

УДК 577.29,577.114

МУЦИНЫ: ПРОГРЕСС В ПОНИМАНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ И УЧАСТИЯ В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР)

© 2025 г. Н. Г. Балабушевич^{1,*}

¹Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

*e-mail: nbalab2008@gmail.com

Поступила в редакцию 03.01.2025 г.

После доработки 28.02.2025 г.

Принята к публикации 03.03.2025 г.

Обзор посвящен обобщению основных положений строения, регулирования образования, физиологических функции и участия в патологических процессах основного компонента всех слизистых высокомолекулярного гликопротеина муцина. Рассмотрены примеры биомедицинского применения муцинов из различных источников, в том числе генно-инженерного, и перспективы их использования для диагностики и создания новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: слизистая, секретируемые муцины, мембраносвязанные муцины, состав, строение, свойства, диагностика, доставка, онкология

DOI: 10.7868/S3034574X25040011

Муцины — это главные компоненты слизистых поверхностей, эволюционно возникшие у многоклеточных организмов для защиты клеток и тканей от повреждающих воздействий окружающей среды [1–3]. У множества биологических видов — от морских губок до млекопитающих — муцины создают влажное покрытие эпителиальных поверхностей и выстилают органы чувств, дыхания, пищеварения, мочеполовой системы млекопитающих, а у некоторых амфибий покрывают кожу. Ранее основными функциями муцинов считали защиту от внешних воздействий, увлажнение и барьерно-избирательные свойства [4–11], но в последние годы активно развиваются направления, подтверждающие их более сложную роль в передаче сигналов, патологии различных заболеваний (табл. 1) [12–15].

С развитием новых технологий, в том числе рекомбинантных, использование муцинов, их фрагментов или производных становится востребованным для биомедицинских целей, в том числе в качестве биосовместимых носителей или активных компонентов лекарственных средств [16, 17].

Предлагаемый обзор обобщает основные сведения о строении и биосинтезе муцина, его функции в составе слизистых оболочек, изменений при патологических процессах, в том числе онколо-

гических заболеваниях, а также рассматривает перспективы использования различных муцинов для диагностики и создания лекарственных препаратов.

СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ

Слизистая оболочка (*tunica mucosa*, лат.), часто просто слизистая — внутренняя оболочка полых органов, сообщающихся со внешней средой. Слизистая оболочка выстилает внутренние поверхности органов дыхания, мочевой, половой и пищеварительной систем, глазных век и слуховых проходов, а ее суммарная площадь огромна и многократно превышает поверхность кожи [1–3]. Основная функция такого типа ткани — защитная и барьерная [4–11]. Например, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) слизистая облегчает продвижение пищевого комка и защищает эпителий от повреждающих воздействий, создаваемых собственными перистальтическими движениями, изменениями pH и протеолитическими ферментами, а компоненты слизистой оболочки, секретируемые на поверхность глаза, облегчают передвижение глазных век [18]. Слизистые оболочки обеспечивают газообмен, абсорбцию нутриентов, воды и пространственный высокоадгезивный барьер

Таблица 1. Основные свойства муцинов с ссылками на значимые публикации

Свойства	Описание	Ссылка
Увлажняющие	Гели муцина удерживают воду на поверхности эпителиальных клеток и защищают слизистые оболочки от обезвоживания. Увлажняющие свойства муцинов тесно связаны с реологическими, трибологическими и барьерными свойствами	[4, 5]
Реологические	Реологические свойства гелей муцина зависят от его концентрации, состава олигосахаридов, pH и концентрации ионов Ca^{2+} . Регулирование реологических свойств происходит <i>in vivo</i> , что влияет на скорость удаления слизи и ее барьерные свойства	[6–8]
Смазывающие	Высокая смазывающая способность муцина зависит от его структуры и заряда, влияющих на образование гидратных оболочек на поверхностях. Смазывание поверхностей муцинами сравнимо с лучшими синтетическими смазочными материалами	[9]
Барьерные	Муцины в составе слизи являются барьером для молекул, частиц и патогенов определенного размера и строения, связывают частицы и молекулы, несущие положительные заряды, тиоловые группы, гидрофобные фрагменты и углевод-связывающие домены, образуют стабильные противообрастающие покрытия	[10, 11]
Биологически активные	Муцины биоактивны по отношению к микробам и клеткам млекопитающих. Муцины могут напрямую действовать как лиганды для рецепторов клеточной поверхности или захватывать биологически активные молекулы	[12–15]

для многих патогенов, а также лекарств [10, 19]. Чужеродные объекты не преодолевают эпителий, а обволакиваются муцинами или удерживаются не ковалентно, например, за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий. Например, вместо достижения ожидаемого терапевтического эффекта, молекулы лекарства или наночастицы часто просто выводятся из организма в результате обновления слизистой, происходящего от нескольких минут до часов. Слизистая принимает участие в гомеостазе, в том числе в регулировании водного, солевого баланса, а также буферного барьера, нивелируя колебания pH [18]. В зависимости от расположения в организме и физиологического состояния, незначительные изменения pH, содержания солей и увлажнения оказывают эффект на реологию и свойства слизистых [20–22].

Понимание организации структуры слизистой и ее функционирования на молекулярном уровне необходимо при исследовании физиологических и патологических состояний, например, при муковисцидозе, постменопаузе [23–25], онкологических заболеваниях [26, 27], а также для стратегии разработки новых мукозальных лекарственных средств, то есть средств, обеспечивающих эффективную доставку через слизистые оболочки [28–31].

Слизистая состоит из муцинов, белков, ДНК, низкомолекулярных веществ и ионов, разрушенных элементов клеток и воды [1, 22]. Последней

больше всего по массе, поэтому вся система представляет собой гидрогель. Регулирование состава и физиологического функционирования слизистой – комплексный процесс, который в большей степени зависит от каждого отдельного компонента, что проявляется в норме и при патологии [22, 32, 33]. Слизь – это не гомогенная жидкость, а пример наноструктурированной гетерогенной среды с комплексными свойствами, основой архитектуры которой является муцин [28]. Слизь ведет себя как неньютоновская жидкость с варьирующими свойствами от вязкой жидкости до эластичного твердого тела [10]. Сетчатая структура слизистой обусловлена переплетениями гликопротеинов и других компонентов с помощью преимущественно нековалентных связей. Комочек слизи, помещенный в воду или солевой буфер, в начале набухает, но в конце концов полностью растворяется, тогда как гель из поперечно сшитого полимера никогда не перейдет в раствор. Сшитый полимер обычно необратимо рвется в ответ на чрезмерное напряжение сдвига, в то время как слизистая восстанавливается быстро и обратимо в пределах секунд [22]. Например, быстрое восстановление слизи предотвращает сползание секрета в альвеолы в результате кашля и силы тяжести [34].

Муцины – функциональные компоненты слизистой ткани человека и животных, отвечающие за их влажную гелеподобную поверхность, когезию и антиадгезивные свойства [35]. Хотя выделение

и использование основных компонентов слизистых известно с античных времен, термин “муцин” (mucin) появился в 1835 г. в работах Николя де Соссюра (Швейцария). Позднее было высказано предположение, что муцины совмещают в себе свойства белков и углеводов, то есть относятся к гликопротеинам. Описанные на настоящий момент гликопротеины слизистых делятся на секретируемые (свободные) и мембраносвязанные формы, первые из которых появились на ранних этапах эволюции многоклеточных животных, в то время как вторые характерны для позвоночных [26]. Переплетаясь друг с другом в протяженные сети из гомологичных олигомерных структур, секретируемые гликопротеины слизистых образуют гидрогелевый слой слизи, который ограничивает воздействие комменсальных бактерий, подавляет воспалительные реакции, защищает эпителиальный слой от неблагоприятных воздействий, например, токсинов, активных форм кислорода или протеолитических ферментов. Мембраносвязанные муцины представляют собой мономеры или димеры заякорены на апикальной мембране эпителиальных клеток слизистой оболочки и содержат большие внеклеточные домены, которые образуют жесткие удлиненные структуры. Именно мембраносвязанные муцины обеспечивают барьер, ограничивающий доступ микроорганизмов и больших молекул к поверхности эпителиальных клеток. Два типа муцинов в ЖКТ, органах дыхания и цервикальном канале создают две плоскости: слой, закрепленный в мембране и свободный, скользящий слой просвета [1, 32, 34, 36]. Слизистая находится в активном движении (перистальтика, глотание, моргание, др.), а скользящая поверхность, состоящая из слоя пониженной вязкости, формируется между заякоренными муцинами и свободной фракцией.

Следует заметить, что строение слизистых оболочек органов различается [37]. Конъюнктив глаза состоит из многослойного столбчатого эпителия и слезной пленки из слоя муцина гликокаликса эпителиальных клеток роговицы и слоя секретируемого муцина. Слизистая оболочка бронхов включает многорядный мерцательный эпителий, слой заякоренных в мембране микроресничек муцинов низкой вязкости с размером пор 6–40 нм и гелевого слоя муцинов высокой вязкости с размером пор 200 нм. В ЖКТ микроворсинки апикальной поверхности энтероцитов покрыты прочно закрепленным гликопротеином — гликокаликсом, верху которого располагается свободный слой муцина,двигающийся при внешнем воздействии. Во влагалище сверху плоскоклеточного некератинизированного эпителия также находятся два слоя муцинов аналогично ЖКТ.

Обычно слизистая оболочка покрыта постоянно пополняемым толстым слоем слизи. Микроорганизмы могут жить во внешнем слое слизи,

но благодаря толщине слоя их контакт с эпителиальными клетками маловероятен [36]. Многие патогены способны разрушать слизистый слой на ранней стадии инфекции и проникать к поверхности эпителиальных клеток. Изменение слизистой оболочки и доступность клеток эпителия для микробов приводят к возникновению патогенеза. После разрушения слоя слизи патогены достигают поверхности апикальной мембраны, которая покрыта плотным слоем мембраносвязанных муцинов, которые связываются с патогенами, отщепляя свои внеклеточные домены как молекулы-ловушки. В результате отделения внеклеточных доменов цитоплазматические домены муцинов передают сигнал о наличии микробов, генерируя ответ клеток на их присутствие. В ответ на инфекцию в муцинах происходят изменения, регулируемые эпителиальными клетками. Эти изменения включают гиперплазию бокаловидных клеток, повышенную секрецию муцина и изменение гликозилирования муцина. Изменение этих факторов влияет на адгезию микроорганизмов и их способность разлагать слизь [3]. Изменения свойств муцина могут быть результатом воздействия микрофлоры и патологических нарушений процессов его синтеза.

СТРОЕНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МУЦИНОВ

Несмотря на разные участки секреции в организме, секретируемые и мембраносвязанные муцины обладают сходным строением и представляют собой сильно гликозилированные гликопротеины с огромной молекулярной массой (рис. 1) [1, 38].

Полипептидная цепь из 800–4500 аминокислотных остатков характеризуется двумя типами областей — гликозилированными и не содержащими углеводных боковых цепей [1]. Ответственные за образование олигомеров за счет дисульфидных связей концевые домены гликопротеина содержат участки богатые цистеином (более 10%) домены фон Виллебранда (vWF D, vWF) и С-концевой цистеиновый узел (рис. 1). Основная часть протеинового каркаса в основном представляет собой повторяющиеся последовательности пролина, треонина и серина (PTS-домен). Олигосахариды прикреплены альфа-1-О-гликозидными связями N-ацетил-галактозамина и гидроксильными боковыми цепями серинов и треонинов, что дает в результате около 200 углеводных цепей на молекулу. Каждая углеводная боковая цепь содержит от 2 до 20 остатков сахаров, представленных галактозой, N-ацетилглюкозамином, N-ацетил-галактозамином, фукозой и сиаловыми кислотами (N-ацетилнейраминовые кислоты). Доля углеводных участков в муцине может достигать 80%. Муцины также содержат N-гликозилированные олигосахаридные структуры с высоким содержанием маннозы, ко-

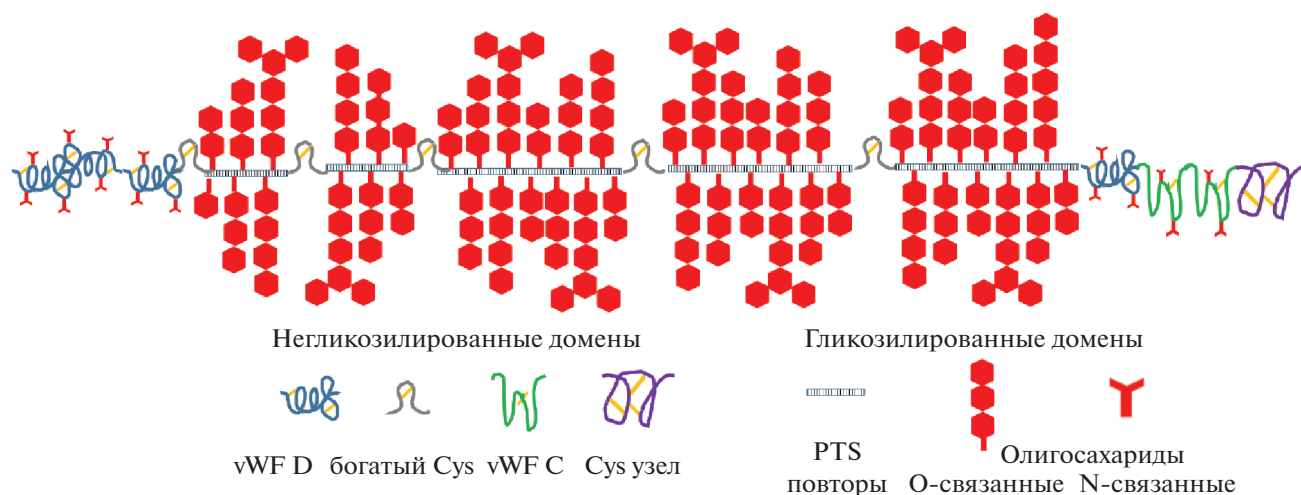


Рис. 1. Структура муцина (по материалам [1]).

торые связаны с амидной боковой цепью остатков аспарагина на концах муцина.

Благодаря сульфо- и карбоксильным группам, в том числе высокому содержанию сиаловых кислот, муцин имеет изоэлектрическую точку в интервале pH 3–4, поэтому в нейтральных условиях обладает отрицательным зарядом и склонен к электростатическим взаимодействиям и формированию водородных связей [39]. Находясь в водной среде, каждый мономер связывается цистеиновыми мостиками с другими мономерами и формирует случайным образом организованную сеть из гликопротеиновых нитей с большим числом петель и размером пор от 50 до 1800 нм.

Выделяют семь изотипов секретируемых муцинов: крупные гелеобразующие MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC19 и мелкие растворимые MUC7, MUC8 (табл. 2) [40]. Структурно эти муцины похожи, но их распределение по различным системам организма неоднородно. MUC2 является главным компонентом слизистой кишечника, но практически отсутствует в других видах слизистой ткани. MUC5AC и MUC5B – муцины с гораздо более широким распределением по системам организма. MUC5AC является доминирующим изотипом в желудке и слезной жидкости, а также встречается в небольших количествах в дыхательных путях, женских репродуктивных органах, желчном пузыре. Слюнные железы также продуцируют его наряду со своим основным высоко специфичным изотипом MUC7. MUC6 экспрессируется в больших количествах в мочеполовой системе у мужчин и меньше – в слизистой ЖКТ. MUC8 является самым малоизученным из секретируемых муцинов, обнаружен на эпителии носовых полипов и околоносовых пазух, а повышение его содержания свидетельствует о воспалительных заболеваниях органов дыхания. MUC19 был найден в следовых количествах в слюне и слезе [40].

Мембраносвязанные муцины содержат короткий, направленный в сторону цитоплазмы гидрофобный “хвост”, закоренный в толщине мембраны апикальной поверхности клетки, и внеклеточный домен, содержащий, как правило, повторяющиеся гликозилированные последовательности. Длина внеклеточного домена муцина может достигать 100–500 нм от поверхности клетки [33]. В организме человека существует 11 связанных с мембранами клеток изоформ и их тип обусловлен тканевой принадлежностью: MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20 и MUC21 (табл. 2) [40].

Наиболее интенсивно изучаемыми муцинами являются секретируемый MUC2 [26, 41] и мембранные MUC1, MUC4 и MUC16 [26, 39, 42], участие в канцерогенезе которых доказано.

РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ МУЦИНОВ

Биохимия муцинов – динамический процесс их постоянного образования и распада. Образование муцинов происходит в бокаловидных клетках, структура которых похожа на разных участках слизистой [1]. Бокаловидные клетки обладают широкой апикальной областью и суженной базальной частью. Эти клетки регулируют выделение муцина в ответ на внешние факторы, в том числе инфекции. Апикальная часть, занимая до 75% объема клетки, представляет собой депо хранения гликопротеина и содержит гранулы его секреции. Синтез и секреция муцина являются Ca^{2+} -зависимыми и происходят как постоянно, так и из депо бокаловидных клеток [43].

Синтез протеинового каркаса муцина (апо-муцина) начинается в связанных с мембраной рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума и включает рибосомальный докинг в транслоконе. Некоторое количество посттранс-

Таблица 2. Характеристика и локализация муцинов, описанных в литературе

Муцин	Количество аминокислотных остатков PTS домена	Характерная локализация
Секретируемые, формирующие гели		
MUC2	23	Тошная кишка, подвздошная кишка, прямая кишка, эндометрий
MUC5AC	8	Дыхательные пути, желудок, конъюнктив, эндоцервикс, эндометрий
MUC5B	29	Дыхательные пути, подчелюстные железы, эндоцервикс
MUC6	169	Желудок, подвздошная кишка, желчный пузырь, эндоцервикс, эндометрий
MUC19	19	Слюна и слеза
Секретируемые, не формирующие гели		
MUC7	23	Подъязычные и подчелюстные железы
MUC8	13/41	Дыхательные пути, матка, эндоцервикс, эндометрий
MUC9	15	Фаллопиевы трубы
Мембраносвязанные		
MUC1	20	Молочные железы, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, подвздошная кишка, прямая кишка, трахея, бронхи, роговица, конъюнктив, фаллопиевы трубы, матка, эндометрий, эндоцервикс, эктоцервикс, влагалище
MUC3A/B	17	Тонкий кишечник, прямая кишка, желчный пузырь
MUC4	16	Молочные железы, дыхательные пути, тонкий кишечник, прямая кишка, конъюнктив, роговица, эндоцервикс, эктоцервикс, влагалище, эндометрий
MUC12	28	Прямая кишка, поджелудочная железа, простата, матка
MUC13	27	Прямая кишка, трахея, почки, тонкий кишечник
MUC15	–	Прямая кишка, дыхательные пути, тонкий кишечник, простата
MUC16	156	Яичники, роговица, конъюнктив, дыхательные пути, эндометрий
MUC17	59	Желудок, поджелудочная железа, прямая кишка
MUC20	18	Плацента, прямая кишка, дыхательные пути, простата, печень
MUC21	15	Дыхательные пути, вилочковая железа, прямая кишка

ляционных модификаций апомуцина происходит ко-трансляционно или на очень ранних стадиях синтеза, включая N-гликозилирование, C-маннозилирование и димеризацию. Каждый из этапов необходим для осуществления последующего: без N-гликозилирования и C-маннозилирования не пройдет димеризация, фолдинг белка и передача из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи. Муцины на данном этапе – глобулы со случайным сворачиванием белковой цепи и молекулярной массой 250–500 кДа для мономеров и 0.5–1.0 МДа для димеров и мультимеров [1]. Далее синтез продолжается в медиал- и транс-цистернах аппарата Гольджи, где апомуцин за счет O-гликозилирования серина и треонина полипептидной

цепи обрастает олигосахаридными последовательностями, прибавляя в массу и становясь устойчивым к воздействию протеолитических ферментов [1]. Растущие на каркасе апомуцина олигосахаридные последовательности могут быть линейными и разветвленными [40]. Специфичность структуры определяется типом ткани и соответствующими паттернами экспрессии, а также субстратной специфичностью гликозилтрансфераз. На основе одного и того же апомуцина в тканях образуются разнообразные гликозилированные структуры. Например, при гликозилировании цервикального муцина эндогенная гормональная регуляция гликозилтрансфераз в зависимости от фазы цикла приводит к разной вязкости секрета во время

овуляции и в остальные дни. Прекращение роста О-цепи олигосахаридных последовательностей происходит в медиал- и трансцестернах Гольджи конкурентным добавлением фукозы, N-ацетилгалактозамина или сиаловой кислоты в качестве терминальных сахаров на растущих олигосахаридных последовательностях. Терминальные сахара также могут модифицироваться сульфогруппами, которые вместе с сиаловой кислотой создают высокую плотность отрицательного заряда на молекуле, вызывая стерическое отталкивание боковых ветвей олигосахарида и “ошетиивание” молекулы. Молекулярная масса муцина достигает 2–10 МДа, однако молекулы гликопротеина с линейным размером 1–10 мкм, находятся в пределах аппарата Гольджи в компактном состоянии и остаются запакованными в везикулы с размером менее 1 мкм. Это происходит за счет нейтрализации и сшивки катионами H^+ , Na^+ , Ca^{2+} , что ведет к обратимому коллапсу молекулы муцина в 100–200 раз. Если отталкивание боковых цепей муцина скомпенсировано H^+ и Ca^{2+} , то гидрофобное взаимодействие между молекулами муцина и липидами доминирует, приводя к конденсации в пределах гранул секрета. Гранулы секрета перемещаются в направлении апикальной поверхности бокаловидных клеток и там за счет формирования пор выходят наружу. Разница в концентрации кальция снаружи и внутри клетки приводит к разворачиванию молекулы гликопротеина [1].

Обновление слоя слизистой существенно отличается на разных участках и даже в пределах одного органа. В легких, где скорость движения ворсинок составляет 5 мм/мин, полное обновление слизистой происходит каждые 20 мин. Для более глубоких отделов дыхательной системы скорость движения ворсинок падает до 0.1 мм/мин, а время обновления уменьшается на порядок [25]. Самая тонкая слизистая глаза с толщиной от 0.2 до 1 мкм обновляется от нескольких секунд до часов в зависимости от частоты моргания, слезотечения и других факторов, способствующих вымыванию чужеродных тел [44]. Цервикальная слизистая с толщиной слоя в десятки мкм обновляется в течение нескольких часов [28, 45].

МУЦИНЫ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ (ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ)

Состояние слизистой зависит от состава муцинов и сильно меняется с возрастом, диетой, составом микробиома и присутствием различных патогенов и антигенов [46]. В норме содержание муцина колеблется от 2 до 5% по массе для слизистой ЖКТ, цервикального канала, роговицы, полости носа и легких, хотя имеются существенные различия в степени гликозилирования. Однако даже небольшие различия в концентрации муци-

нов и их степени гликозилирования существенным образом влияют на свойства слизистой. Например, состояние цервикальной слизистой зависит от фазы цикла, и вне овуляции вязкость секрета в 100 раз выше, что обусловлено всего лишь 2–4-кратным изменением концентрации гликопротеина [47]. При муковисцидозе соотношение муцин–вода меняется в 5–10 раз относительно нормы, что приводит к очень высокой вязкости секрета и его скоплению. Если слизистая утолщается, например, при тяжелых бронхитах и муковисцидозе, когда вязкость мокроты может быть на несколько порядков выше, чем в норме, пациенты испытывают трудности с отхождением секрета, что ведет к развитию вторичных инфекций [33].

Установлена связь между изменением гликозилирования и олигамеризации муцина и колонизацией патогенными штаммами бактерий [48–55]. Например, в ответ на инфицирование *Helicobacter pylori* вязкость слизи в желудке возрастает, чтобы предотвратить проникновение инфекции [16]. Выявлены бактерии *Fusobacterium* sp., выделяющие ферменты, которые способны отщеплять сиаловые кислоты и разрушать муцин [56–59]. При вагинальном дисбактериозе наблюдается усиленный рост анаэробных грамотрицательных микроорганизмов, образующих ферменты, разрушающие муцин, происходит нарушение барьерных свойств слизистой, а вязкость вагинального секрета становится значительно ниже, чем в норме, что приводит к повышенному риску заражения ВИЧ, гонорее и другим осложнениям [45].

Муцины видоизменяются при различных заболеваниях, и это может быть результатом как трансформации синтеза полипептидной цепи, так и ее гликозилирования [3, 60, 61]. При потере муцином нормальных физиологических свойств возникает ряд патологических состояний слизистой, общим симптомом которых является сухость и дискомфорт, эпителий становится восприимчив к патогенам и повреждающему действию собственных механических движений. К таким состояниям относятся сухой глаз и ксеростомия (сухость полости рта).

При злокачественных новообразованиях на всех стадиях от зарождения опухоли до метастазирования у муцинов происходит аномальная сверхэкспрессия и изменение гликозилирования (длины олигосахаридных цепочек, степени сиалирования и сульфатирования) [26, 62, 63]. Например, у клеток карцином, происходящих из эпителия молочной, предстательной, поджелудочной желез, легких, отмечено увеличение образования мембраносвязанных муцинов. Изменения в гликозилировании О-цепей муцина наблюдается более чем в 90% случаев рака молочной железы [18, 28, 33, 64], при этом кроме повышенного сиалирования происходит уменьшение разветвления цепей

[62]. В этой связи проявляется огромный интерес к мембранным муцинам при диагностике опухолей, прогнозу их развития и оценке эффективности выбранного лечения [33, 34, 64] (табл. 3). Прежде всего это внимание к MUC-1 [18, 28, 65–71], который аномально экспрессируется в более чем половине карцином, а также при муцинозных формах рака [72–76], а также к MUC 16 [77].

Мембранные муцины в клетках инициируют и распространяют биофизические сигналы. Например, MUC-1 модулирует передачу сигнала через ERK, SRC и NF- κ B и RAS/MAPK-сигнальные пути, действуя как антенны, например в случае MUC1 [78], а их гликопептидные эпитопы функционируют как лиганды для различных рецепторов, особенно участвующих в клеточной адгезии и иммуномодуляции [79]. Измененное гликозилирование муцинов генерирует новые эпитопы, которые важны для таргетной терапии на основе моноклональных антител. При различных типах рака трансформированные муцины уже были использованы в качестве обогащенных опухолью эпитопов

для антител [80], конъюгатов антитело-лекарство [81] и химерных антигенных рецепторов Т-клеток [82]. Антитела [83], нацеленные на С-конец MUC1, а также антитела к MUC-16 [84, 85], находятся на разных стадиях разработки [86, 87]. С появлением новых методов генной инженерии направления исследований смещаются в сторону создания генетически модифицированных фрагментов антител с повышенной аффинностью связывания и способностью локализовать опухоль [88]. Многообещающим подходом для лечения стало сочетание радиоиммунотерапии с антигенспецифическим нацеливанием и доставкой радиации в опухоли с помощью антител [63]. Несколько препаратов, нацеленных на MUC1 и использующих радиоиммунотерапию, проходят клинические испытания при различных типах рака [87]. Ожидается, что сочетанная терапия позволит решить проблемы, связанные с послеоперационными рецидивами и метастазированием.

Измененное гликозилирование и обширный сплайсинг муцинов карциномы приводят к обра-

Таблица 3. Пример использования мембранных муцинов в диагностике рака, прогнозе развития опухолей и терапии (по материалам [26, 63])*

Муцин	Диагностика и прогноз	Терапия
MUC1	Анализ MUC1 (CA15-3) в сыворотке одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для мониторинга клинического течения рака молочной железы [65]. Повышенная экспрессия N-концевой трансмембранной единицы MUC1-N является маркером неблагоприятного прогноза при раке молочной железы [66]. Сигнатуры экспрессии MUC1 являются маркерами плохого прогноза при раке молочной железы, простаты, легких и щитовидной железы [67–71]	Антитела: DMC209 (против MUC1-N и MUC1-C) [83]. Вакцины: L-BLP25 (stimuvax, фаза III, НМРЛ), TG4010 (фаза III, НМРЛ) и PANVAC (фаза II для различных видов рака) [89]. Лекарства: GO-201 (прямой ингибитор функции MUC1-C) [94, 95] и PMIP (ловушка пептидов, взаимодействующая с партнерами по связыванию MUC1-C) [96], муцин-селективные сиалидазы (фаза I-II) [97, 98], протеазы, конъюгированных с антителом, связывающим раковый антиген [99]
MUC4	Повышенная экспрессия MUC4 при раке поджелудочной железы является маркером плохого прогноза заболевания [73]	Нет
MUC13	Повышенная экспрессия MUC13 обнаружена в карциномах ЖКТ [74–76]	Нет
MUC16	Анализ в сыворотке MUC16 (CA125) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для обнаружения ранней стадии заболевания и мониторинга рака яичников [77]	Антитела: конъюгаты цитотоксических препаратов [84] и антитела, нацеленные на взаимодействие MUC16 – мезотелин [85]

Примечание. * L-BLP25 – липосомальная вакцина; MUC1-C – С-концевая трансмембранная субъединица MUC1; MUC1-N – N-концевая субъединица MUC1; НМРЛ – немелкоклеточный рак легких.

зованию специфичных для рака В- и Т-клеточных эпителиев, что дает возможность разрабатывать вакцины [89]. Продемонстрирована клиническая безопасность вакцин на основе пептида из первичной структуры цитоплазматического домена MUC1 (пептида MUC1) [90], осуществляются клинические испытания ряда синтетических вакцин на основе этого пептида [89]. Лучшая выживаемость пациентов наблюдалась при сочетании вакцинации и химиотерапии [91]. Синтетические вакцины, состоящие из опухолеассоциированных гликопептидных антигенов MUC1 и бычьего сывороточного альбумина также изучались как противораковые [92]. Другим иммунотерапевтическим подходом стала адаптивная иммунная клеточная терапия, использующая индуцированный MUC1 ответ Т-клеток [93]. Она включает аутологичную трансплантацию *ex vivo* активированных Т-клеток, стимулированных пептидом MUC1 и макрофагами.

Отдельные измененные муцины (длина олигосахаридных цепочек, степень сиалирования и сульфатирования) могут быть прямой мишенью для воздействия лекарственных препаратов, а ингибиторы их функций существенно уменьшают развитие опухолей человека [26, 62, 63], как например GO-201 (прямой ингибитор функции MUC1-C) [94, 95] и PMIP (ловушка пептидов, взаимодействующая с партнерами по связыванию MUC1-C) [96]. Стратегия направленной деградации специфически гликозилированных муцинов, связанных с раковыми заболеваниями, была использована при создании бактериальных муцин-селективных сиалидазы [97, 98] и протеазы [99], конъюгированных с антителом, связывающим раковый антиген. Целенаправленная протеолитическая деградация протеазами или разрушение олигосахаридных цепей сиалидазами муцинов поверхности клеток, ассоциированных с раком, ограничивала как первичный рост опухоли, так и метастазы у животных с раком молочной железы.

В целом, исследования по разработке вакцин и антител против MUC1 продемонстрировали значительный терапевтический эффект и сейчас проходят I/II фазу клинических испытаний, однако их побочные эффекты и вопросы клинической безопасности окончательно не определены [26, 63, 87, 99].

БИМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МУЦИНА

Муцины традиционно получают из природных источников: подчелюстной железы крупного рогатого скота [100], слизистой оболочки желудка свиньи [101], куриного яйца (ovomucin) [102], тела медузы (quimucin) [103] и слизи улитки [104]. Основными проблемами использования муцинов животного происхождения являются низкий

выход и высокая стоимость продукта, а также существенное изменение гликозилирования при патологических процессах у животных. Свойства большинства коммерческих муцинов не идентичны природным из-за особенностей очистки и присутствия в организме веществ, влияющих на их вязкость и эластичность [20]. В этой связи часто проводят дополнительную хроматографическую очистку гликопротеина для удаления крупных агрегатов и нежелательных примесей, а для научных исследований, связанных с изучением смазывающих и телеобразующих свойств, предпочтение отдают свежеработанным препаратам [105, 106].

Получение муцинов с помощью рекомбинантных технологий активно развивается, но из-за высокой молекулярной массы и степени гликозилирования, пока не получены полноразмерные молекулы идентичные природным [17]. В целом, протяженные молекулы гликопротеинов с заданной периодичностью повтора пролин-серин-треонин и высокой степенью гликозилирования отличаются сложностью в клонировании, секвенировании и биосинтезе [107]. Синтез комплексной молекулы муцина, обладающей способностью к образованию разветвленных сетчатых структур, до сих пор остается трудно выполнимым. Однако родственной муцину гликопротеин лубрицин, обладающей исключительной способностью увлажнять и создавать защитные покрытия тканей, уже получен с использованием биотехнологии [107, 108]. Постоянно растущий интерес к свойствам муцинов является огромным стимулом к поиску эффективных процессов их рекомбинантного получения [17].

В связи с изменением понимания физиологических свойств (табл. 1) и созданием новых современных биотехнологий, области возможного использования муцинов существенно расширяются [16] (табл. 4). Можно условно выделить 6 различных направлений: 1) модельные системы для изучения проникновения препаратов через слизистые оболочки и анализа мукоадгезивных свойств препаратов или клеток; 2) лубриканты для увлажнения, защиты и смазки; 3) антиадгезионные покрытия и пленки с целью получения поверхностей устойчивых к биообрастанию; 4) активные терапевтические компоненты, в том числе для иммуномодуляции и подавления вирулентности микроорганизмов; 5) биоматериалы, включая биосовместимые матрицы и гидрогели, на основе гликопротеина или его производных; 6) носители лекарственных препаратов на основе муцина, обеспечивающие высокое включение и пролонгированное высвобождение лекарственных препаратов.

Муцины использовали для создания модельных систем при исследовании проникновения через слизистые оболочки нано- и микрочастиц перспективных для мукозальной доставки [37, 64, 109, 110].

Таблица 4. Области возможного использования муцина.

Назначение	Область использования	Ссылки
Модельные системы	Исследование проникновения через слизистые оболочки и мукоадгезивных свойств препаратов и клеток	Моделирование слизистых оболочек [37, 64, 109, 110]; нанесение муцина на зонд в атомно-силовой микроскопии [111]; адсорбция муцина на липосомы [112–116], микрочастицы карбоната кальция [117], наночастицы фосфата кальция [118], клетки [119]
Лубриканты	Увлажнение, защита и смазка материалов и поверхностей	Омолаживающие кремы [120]; заменители слюны [121] и слезной пленки [122]; покрытия контактных линз [123], катетеров, стентов, сосудов [124]; материалы для смазывания [125, 126], в том числе смазывания поверхностей [127–129]
Антиадгезионные покрытия, поверхности устойчивые к биообрастанию	Разрушение биопленок, уменьшение прилипания частиц и клеток	Антиобрастающие покрытия [130–134], в том числе со смазывающей способностью и клеточно-отталкивающими свойствами [135–137, 140, 141]; слои и мультислои на кремнеземе [142] и полистироле [143]; послойная адсорбция в паре с полиалиламином [148, 149], полиэтиленимином [149], полилизинном [149], хитозаном [150], лактопероксидазой [151], пектином [152], лектином [153], танином [144]
Биоматериалы	Биоосовместимые матрицы, гидрогели на основе муцина и его производных	Современные биоматериалы [2] и гидрогели [154]; гибридные материалы с полиэтиленгликолем [155, 156], желатином [157], альгинатом [158], пектином [159], метилцеллюлозой [160], хитозаном [161], лизоцимом [162]
Активные терапевтические компоненты	Иммуномодуляторы, подавление вирулентности микроорганизмов	ранозаживляющие препараты [163–164, 141]; противомикробные препараты [165–167]; противовирусные препараты [168]
Носители лекарственных препаратов	Создание на основе муцина и его производных средств доставки, обеспечивающих высокое включение и пролонгированное высвобождение лекарственных препаратов	Гидрогели [146]; поверхности [141, 152, 153]; гибридные микрочастицы ватерита размером 2–5 мкм [177–180]; субмикронные и наночастицы: размером 50–100 нм, полученные с использованием глицерина [175]; размером около 500 нм, полученные дегликозилированием и сшиванием бромидом додецилтриметиламмония [176]; размером 150–300 нм (мукосомы), полученные с использованием этанола и сшивания глутаровым альдегидом [169]; размером до 100 нм, стабилизированные синтетическими ДНК [170–174]; размером 450 нм, синтезированные свободнорадикальной полимеризацией метакриловым ангидридом [141, 172]; липосомы [181]

Описано нанесение муцина на зонд атомно-силового микроскопа при анализе адгезии липосом к слою гликопротеина [111]. Связывание (адсорбция) муцина на носителях различной природы активно изучали для прогноза мукоадгезивных свойств новых средств доставки лекарственных веществ [112–119].

Муцины входили в качестве основного компонента в мази и растворы со смазывающим действием (омолаживающие кремы [120], заменители слюны [121], заменители слезной пленки [122]), а также в состав препаратов, служащих для увлажнения, защиты и смазки поверхностей, в том числе хрящей и искусственных суставов [2, 123–134].

При этом растворы и поверхности, содержащие гликопротеины, не теряли свойств при стерилизации [135, 136] и были использованы для покрытия медицинских изделий, включая линзы, катетеры, стенты [131, 135, 137].

Муцины с высокой гидратацией, способные защитить эпителиальные клетки от стресс-индуцированных повреждений [138, 139] и обладающие способностью улавливать или отталкивать вирусы и бактерии, были успешно сорбированы на поверхностях различной природы [3, 55, 130]. Их использовали для получения покрытий устойчивых к биобрастанию, а также для разрушения биопленок [131–141]. Например, при адсорбции муцина на нано- и микрочастицах кремнезема [142] и полистирола [143] толщина гликопротеинового покрытия составляла 4–6 нм, а сами носители приобретали гидрофильные свойства. Упомянулось, что отдельные функции мембраносвязанных муцинов могут быть воссозданы путем прикрепления на поверхности секреторируемых муцинов. Муциновые покрытия на частицах обеспечивали высокую защиту от действия протеолитических ферментов верхнего отдела кишечника [144].

Благодаря присутствию сиаловых кислот (pK_a 2.6) на концах углеводных цепочек, обеспечивающих отрицательный заряд молекул гликопротеина в нейтральных и щелочных средах [145], муцины из различных источников использовали в качестве полианионов при образовании полиэлектролитных слоев и полиэлектролитных комплексов. Муцины входили в состав многослойных пленок в паре с различными полимерами [146, 147], в том числе с полиаллиламином [148, 149], полиэтиленамином [149], полилизинном [149], хитозаном [150], лактопероксидазой [151], пектином [152], лектином [153], танином [144].

Наличие в структуре цистеинов, аминов и сиаловых кислот сделало муцины перспективными объектами для химических модификаций, позволяющих не только прикреплять их к поверхностям, но получать на их основе разнообразные гидрогели, микро- и наночастицы [16, 154]. Описано получение гибридных биоматериалов муцина с полиэтиленгликолем [155, 156], желатином [157], альгинатом [158], пектином [159], метилцеллюлозой [160], хитозаном [161] и лизоцимом [162].

Муцины из различных источников, которые еще с античных времен употребляли в качестве омолаживающих и противовоспалительных средств, востребованы в качестве активных терапевтических агентов при лечении ран [141, 163, 164], в противомикробных [165–167] и в противовирусных препаратах [168].

Благодаря биосовместимости и биодegradируемости муцинов, на их основе созданы носители, перспективные для доставки и контролируемого

высвобождения лекарственных веществ [2]. Присутствие различных функциональных групп в гликопротеине обеспечивает специфические и неспецифические взаимодействия с молекулами лекарственных веществ [16], в том числе с гидрофобными, гидрофильными и несущими заряд [169–172]. Муцины использованы в качестве структурного компонента стимул чувствительных контейнеров и многослойных пленок [146, 147, 173, 174], претерпевающих конформационные изменения под действием внешних факторов [174–176].

В присутствии муцина сформированы гибридные наноструктурированные микрочастицы размером 3–5 мкм на основе карбоната кальция в форме ватерита, обладающие огромной поверхностью, малыми порами, существенно большей стабильностью по сравнению классическим ватеритом [177–179], которые не оказывали влияние на клеточные мембраны эритроцитов [180]. Отрицательный заряд муцина придавал дополнительные свойства частицам, что позволило с большей эффективностью включать положительно заряженные лекарственные вещества, а также существенно замедлить их высвобождение [177]. Катионные низкомолекулярный белковый ингибитор протеиназы аprotинин и хорошо известный противораковый антибиотик доксорубин после образования комплекса с муцином были успешно загружены при формировании гибридных частиц ватерита, а ферменты каталаза и химоотрипсин сорбированы с высоким сохранением активности и повышением термостабильности на готовых гибридных частицах [178, 179].

С использованием муцина разработаны различные субмикронные и наноносители с контролируемой структурой и размером, обеспечивающие необходимый профиль высвобождений лекарственных препаратов [174]. Например, при смешивании муцина и глицерина происходило сжатие молекул с образованием частиц размером 50–100 нм. Эффект сжатия был обратимым и дополнительно усиливался в присутствии Ca^{2+} или полилизина. Муцин связывал в конденсированной форме лекарственные вещества и высвобождал их при расширении [175]. В другом исследовании муцин предварительно дегликозилировали, сжимали добавлением додецилтриметиламмония бромида и нагревали с образованием частиц размером около 500 нм [176]. Разрушение частиц регулировали изменением степени сшивания и температуры при синтезе с дополнительным включением лизоцима, способного разрушать гликопротеин. В растворах при изменении температуры и концентрации ионов Ca^{2+} частицы открывались и выпускали загруженные целевые вещества.

С применением муцина созданы частицы размером 150–300 нм, названные мукосомами и предназначенные для мукозальной доставки, как

малых, так и макромолекул [169]. Наночастицы получали из муцина с помощью десольватации энанолом, сшивания глутаровым альдегидом и последующего добавления полиэтиленгликоля для уменьшения агрегации. Мукозомы при хранении, после лиофилизации и в составе назальных спреев не изменяли свои размеры, а тесты *in vitro* и *in vivo* выявили отсутствие побочных эффектов при их использовании. При образовании комплексов муцина с синтетической ДНК формировались частицы размером до 100 нм, которые усваивались клетками и открывались под действием микроРНК, экспрессируемой в клетках-мишенях, содержащих правильный триггер молекул микроРНК [170–174].

Дополнительное включение муцина из желудка свиньи в липосомы из фосфолипидов сои позволило придать отрицательный поверхностный заряд и существенно увеличить включение глюкокортикоesteroида беклометазона [181]. Использование таких липосом при местных аппликациях существенно ускорило процесс заживления при заболеваниях кожи.

Аналогично частицам поверхностно связанные слои муцина надежно удерживали лекарственные вещества, пока их состояние поддерживалось двухвалентными катионами [173]. При воздействии физиологических концентраций хлорида натрия наблюдалась расширение слоя гликопротеина и выделение загруженных лекарственных препаратов [173]. Кроме этого, стимул-чувствительные мультислой муцина с лектинами, стабильные в широком диапазоне рН и ионной силы, успешно были разрушены в присутствии углеводов, имеющих высокое сродство к лектинам [152, 153, 173].

Подводя итог анализа областей возможного использования муцина, следует отметить они постоянно пополняются новыми подходами и примерами (табл. 1, 4).

Представленные в настоящем обзоре данные показывают, что потенциальные возможности муцина, как комплексного биосовместимого и биодegradируемого природного биоматериала, вышли за рамки фундаментальных исследований, активно исследуются с использованием современных методов и постоянно расширяются. Муцин и его производные имеют огромные перспективы использования в качестве действующего вещества, вспомогательного материала для биомедицинского применения и использования в системах доставки, в том числе все более активно при онкологических заболеваниях. Растущий интерес к муцинам, а также трудности с их выделением из природных источников, сделали актуальной разработку методов получения рекомбинантных препаратов гликопротеина.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работы выполнены в рамках государственного задания 121041500039-8.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bansil R., Turner B.S.* // Adv. Drug Del. Rev. 2017. V. 124. № 15. P. 3–15.
2. *Petrou G., Crouzier T.* // Biomater. Sci. 2018. V. 6. № 9. P. 2282–2297.
3. *Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., McGuckin M.A.* // Mucosal Immunology. 2008. V. 1. P. 183–197.
4. *Znamenskaya Y., Sotres J., Gavryushov S., Engblom J., Arnebrant T., Kocherbitov V.* // J. Phys. Chem. B. 2013. V. 117. № 8. P. 2554–2563.
5. *Croupier T., Boettcher K., Geonnotti A.R., Kavanaugh N.L., Hirsch J.B., Ribbeck K. et al.* // Adv. Mater. Interfaces. 2015. V. 2. 1500308. <https://doi.org/10.1002/admi.201500308>
6. *Ambort D., Johansson M.E.V., Gustafsson J.K., Nilsson H.E., Ermund A., Johansson B.R. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2012. V. 109. № 15. P. 5645–5650.
7. *Chaudhury N.M.A., Shirlaw P., Pramanik R., Carpenter G.H., Proctor G.B.* // J. Dent. Res. 2015. V. 94. № 12. P. 1660–1667.
8. *Celli J., Gregor B., Turner B., Afdhal N.H., Bansil R., Erramilli S.* // Biomacromol. 2005. V. 6. № 3. P. 1329–1333.
9. *Coles J.M., Chang D.P., Zauscher S.* // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2010. V. 15. P. 406–416.
10. *Cone R.A.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2009. V. 61. № 2. P. 75–85.
11. *Ensign L.M., Cone R., Hanes J.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2012. V. 64. № 6. P. 557–570.
12. *Shan M., Gentile M., Yeiser J.R., Walland A.C., Bornstein V.U., Chen K. et al.* // Science 2013. V. 342. P. 447–453.
13. *Fukuda M., Kawakubo M., Ito Y., Kobayashi M., Lee H., Nakayama J.* // Methods Enzymol. 2006. V. 415. P. 164–179.
14. *Bakshani C.R., Morales-Garcia A.L., Althaus M., Wilcox M.D., Pearson J.P., Bythell J.C., Burgess J.G.* // NPJ Biofilms Microbiomes. 2018. V. 4. № 14. <https://doi.org/10.1038/s41522-018-0057-2>
15. *Wi D.H., Cha J.H., Jung Y.S.* // BMB Rep. 2021. V. 54. № 7. P. 344–355.

16. *Marczynski M., Kimna C., Lieleg O.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2021. V. 178. 113845. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113845>
17. *Park S., Chin-Hun Kuo J., Reesink H.L., Paszek M.J.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2023. V. 193. 114618. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114618>
18. *Taherali F., Varum F., Basit A.W.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2018. V. 124. P. 16–33.
19. *Hanes J., Demeester J.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2009. V. 61. № 2. P. 73–74.
20. *Rossi S., Vigani B., Bonferoni M.C., Sandri G., Caramella C., Ferrari F.* // J. Pharm. Biomed. Anal. 2018 V. 156. P. 232–238.
21. *Cu Y., Saltzman W.M.* // Adv. Drug Del. Rev. 2009. V. 61. № 2. P. 101–114.
22. *Lai S.K., Wang Y.Y., Wirtz D., Hanes J.* // Adv. Drug Del. Rev. 2009. V. 61. № 2. P. 86–100.
23. *Griesenbach U., Alton E.W.F.W.* // Adv. Drug Del. Rev. 2009. V. 61. № 2. P. 128–139.
24. *Sanders N., Rudolph C., Braeckmans K., De Smedt S.C., Demeester J.* // Adv. Drug Del. Rev. 2009. V. 61. № 2. P. 115–127.
25. *Murgia X., Loretz B., Hartwig O., Hittinger M., Lehr C.M.* // Adv. Drug Del. Rev. 2018. V. 124. P. 82–97.
26. *Kufe D.W.* // Nat. Rev. Cancer. 2009 V. 9. № 12. P. 874–885.
27. *Wi D.H., Cha J.H., Jung Y.S.* // BMB Rep. 2021. V. 54. № 7. P. 344–355.
28. *Lock J.Y., Carlson T.L., Carrier R.L.* // Adv. Drug Del. Rev. 2018. V. 124. P. 34–49.
29. *Wu L., Shan W., Zhang Z., Huang Y.* // Adv. Drug Del. Rev. 2018. V. 124. P. 150–163.
30. *Newby J.M., Seim I., Lysy M., Ling Y., Huckaby J., Lai S.K. et al.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2018. V. 124. P. 64–81.
31. *Harding S.E.* // Trends Food Sci. Technol. 2006. V. 17. № 5. P. 255–262.
32. *Hansson G.C.* // Curr. Opin. Microbiol. 2012. V. 15. № 1. P. 57–62.
33. *Morrison C.B., Markovetz M.R., Ehre C.* // Pediatr. Pulmonol. 2019. V. 54. № 3. P. 84–96.
34. *Button B., Cai L.H., Ehre C., Kesimer M., Hill D.B., Sheehan J.K. et al.* // Science 2012. V. 337. № 6097. P. 937–941.
35. *Smart J.D.* // Adv. Drug Del. Rev. 2005. V. 57. № 11. P. 1556–1568.
36. *Roussel P., Delmotte P.* // Current Organic Chemistry- 2004. V. 8. № 5. P. 413–437.
37. *Araújo F., Martins C., Azevedo C., Sarmiento B.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2018. V. 124. P. 98–106.
38. *Bansil R., Turner B.S.* // Current Opinion in Colloid & Interface Science 2006. V. 11. № 2–3. P. 164–170.
39. *Dekker J., Rossen J., Buller H., Einerhand A.* // Trends Biochem. Sci. 2002. V. 27. № 3. P. 126–131.
40. *Corfield A.P.* // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V. 1850. № 1. P. 236–252.
41. *Stanforth K.J., Zakhour M.I., Chater P.I., Wilcox M.D., Adamson B., Robson N.A. et al.* // Polymers (Basel). 2024. V. 16. № 12. 1663. <https://doi.org/10.3390/polym16121663>
42. *Kufe D.W.* // Oncogene 2013. V. 32. № 9. P. 1073–1081.
43. *Verdugo P.* // Cold. Spring. Harb. Perspect. Med. 2012. V. 2. № 11. 009597. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009597>
44. *Ludwig A.* // Adv. Drug Del. Rev. 2005. V. 57. № 11. P. 1595–1639.
45. *Valenta C.* // Adv. Drug Del. Rev. V. 57. № 11. P. 1692–1712.
46. *Hattrup C.L., Gendler S.J.* // Annu. Rev. Physiol. 2008. V. 70. P. 431–57.
47. *Chater P.I., Wilcox M.D., Pearson J.P.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2018. V. 124. P. 184–192.
48. *Rausch P., Rehman A., Kunzel S., Häsler R., Ott S.J., Schreiber S. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011. V. 108. P. 19030–19035.
49. *Wacklin P., Tuimala J., Nikkila J., Tims S., Mäkiviukko H., Alakulppi N. et al.* // Plos One 2014. V. 9. № 4. e94863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094863>
50. *Pacheco A.R., Curtis M.M., Ritchie J.M., Munera D., Waldor M.K., Moreira C.G. et al.* // Nature 2012. V. 492. P. 113–119.
51. *Kashyap P.C., Marcobal A., Ursell L.K., Knight R., Gordon J.I., Sonnenburg J.L.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2013. V. 110. № 42. P. 17059–17064.
52. *Sommer F., Adam N., Johansson M.E., Xia L., Hansson G.C., Bäckhed F.* // Plos One. 2014. V. 9. № 1. e85254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085254>
53. *Manichanh C., Borrueal N., Casellas F., Guarner F.* // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2012. V. 9. № 10. P. 599–608.
54. *Moran A.P., Gupta A., Joshi L.* // Gut. 2011. V. 60. № 10. P. 1412–1425.
55. *McGuckin M.A., Lindén S.K., Sutton P., Florin T.H.* // Nat. Rev. Microbiol. 2011. V. 9. № 4. P. 265–278.
56. *Tailford L.E., Owen C.D., Walshaw J., Tailford L.E., Owen C.D., Walshaw J. et al.* // Nat. Commun. 2015. V. 6. 7624. <https://doi.org/10.1038/ncomms8624>
57. *Parmar A.S., Alakulppi N., Paavola-Sakki P., Kurppa K., Halme L., Färkkilä M. et al.* // Tissue Antigens. 2012. V. 80. № 6. P. 488–493.
58. *Corfield A.P.* // Glycoconj. J. 1993. V.10. P. 72–81.
59. *McGovern D.P., Jones M.R., Taylor K. D., Marcian- te K., Yan X., Dubinsky M. et al.* // Hum. Mol. Genet. 2010. V. 19. № 17. P. 3458–3476.
60. *Buisine M.P., Desreumaux P., Debailleul V., Gambiez L., Geboes K., Ectors N. et al.* // Inflamm. Bowel. Dis. 1999. V. 5. № 1. P. 24–32.
61. *Larsson J.M., Karlsson H., Crespo J.G., Johansson M.E., Eklund L., Sjövall H., Hansson G.C.* // Inflamm. Bowel. Dis. 2011. V. 17. № 11. P. 2299–2307.

62. Burchell J.M., Beatson R., Graham R., Taylor-Papadimitriou J., Tajadura-Ortega V. // *Biochem. Soc. Trans.* 2018. V. 46. № 4. P. 779–788.
63. Bhatia R., Gautam S.K., Cannon A., Thompson C., Hall B.R., Aithal A. et al. // *Cancer Metastasis Rev.* 2019. V. 38. № 1–2. P. 223–236.
64. Lechanteur A., das Neves J., Sarmiento B. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. V. 124. P. 50–63.
65. Hayes D.F., Sekine H., Ohno T., Abe M., Keefe K., Kufe D.W. // *J. Clin. Invest.* 1985. V. 75. P. 671–1678.
66. Rahn J.J., Dabbagh L., Pasdard M., Hugh J.C. // *Cancer.* 2001. V. 91. P. 1973–1982.
67. Khodarev N.N., Pitroda S.P., Beckett M.A., MacDermid D.M., Huang L., Kufe D.W. et al. // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 7. P. 2833–2837.
68. Wei X., Xu H., Kufe D. // *Mol. Cell.* 2006. V. 21. № 2. P. 295–305.
69. Pitroda S.P., Khodarev N.N., Beckett M.A., Kufe D.W., Weichselbaum R.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 14. P. 5837–5841.
70. Lapointe J., Li C., Higgins J.P., van de Rijn M., Bair E., Montgomery K. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004. V. 101. № 3. P. 811–816.
71. Wreesmann V.B., Siczka E.M., Socci N.D., Hezel M., Belbin T.J., Childs G. et al. // *Cancer Res.* 2004. V. 64. № 11. P. 3780–3789.
72. Xie G.D., Liu Y.R., Jiang Y.Z., Shao Z.M. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. 6117.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-24540-7>
73. Saitou M., Goto M., Horinouchi M., Tamada S., Nagata K., Hamada T. et al. // *J. Clin. Pathol.* 2005. V. 58. № 8. P. 845–852.
74. Walsh M.D., Young J.P., Leggett B.A., Williams S.H., Jass J.R., McGuckin M.A. // *Hum. Pathol.* 2007. V. 38. № 6. P. 883–892.
75. Shimamura T., Ito H., Shibahara J., Watanabe A., Hippo Y., Taniguchi H. et al. // *Cancer Sci.* 2005. V. 96. № 5. P. 265–273.
76. Packer L.M., Williams S.J., Callaghan S., Gotley D.C., McGuckin M.A. // *Int. J. Oncol.* 2004. V. 25. № 4. P. 1119–1126.
77. Bast R.C.Jr., Hennessy B., Mills G.B. // *Nature Rev. Cancer.* 2009. V. 9. № 6. P. 415–428.
78. Paszek M.J., DuFort C.C., Rossier O., Bainer R., Mouw J.K., Godula K. et al. // *Nature* 2014. V. 511. № 7509. P. 319–325.
79. Smith B.A.H., Bertozzi C.R. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021. V. 20. № 3. P. 217–243.
80. Bose M., Mukherjee P. // *Vaccines (Basel)* 2020. V. 8. № 4. 659.
<https://doi.org/10.3390/vaccines8040659>
81. Panchamoorthy G., Jin C., Raina D., Bharti A., Yamamoto M., Adeebge D. et al. // *JCI Insight.* 2018. V. 3. № 12. e99880.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.99880>
82. Posey A.D.Jr., Schwab R.D., Boesteanu A.C., Steentoft C., Mandel U., Engels B. et al. // *Immunity.* 2016. V. 44. № 6. P. 1444–1454.
83. Rubinstein D.B., Karmely M., Pichinuk E., Ziv R., Benhar I., Feng N. et al. // *Int. J. Cancer* 2009. V. 124. № 1. P. 46–54.
84. Chen Y., Clark S., Wong T., Chen Y., Chen Y., Dennis M.S. et al. // *Cancer Res.* 2007. V. 67. № 10. P. 4924–4932.
85. Kaneko O., Gong L., Zhang J., Hansen J.K., Hassan R., Lee B. et al. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 6. P. 3739–3749.
86. Zhou Y., Rajabi H., Kufe D. // *Mol. Pharmacol.* 2011. V. 79. № 5. P. 886–893.
87. Боженко В.К., Уразаева И.Х., Ранджит Р., Кудинова Е.А. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2023. № 4. P. 110–121.
88. Wittel U.A., Goel A., Varshney G.C., Batra S.K. // *Front. Biosci.* 2001. V. 6. P. 1296–1310.
89. Arlen P.M., Gulley J.L., Madan R.A., Hodge J.W., Schlom J. // *Crit. Rev. Immunol.* 2007. V. 27. № 5. P. 451–462.
90. Goydos J.S., Elde E., Whiteside T.L., Finn O.J., Lotze M.T. // *J. Surg. Res.* 1996. V. 63. № 1. P. 298–304.
91. Quoix E., Lena H., Losonczy G., Forget F., Chouaid C., Papai Z. et al. // *Lancet. Oncol.* 2016. V. 17. № 2. P. 212–223.
92. Dziadek S., Kowalczyk D., Kunz H. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2005. V. 44. № 46. P. 7624–7630.
93. Dobrzanski M.J., Rewers-Felkins K.A., Samad K.A., Quinlin I.S., Phillips C.A. et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* 2012. V. 61. № 6. P. 839–854.
94. Raina D., Ahmad R., Joshi M.D., Yin L., Wu Z., Kawano T. et al. // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 12. P. 5133–5141.
95. Joshi M.D., Ahmad R., Yin L., Raina D., Rajabi H., Buble G. et al. // *Mol. Cancer Ther.* 2009. V. 8. № 11. P. 3056–3065.
96. Bitler B.G., Menzl I., Huerta C.L., Sands B., Knowlton W., Chang A. et al. // *Clin. Cancer Res.* 2009. V. 15. № 1. P. 100–109.
97. Xiao H., Woods E.C., Vukojicic P., Bertozzi C.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016. V. 113. № 37. P. 10304–10309.
98. Gray M.A., Stanczak M.A., Mantuano N.R., Xiao H., Pijnenborg J.F.A., Malaker S.A. et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2020. V. 16. № 12. P. 1376–1384.
99. Pedram K., Shon D.J., Tender G.S., Mantuano N.R., Northey J.J., Metcalf K.J. et al. // *Nat. Biotechnol.* 2024. V. 42. № 4. P. 597–607.
100. Tsuki S., Hashimoto Y., Pigman W. // *Nature* 1961. V. 189. 399.
<https://doi.org/10.1038/189399a0>
101. Nordman H., Davies J.R., Herrmann A., Karlsson N.G., Hansson G.C., Carlstedt I. // *Biochem. J.* 1997. V. 326. № 3. P. 903–910.
102. Omana D.A., Wang J., Wu J. // *Trends Food Sci. Technol.* 2010. V. 21. № 9. P. 455–463.
103. Masuda A., Baba T., Dohmae N., Yamamura M., Wada H., Ushida K. // *J. Nat. Prod.* 2007. V. 70. № 7. P. 1089–1092.

104. *McDermott M., Cerullo A.R., Parziale J., Achrak E., Sultana S., Ferd J. et al.* // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021. V. 9. 734023. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.734023>
105. *Schömig V.J., Käsdorf B.T., Scholz C.S., Bidmon K., Lieleg O., Berensmeier S.* // *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 44932–44943.
106. *Marczynski M., Jiang K., Blakeley M., Srivastava V., Vilaplana F., Crouzier T. et al.* // *Biomacromolecules* 2021. V. 22. № 4. P. 1600–1613.
107. *Shurer C.R., Wang Y., Feeney E., Head S.E., Zhang V.X., Su J. et al.* // *Biotechnol. Bioeng.* 2019. V. 116. № 6. P. 1292–1303.
108. *Jones A.R., Gleghorn J.P., Hughes C.E., Fitz L.J., Zollner R., Wainwright S.D. et al.* // *J. Orthop. Res.* 2007. V. 25. № 3. P. 283–292.
109. *Fang L., Wang L., Yao Y., Zhang J., Wu X., Li X. et al.* // *Nanomedicine.* 2017. V. 13. № 1. P. 153–171.
110. *Lieleg O., Vladescu I., Ribbeck K.* // *Biophys. J.* 2010. V. 98. № 9. P. 1782–1789.
111. *Yamamoto M., Tsuchiya T., Iijima M., Takeuchi H., Kamiya H.* // *Yakugaku Zasshi.* 2018. V. 138. V. 9. P. 1191–1199.
112. *Forte J., Hanieh P.N., Poerio N., Olimpieri T., Amendolia M.G., Fraziano M. et al.* // *Biomolecules* 2023. V.13. № 6. 924. <https://doi.org/10.3390/biom13060924>
113. *Liu Y., Yang T., Wei S., Zhou C., Lan Y., Cao A. et al.* // *Int. J. Pharm.* 2018. V. 537. № 1–2. P. 245–256.
114. *Klemetsrud T., Jonassen H., Hiorth M., Kjøniksen A.L., Smistad G.* // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2013. V. 103. P. 158–165.
115. *Klemetsrud T., Kjøniksen A.L., Hiorth M., Jacobsen J., Smistad G.* // *J. Liposome Res.* 2018. V. 28. № 1. P. 62–73.
116. *Japiassu K.B., Fay F., Marengo A., Louaguenouni Y., Cailleau C., Denis S. et al.* // *J. Control. Release* 2022. V. 352. P. 15–24.
117. *Balabushevich N.G., Kovalenko E.A., Mikhalkhik E.V., Filatova L.Y., Volodkin D., Vikulina A.S.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2019. V. 545. P. 330–339.
118. *Mikhalkhik E.V., Boychenko O.P., Moskalets A.P., Morozova O.V., Klinov D.V., Basyreva L.Yu. et al.* // *Russ. Open Med. J.* 2021. V. 10. № 4. P. 1–6.
119. *Mikhalkhik E., Balabushevich N., Vakhrusheva T., Sokolov A., Baykova J., Rakitina D. et al.* // *FEBS Open Bio.* 2019. V. 10. № 2. P. 180–196.
120. *Lim V.Z., Yong A.A., Tan W.P.M., Zhao X., Vitale M., Goh C.L.* // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2020. V. 13. № 3. P. 31–36.
121. *Park M.S., Chung J.W., Kim Y.K., Chung S.C., Kho H.S.* // *Oral. Dis.* 2007. V. 13. № 2. P. 181–186.
122. Патент США WO2000051619A1.
123. *Winkeljann B., Boettcher K., Balzer B.N., Lieleg O.* // *Adv. Mater. Interfaces* 2017. V. 4. № 19. 1700186. <https://doi.org/10.1002/admi.201700186>
124. *Song J., Lutz T.M., Lang N., Lieleg O.* // *Adv. Healthc. Mater.* 2021, V. 10. № 4. e2000831. <https://doi.org/10.1002/adhm.202000831>
125. *Winkeljann B., Bussmann A.B., Bauer M.G., Lieleg O.* // *Biotribology.* 2018. V. 14. P. 11–18.
126. *Boettcher K., Winkeljann B., Schmidt T.A., Lieleg O.* // *Biotribology.* 2017. V. 12. P. 43–51.
127. *Yakubov G.E., McColl J., Bongaerts J.H., Ramsden J.J.* // *Langmuir* 2009. V. 25. № 4. P. 2313–2321.
128. *Song J., Winkeljann B., Lieleg O.* // *ACS Appl. Bio. Mater.* 2019. V. 2. № 8. P. 3448–3457.
129. *Winkeljann B., Leipold P.-M.A., Lieleg O.* // *Adv. Mater. Interfaces.* 2019. V. 6. 1900366. <https://doi.org/10.1002/admi.201900366>
130. *Co J.Y., Crouzier T., Ribbeck K.* // *Adv. Mater. Interfaces.* 2015. V. 2. № 17. 1500179. <https://doi.org/10.1002/admi.201500179>
131. *Winkeljann B., Bauer M.G., Marczynski M., Rauh T., Sieber S.A., Lieleg O.* // *Adv. Mater. Interfaces.* 2020. V.7. № 4. 1902069. <https://doi.org/10.1002/admi.201902069>.
132. *Janairo R.R., Zhu Y., Chen T., Li S.* // *Tissue Eng. Part A.* 2014. V. 20. № 1–2. P. 285–293.
133. *Shi L., Ardehali R., Caldwell K.D., Valint P.* // *Colloids. Surf. B.* 2000. V. 17. № 4. P. 229–239.
134. *Sandberg T., Karlsson Ott M., Carlsson J., Feiler A., Caldwell K.D.* // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2009. V. 91. № 3. P. 773–785.
135. *Rickert C.A., Lutz T.M., Marczynski M., Lieleg O.* // *Macromol. Biosci.* 2020. V. 20. № 7. e2000090. <https://doi.org/10.1002/mabi.202000090>
136. *Rickert C.A., Wittmann B., Fromme R., Lieleg O.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020. V. 2. № 25. P. 28024–28033.
137. *Song J., Lutz T.M., Lang N., Lieleg O.* // *Adv. Healthc. Mater.* 2021. V. 10. № 4. e2000831. <https://doi.org/10.1002/adhm.202000831>
138. *Ma L., Gaisinskaya-Kipnis A., Kampf N., Klein J.* // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. 6060. <https://doi.org/10.1038/ncomms7060>
139. *Käsdorf B.T., Weber F., Petrou G., Srivastava V., Crouzier T., Lieleg O.* // *Biomacromol.* 2017. V. 18. № 8. P. 2454–2462.
140. *Gürer U., Fan D., Xu Z., Nawaz Q., Baartman J., Boccaccini A.R., et al.* // *ACS Appl. Bio. Mater.* 2025. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c01793>
141. *Feng X., Zhang J., Rodríguez-Serrano A.F., Huang J., Hsing I.M.* // *Matter.* 2024. V. 7. № 12. P. 4356–4272.
142. *Svensson O., Arnebrant T.* // *Current Opinion in Colloid & Interface Science.* 2010. V. 15. № 6. P. 395–405.
143. *Shi L., Caldwell K.D.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2000. V. 224. № 2. P. 372–381.
144. *Lim S.H., Yong G.J.M., Chia C.Y., Man S.M., Subramanian G.S., Oh G. et al.* // *Food Func.* 2024. V. 5. № 5. P. 2645–2654.
145. *Lee S., Muller M., Rezwan K., Spencer N.* // *Langmuir.* 2005. V. 21. № 18. P. 8344–8353.
146. *Duffy C.V., David L., Crouzier T.* // *Acta Biomater.* 2015. V. 20. P. 51–59.

147. Kimna C., Winkeljann B., Song J., Lieleg O. // *Adv. Mater. Interfaces*. 2020. V. 7. № 19. 2000735. <https://doi.org/10.1002/admi.202000735>
148. Ahn J., Crouzier T., Ribbeck K., Rubher M.F., Cohen R.E. // *Biomacromol.* 2015. V. 16. № 1. P. 228–235.
149. Nikoogorgo N., Patil N.J., Zappone B., Lee S. // *Polymer*. 2016. V. 100. P. 158–168.
150. Svensson O., Lindh L., Cardenas M., Arnebrant T. // *J. Colloid Interface Sci.* 2006. V. 299. № 2. P. 608–616.
151. Lindh L., Svendsen I.E., Svensson O., Cárdenas M., Arnebrant T. // *J. Colloid Interface Sci.* 2007. V. 310. № 1. P. 74–82.
152. Crouzier T., Beckwitt C.H., Ribbeck K. // *Biomacromol.* 2012. V. 13. № 10. P. 3401–3408.
153. Polak R., Crouzier T., Lim R.M., Ribbeck K., Bep-pu M.M., Pitombo R.N.M. et al. // *Biomacromol.* 2014. V. 15. № 8. P. 3093–3098.
154. Jiang K., Yan H., Rickert C., Marczynski M., Sixtens-son K., Vilaplana F. et al. // *Adv. Func. Mater.* 2021. V. 31. № 10. 2008428. <https://doi.org/10.1002/adfm.202008428>
155. Audu M., Umale A.M., Chinnedu I.E. // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2010. V. 3. № 6. P. 461–464.
156. Eraga S.O., Arhewoh M.I., Iwuagwu M.A., Ukpona-hiisi O.E. // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2015. V. 28. 3 1. P. 113–118.
157. Ofokansi K.C., Okorie O., Adikwu M.U. // *Biol. Pharm. Bull.* 2009. V. 32. № 10. P. 1754–1759.
158. Builders P.F., Kunle O.O., Okpaku L.C., Builders M.I., Attama A.A., Adikwu M.U. // *Eur. J. Pharm. Bio-pharm.* 2008. V. 70. № 3. P. 777–783.
159. Laurén P., Paukkonen H., Lipiäinen T., Dong Y., Ok-sanen T., Rääkkönen H. et al. // *Pharm. Res.* 2018. V. 35(7). 145. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2428-z>
160. Nowald C., Penk, A., Chiu H.Y., Bein T., Huster D., Lieleg O. A // *Macromol. Biosci.* 2016. V. 16. № 4. P. 567–579.
161. Mumuni M.A., Kenechukwu F.C., Ofokansi K.C., At-tama A.A., Díaz D.D. // *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 229. 115506. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115506>
162. Filatova L., Emelianov G., Balabushevich N., Kly-achko N. // *Biocatalysis and Biotransformation*. 2020. V. 113. P. 97–106.
163. Gugliandolo E., Macri F., Fusco R., Siracusa R., D'Amico R., Cordaro M. et al. // *Vet. Sci.* 2021. V. 8. № 8. 167. <https://doi.org/10.3390/vetsci8080167>
164. Tsoutsos D., Kakagia D., Tamparopoulos K. // *J. Dermatol. Treat.* 2009. V. 20. № 4. P. 219–222.
165. Pitt S.J., Graham M.A., Dedi C.G., Taylor-Harris P.M., Gunn A. // *Br. J. Biomed. Sci.* 2015. V. 72. № 4. P. 174–181.
166. Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., Mc-Guckin M.A. // *Mucosal. Immunol.* 2008. V. 1. № 3. P. 183–97.
167. Caldara M., Friedlander R.S., Kavanaugh N.L., Aizenberg J., Foster K.R., Ribbeck K. // *Curr. Biol.* 2012. V. 22. № 24. P. 2325–2330
168. Lieleg O., Lieleg C., Bloom J., Buck C.B., Ribbeck K. // *Biomacromol.* V. 13. № 6. P. 724–1732.
169. Butnarasu C., Petrini P., Bracotti F., Visai L., Gua-gliano G., Fiorio Pla A. et al. // *Adv. Healthc. Mater.* 2022. V. 11. № 15. e2200340. <https://doi.org/10.1002/adhm.202200340>
170. Lutz T.M., Kimna C., Lieleg O. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2022. V. 215. P. 102–112.
171. Kimna C., Lutz T.M., Yan H., Song J., Crouzi-er T., Lieleg O. // *ACS Nano* 2021. V. 15. № 2. P. 2350–2362.
172. Kimna C., Lutz T.M., Lieleg O. // *Methods Mol. Biol.* 2024. V. 2763. P. 383–394.
173. Kimna C., Lieleg O. // *J. Control. Release.* 2019. V. 304. P. 19–28.
174. Nowald C., Käs Dorf B.T., Lieleg O. // *J. Control. Re-lease.* 2017. V. 246. P. 71–78.
175. Yan H., Chircov C., Zhong X., Winkeljann B, Do-bryden I., Nilsson H.E. et al. // *Langmuir.* 2018. V. 34. № 45. P. 13615–13625.
176. Fukui Y., Fukuda M., Fujimoto K. // *J. Mater. Chem. B.* 2018. V. 6. № 5. P. 781–788.
177. Balabushevich N.G., Kovalenko E.A., Le-Deygen I.M., Filatova L.Y., Volodkin D., Vikulina A.S. // *Materials and Design* 2019. V. 182. 108020. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108020>
178. Balabushevich N.G., Kovalenko E.A., Filatova L.Y., Kirzhanova E.A., Mikhalechik E.V., Volodkin D., Vi-kulina A.S. // *Macromol. Biosci.* 2022. V. 22. № 7. e2200005. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108020>
179. Balabushevich N.G., Kovalenko E.A., Maltseva L.N., Filatova L.Y., Moysenovich A.V., Mikhalechik E.V. et al. // *Adv. Eng. Mat.* 2022. 2101797. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108020>
180. Mikhalechik E.V., Basyreva L.Y., Gusev S.A., Pana-senko O.M., Klinov D.V., Barinov N.A. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 18. 10579. <https://doi.org/10.3390/ijms231810579>
181. Castangia I., Aroffu M., Allaw M., Perra M., Baroli B., Usach I. et al. // *Biomed. Pharmacother.* 2024. V. 177. 116998. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116998>

Mucins: Progress in Understanding Physiological Functions and Involvement in Pathological Processes, Prospects for Use (Review)

N. G. Balabushevich^{a, *}

^aLomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, 119991 Russia

**nbalab2008@gmail.com*

The review is devoted to the generalization of the main provisions of the structure, regulation of formation, physiological functions and participation in pathological processes of the main component of all mucous high-molecular glycoprotein mucin. Examples of biomedical application of mucins from various sources, including genetic engineering, and prospects for their use for diagnostics and creation of new drugs are considered.

Keywords: mucus, secreted mucins, membrane-bound mucins, composition, structure, properties, diagnostics, delivery, oncology