (Literature Review). Ekologiya cheloveka (Human Ecology), 2020, vol. 2, pp. 51-57	-	10.33396/1728-0869-2020-2-51-57
5.	Hamadeh R.M., Estabrook M.M., Zhou P., Jarvis G.A., Griffiss J.M. Anti-Gal binds to pili of Neisseria meningitidis: the immunoglobulin A isotype blocks complement-mediated killing. Infect Immun., 1995, vol. 63, no. 12, pp. 4900-6.	-	10.1128/iai.63.12.4900-4906.
6.	Hamadeh, R.M., Jarvis, G.A., Galili, U., Mandrell R.E., Zhou P., Griffiss J.M. Human natural anti-Gal IgG regulates alternative complement pathway activation on bacterial surfaces. The Journal of clinical investigation, 1992, vol., 89, no. 4, pp. 1223-1235	-	10.1172/JCI115706.

7.	Hemstreet G.P. 3rd, Rossi G.R., Pisarev V.M., Enke C.A., Helfner L., Hauke R.J., Tennant L., Ramsey W.J., Vahanian N.N., Link C.J. Cellular immunotherapy study of prostate cancer patients and resulting IgG responses to peptide epitopes predicted from prostate tumor-associated autoantigens. <i>Journal of Immunotherapy</i> , 2013, vol. 36, no. 1, pp. 57-65	-	10.1097/CJI.0b013e3182780abc.
8.	Montassier E., Al-Ghalith G.A., Mathé C., Le Bastard Q., Douillard V., Garnier A., Guimon R., Raimondeau B., Touchefeu Y., Duchalais E., Vince N., Limou S., Gourraud P.A., Laplaud D.A., Nicot A.B., Soullillou J.P., Berthelot L. Distribution of bacterial $\alpha 1$, 3-galactosyltransferase genes in the human gut microbiome. <i>Frontiers in immunology</i> , 2020, vol. 10, pp. 3000.	-	10.3389/fimmu.2019.03000
9.	Obukhova P., Rieben R., Bovin N.V. (2007). Normal human serum contains high levels of anti-Gal $\alpha 1$ -	-	10.1111/j.1399-3089.2007.00436.x

	4GlcNAc antibodies. Xenotransplantation, 2007, vol. 14, no. 6, pp. 627-635.		
10.	Olivera-Ardid S., Bello-Gil D., Perez-Cruz M., Costa C., Camoez M., Dominguez M.A., Ferrero-Alves Y., Vaquero J.M., Khasbiullina N., Shilova N.V., Bovin N.V., Mañez R. Removal of natural anti- α Gal antibodies elicits protective immunity against Gram-negative bacterial infections. Front Immunol, 2023, vol. 14:1232924.	-	10.3389/fimmu.2023.1232924.
11.	Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Kalov A.R., Ilyichev A.V., Zakharchenko V.E., Petrova M.V. Informativeness of Immunological Predictors of Prolonged and Chronic Critical Illness Outcome is Limited by Patient's Genotype. General Reanimatology, 2025, vol. 21, no. 6, pp. 22-34.	-	10.15360/1813-9779-2025-6-2599
12.	Rossi G.R., Mautino M.R., Awwad D.Z., Husske K., Lejukole H., Koenigsfeld M., Ramsey W.J., Vahanian	-	10.1097/CJI.0b013e31817d2f45.

	N., Link C.J. Allogeneic melanoma vaccine expressing alphaGal epitopes induces antitumor immunity to autologous antigens in mice without signs of toxicity. J Immunother, 2008, vol. 31, no. 6, pp.545-54.		
13.	Senage T., Paul A., Le Tourneau T., Fellah-Hebia I., Vadori M., Bashir S., Galiñanes M., Bottio T., Gerosa G., Evangelista A., Badano L.P., Nassi A., Costa C., Cesare G., Manji R.A., Cueff de Monchy C., Piriou N., Capoulade R., Serfaty J.M., Guimbretière G., Dantan E., Ruiz-Majoral A., Coste du Fou G., Leviatan Ben-Arye S., Govani L., Yehuda S., Bachar Abramovitch S., Amon R., Reuven E.M., Atiya-Nasagi Y., Yu H., Iop L., Casós K., Kuguel S.G., Blasco-Lucas A., Permanyer E., Sbraga F., Llatjós R., Moreno-Gonzalez G., Sánchez-Martínez M., Breimer M.E., Holgersson J., Teneberg S., Pascual-Gilabert M., Nonell-Canals A., Takeuchi Y., Chen X., Mañez R., Roussel J.C., Soullillou J.P., Cozzi E., Padler-	-	10.1038/s41591-022-01682-w.

	Karavani V. (2022). The role of antibody responses against glycans in bioprosthetic heart valve calcification and deterioration. <i>Nature medicine</i> , 2022, vol. 28, no. 2, pp. 283-294		
14.	Shilova N., Nokel A., Lipatnikov A., Khasbiullina N., Knirel Y., Baidakova L., Tuzikov A., Khaidukov S., Obukhova P., Henry S., Shoibonov B., Salimov E., Rieben R., Bovin N. Some Human Anti-Glycan Antibodies Lack the Ability to Activate the Complement System. <i>Antibodies</i> , 2024, vol. 13, no. 4, 105	-	10.3390/antib13040105.
15.	Singh S., Thompson J.A., Yilmaz B., Li H., Weis S., Sobral D., Truglio M., Aires da Silva F., Aguiar S., Carlos A.R., Rebelo S., Cardoso S., Gjini E., Nuñez G., Soares M.P. (2021). Loss of α Gal during primate evolution enhanced antibody-effector function and resistance to bacterial sepsis. <i>Cell host & microbe</i> , 2021, vol. 29, no. 3, pp. 347-361	-	10.1016/j.chom.2020.12.017

**КРАТКОЕ НАЗВАНИЕ
RUNNING HEAD**

10.15789/2220-7619-AAG-18151

Russian Journal of Infection and Immunity

**ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)**