

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-17-26>



ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ АНТИТЕЛ К ПРОИЗВОДНЫМ МОРФИНА

А.Г. Берзина^{1,*}, Д.Х. Исмаилова¹, Д.В. Хвостов^{1,2}, М.А. Савина¹, Н.Н. Каркищенко¹

¹ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

² ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН
109316, Российская Федерация, Москва, ул. Талалихина, 26

Предложена схема иммунизации коз производными морфина, конъюгированными с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Показано, что антитела к морфину образуются в высоких титрах в сыворотке крови (2×10^{-6}) и молоке коз (1×10^{-4}). Специфичность антител к морфину доказана с помощью методов ИФА и Вестерн-блот.

Ключевые слова: антитела, иммунизация, козы, морфин, специфичность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Берзина А.Г., Исмаилова Д.Х., Хвостов Д.В., Савина М.А., Каркищенко Н.Н. Поиск эффективных антител к производным морфина. *Биомедицина*. 2025;21(2):17–26. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-17-26>

Поступила 04.04.2025

Принята после доработки 14.05.2025

Опубликована 10.06.2025

SEARCH FOR EFFECTIVE ANTIBODIES TO MORPHINE DERIVATIVES

Asya G. Berzina^{1,*}, Diana K. Ismailova¹, Daniil V. Khvostov^{1,2},
Maria A. Savina¹, Nikolay N. Karkischenko¹

¹ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

² V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences
109316, Russian Federation, Moscow, Talalikhina Str., 26

A scheme for immunization of goats with morphine derivatives conjugated with bovine serum albumin (BSA) is proposed. It was shown that antibodies to morphine are formed in high titers in blood serum (2×10^{-6}) and goat milk (1×10^{-4}). The specificity of antibodies to morphine was confirmed using ELISA and Western blot methods.

Keywords: antibodies, immunization, goats, morphine, specificity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Berzina A.G., Ismailova D.K., Khvostov D.V., Savina M.A., Karkischenko N.N. Search for Effective Antibodies to Morphine Derivatives. *Journal Biomed*. 2025;21(2):17–26. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-17-26>

Submitted 04.04.2025

Revised 14.05.2025

Published 10.06.2025

Введение

На протяжении почти двух десятков лет коллективы НЦБМТ ФМБА России (до 2013 года — НЦБМТ РАМН) и НИИ наркологии им. В.П. Сербского искали различные пути, направленные на поиск антител, специфически связывающих морфин и его производные. Ввиду важнейшей медицинской значимости опиатов и их столь же высокой социальной опасности в качестве наркотиков взгляды на механизм, действие и показания к применению менялись по мере прогресса биомедицинских наук.

При разработке вакцины от опиатной зависимости сотрудниками ННЦ наркологии — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» была использована технология получения поликлональных антител, включающая иммунизацию лабораторных животных белковыми конъюгатами двух производных морфина — 6-гемисукцинильным (6ГСМ) и 3-О-карбоксиметильным (ЗКММ). Было установлено, что при использовании такого суммарного иммуногена можно получить антитела, в одинаковой степени узнающие морфин, героин, кодеин и продукты их метаболизма. В ходе работы были получены антиморфиновые антитела на кроликах и мини-свиньях Светлогорской популяции [1]. Полученные первичные антитела к морфину были использованы в качестве иммуногена при создании антиидиотипической вакцины от опиатной зависимости [4]. При испытаниях на лабораторных животных в качестве адъювантов использовались липосомы и наночастицы бетулина [3, 8]. Несмотря на полученные первые обнадеживающие результаты, эта работа была приостановлена по ряду причин экономического характера. Помимо поликлональных кроличьих и свиных антител к двум производным морфина при совместной работе с НИИ ОЧБ ФМБА России (Санкт-Петербург) нами были получены и запатентованы моноклональные антитела к двум производ-

ным морфина — клоны ЗКММ и 6ГСМ [6, 7]. В гуманизированном виде они могли найти свое применение в иммунотерапевтических целях, но в силу сложившихся обстоятельств работа также была остановлена.

Современная биомедицина исследует новые иммунологические подходы к лечению зависимостей и связанных состояний. К ним относятся *пассивная иммунотерапия* (введение готовых антител, способных нейтрализовать наркотик в организме) и *активная вакцинация* (стимуляция выработки собственных антител против вещества-зависимости). Особенно актуальны такие методы для опиоидов (морфин, героин, фентанил и др.) на фоне мирового кризиса опиоидной зависимости [9]. Помимо лечения самой зависимости, обсуждается потенциальное влияние иммунотерапевтических методов на сопутствующие проблемы: болевой синдром, тревожно-депрессивные расстройства и психосоциальную адаптацию пациентов. Также важно понимать, какие препараты на основе антител уже используются в клинике (в т. ч. в России) и почему не все антитела пригодны для терапии.

Антиморфиновые антитела — это иммуноглобулины, специфически связывающие морфин или близкие опиоидные молекулы. В медицинской практике их предполагаемое применение — нейтрализация опиоидов в организме с терапевтической целью (не включая диагностические тесты). За последние ~10 лет за рубежом проведены обширные доклинические исследования и начаты первые клинические испытания таких антител.

Принимая во внимание успехи зарубежных авторов по пассивной иммунизации при лечении опиоидной зависимости, нами была возобновлена работа по получению поликлональных антиморфиновых антител. Учитывая то обстоятельство, что Минздравом России было разрешено применение козьих антител для пассивной

иммунотерапии от вируса Эбола, а также то обстоятельство, что козы являются гипериммунными животными и хорошими продуцентами антител, нами была начата работа по получению козьих антиморфиновых антител.

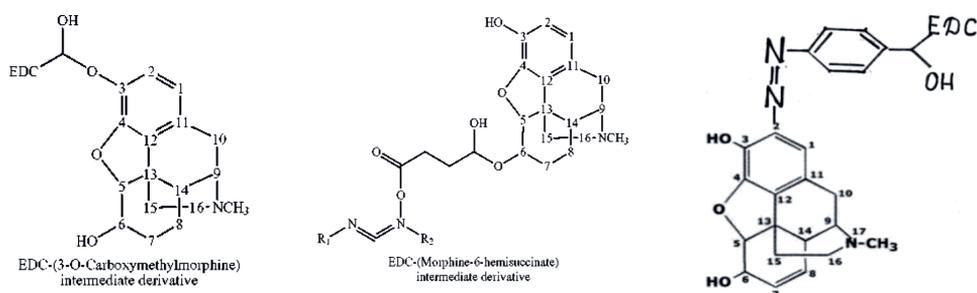
Цель работы — получить специфические антитела к морфину путем иммунизации коз производными морфина: 3-О-карбоксиметильным (КММ) и 6-гемисукцинилным (ГСМ), конъюгированным с белком БСА; определить титр антител в сыворотке крови и молоке иммунизированных коз, проверить специфичность антител к морфину методом Вестерн-блот и ИФА.

Материалы и методы

Для получения антител к морфину в работе были использованы ранее синтезированные антигены — конъюгаты производных морфина с бычьим сывороточным альбумином (БСА): 6-гемисукцинилным (ГСМ) и 3-О-карбоксиметильным (КММ) эфирами. При постановке иммуноферментного анализа (ИФА) использовали 2-р-карбоксофенилазومتильное производ-

ное, конъюгированное с гетерологичным белком-лизоцимом (ФАМ-Лиз) (рис. 1). Методика синтеза конъюгатов описана в патенте [4]. Работа по изучению влияния дозы антигена на титр иммунных сывороток к производным морфина проводилась путем иммунизации двух коз породы Русская белая по предложенной нами схеме (табл. 1). Для усиления иммунного ответа использовали адъювант Фрейнда полный (ПАФ) и неполный (НАФ) (Sigma-Aldrich).

Забор крови для тестирования на наличие антител осуществляли из краниальной полой вены. Сыворотки крови и молоко тестировали непрямым методом ИФА, используя в качестве антигена на твердой фазе ФАМ-лизоцим. Для определения антител использовали антивидовой конъюгат Monoclonal Anti-Goat Antibody +Ph (Sigma-Aldrich). Оптимизацию условий ИФА проводили с использованием метода «шахматного» титрования. Для блокировки свободных сайтов связывания на планшете в лунки вносили по 150 мкл блокирующего буфера (PBS, 3% БСА), инкубировали 30 мин при комнатной температуре. В качестве субстрата ферментативной реакции использовали р-р те-



КММ
EDC-(3-О-карбоксиметильное производное морфина)

ГСМ
EDC-(6-гемисукцинилное производное морфина)

ФАМ
EDC-(2-р-карбоксофенилазومتильное производное морфина)

Рис. 1. Структурные формулы производных морфина, участвующих в конъюгации с белком-носителем.
Fig. 1. Structural formulas of morphine derivatives involved in conjugation with a carrier protein.

Таблица 1. Схема иммунизации коз производными морфина
Table 1. Immunization scheme of goats with morphine derivatives

Пол, возраст, масса	Вводимый антиген	Доза, мг/кг массы	Способ введения антигена		
			1-я инъекция	2-я инъекция	3-я инъекция
1. Коза (самка, 3 года)	КММ-БСА + ГСМ-БСА	0,3	Внутримышечно в 2 точки задних конечностей в физ. р-ре с ПАФ (1:1)	Внутримышечно в 2 точки передних конечностей в физ. р-ре с НАФ (1:1)	Подкожно в 2 точки в область шейных лимфоузлов в физ. р-ре с НАФ (1:1)
2. Коза (самка, 3 года)		0,1			

траметилбензидина (ТМБ, ООО «Абисенс», Россия). Оптическую плотность окрашенного продукта ферментативной реакции измеряли на планшетном мультимодальном ридере Feyond-A400 («Allsheng», Китай) при длине волны 450 нм. За величину титра принимали те разведения, при которых величина оптической плотности превышала соответствующие значения в контроле в три раза. В качестве отрицательного контроля использовали сыворотку крови и молоко неиммунной козы.

Вестерн-блот анализ

Образцы ФАМ-лиз (20 мкл, концентрация 2 мкг/мкл) смешивали с равным объемом 2× буфера Лэммли (125 мМ Tris-HCl, pH=6,8, 4% SDS, 20% глицерин, 5% 2-меркаптоэтанол, 0,04% бромфеноловый синий) и денатурировали при 95°C в течение 5 мин. Электрофоретическое разделение проводили в геле Mini-Protean TGX, Any kD («BioRad», США) с использованием трис-глицинового буфера (25 мМ Tris-OH, 250 мМ глицин, 0,1% SDS). В качестве (-) контроля использовали коммерческий препарат бетта-эндорфина человека (Sigma-Aldrich) в той же концентрации.

Перенос белков на PVDF-мембрану («BioRad», США) осуществляли методом полусухого трансфера при 1,3 мА/см² в течение 10 мин. После переноса мембрану трижды промывали PBST (PBS с 0,1% Tween-20) по 5 мин. Для детекции конъюгата ФАМ-лиз. мембрану инкубировали 30 мин при 25°C с первичными антителами козы, используя сыворотку крови в разведении 1:2000. После отмывки в PBST

(3×5 мин) мембрану обрабатывали вторичными антителами — антивидовой конъюгат Monoclonal Anti-Goat Antibody +Ph (Sigma-Aldrich) в разведении 1:5000 в течение 30 мин при комнатной температуре. Избыток вторичных антител удаляли тремя циклами промывки PBST по 5 мин.

Сигнал визуализировали с использованием хемилюминесцентного субстрата ECL («BioRad», США) в соответствии с инструкцией производителя. Регистрацию и анализ сигналов проводили на системе геле-документирования ChemiDoc MP («BioRad», США) в режиме «Chemi High Resolution» с накоплением сигнала. (Примечания: все этапы выполнены в технических повторях; контроль специфичности сигнала подтвержден использованием отрицательных контролей; условия обработки данных (например, экспозиция) оптимизированы для минимизации фонового шума).

Результаты и их обсуждение

В ходе выполнения работы были подобраны оптимальные условия для постановки «непрямого» метода ИФА. Концентрации антигена — ФАМ-лиз. для адсорбции на твердой фазе составила 5 мкг/мл, разведение антивидового конъюгата — 1:5000.

Тестирование сывороток коз «непрямым» методом ИФА на 42-й день от начала иммунизации показало, что специфические антитела к морфину вырабатываются после цикла иммунизации приблизительно в одинаковых титрах 5×10^{-5} – $4,5 \times 10^{-5}$ (рис. 2), несмотря на различия в дозах вводимого антигена (0,3 и 0,1 мг/кг массы). Надо от-

метить, что через 2 мес. всего лишь после одной бустерной инъекции титр антител в сыворотке крови резко возрос и составил 2×10^{-6} . Анализ молока на содержание антител к морфину показал, что после первого цикла иммунизации антитела обнаружива-

ются в невысоких титрах — 3×10^{-3} . В результате бустерной инъекции титр антител в молоке повысился до 3×10^{-4} (рис. 3).

Проверка специфичности козьих антител, полученных к двум дериватам морфина: КММ и ГСМ, конъюгированным

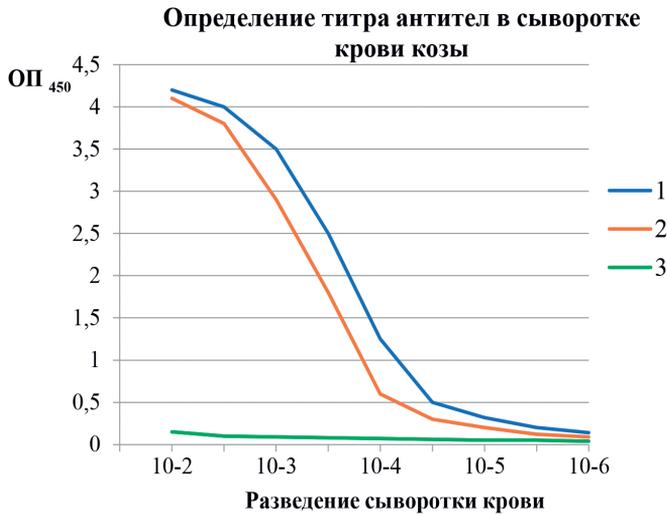


Рис. 2. Титры антисывороток коз, иммунизированных суммарным антигеном КММ-БСА + ГСМ-БСА на 42-й день от начала иммунизации: 1 — доза антигена 0,3 мг/кг, 2 — доза антигена 0,1 мг/кг, 3 — сыворотка крови неиммунной козы.

Fig. 2. Antiserum titers of goats immunized with the total antigen of KMM-BSA + GSM-BSA: 1 — antigen dose 0.3 mg/kg, 2 — antigen dose 0.1 mg/kg, 3 — blood serum of a nonimmune goat.

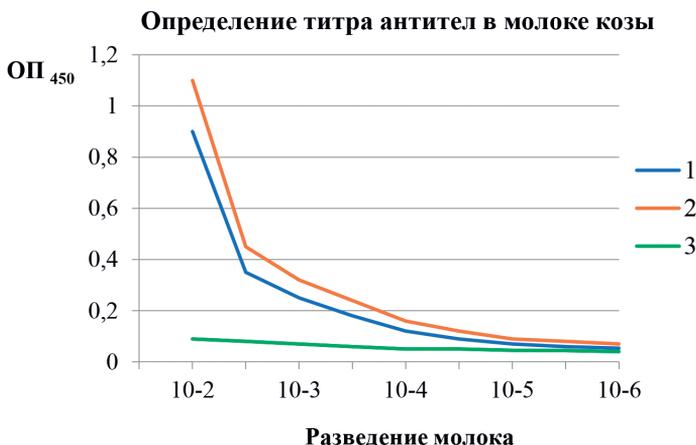


Рис. 3. Титры антител в молоке коз, иммунизированных суммарным антигеном КММ-БСА + ГСМ-БСА после бустерной инъекции: 1 — доза антигена 0,3 мг/кг, 2 — доза антигена 0,1 мг/кг, 3 — молоко неиммунной козы.

Fig. 3. Antibody titers in the milk of goats immunized with the total antigen of KMM-BSA + GSM-BSA: 1 — a dose of 0.3 mg/kg antigen, 2 — a dose of 0.1 mg/kg antigen, 3 — milk from a nonimmune goat.

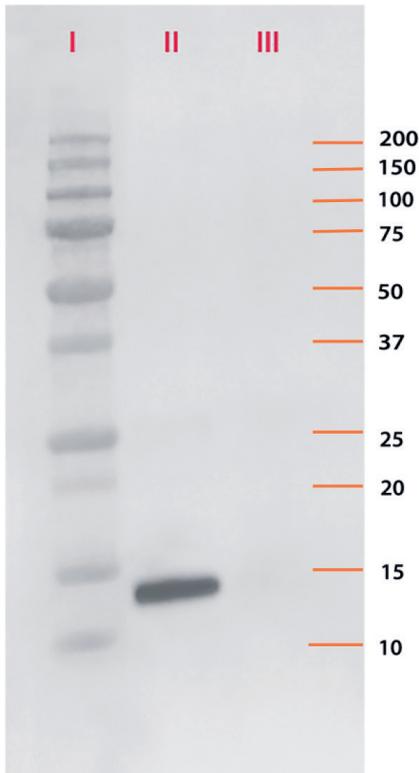


Рис. 4. Определение специфичности АТ1-М козы к морфину с помощью метода Вестерн-блот. Дорожка 1 — маркеры молекулярного веса, 2 — взаимодействие антител АТ1-М козы с ФАМ-лизоцим, 3 — (-) контроль.

Fig. 4. Determination of the specificity of АТ1-М goat to morphine using the Western blot method. Track 1 — molecular weight markers, 2 — interaction of goat АТ1-М antibodies with PHAM-lysozyme, 3 — (-) control.

с БСА с помощью метода Вестерн-блот, показала, что антитела специфически реагируют с третьим производным морфина — ФАМ, конъюгированным с лизоци-

мом. Положительная реакция — полоска на дорожке II в области, соответствующей молекулярной массе 14 кДа.

В результате проведенной работы от каждой козы в среднем было получено около 250 мл реиммунной сыворотки крови с титром антиморфиновых антител 2×10^{-6} для последующего препаративного выделения иммуноглобулинов. Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности использования коз в качестве продуцентов специфических антител к дериватам морфина.

Заключение

Многое, несмотря на тысячелетия применения морфина в клинической практике, остается непонятным и сегодня. Известно, например, что героин, или диацетилморфин (ДАМ) — самый опасный наркотик и самый мощный противокашлевый препарат. Другие дериваты морфина в той или иной степени ему уступают. В то же время появляются антитела к морфину, которые по определению должны нейтрализовать его действие. Парадокс заключается в том, что эти антиморфиновые антитела рекомендуются в качестве эффективных противокашлевых средств, т.е., блокируя действие морфия на кашлевой центр, они должны препятствовать противокашлевому действию.

В качестве примера можно привести ренгалин, разрешенное к медицинскому применению средство. В его составе аффинно-очищенные антитела к морфину, гистамину, брадикинину по 10000 ЕМД. Единственное указание по его применению — «проти-

Таблица 2. Продукция специфических антител к дериватам морфина у экспериментальных коз
Table 2. Production of specific antibodies to morphine derivatives in experimental goats

Животные	Титр антител			
	в сыворотке крови		в молоке	
	на 42-й день от начала иммунизации		на 115-й день от начала иммунизации (после бустерной инъекции)	
Коза № 1	5×10^{-5}	3×10^{-3}	2×10^{-6}	1×10^{-4}
Коза № 2	$4,5 \times 10^{-5}$	$2,5 \times 10^{-3}$	2×10^{-6}	1×10^{-4}

вокашлевое средство». Другой препарат, также разрешенный к применению, — пропротен-100, содержащий антитела к «мозгоспецифическому» белку S100 и показанный для уменьшения влечения к алкоголю, снижению рецидивов алкоголизма и т.д. Напомним, что члены семейства генов S100 участвуют в экспрессии иммунного гомеостаза, эпигенетических механизмах, апоптозе клеток, пролиферации, процессах воспаления и т.д. Подвид S100 В вырабатывается астроцитами и выполняет нейротрофическую функцию. Не касаясь полярных по отзывам оценок врачей и пациентов об эффективности иммунотерапии антителами ренгалина, пропротена и др., отметим лишь, что механизмы их целевого специфического действия весьма далеки от понимания даже на сегодняшний день.

Одно из ключевых достижений зарубежных исследователей — создание высокоаффинных моноклональных антител (mAb) против фентанила и аналогов. В 2023 году сообщено о полностью человеческом mAb CSX-1004 с пиколярным сродством к фентанилу. В экспериментах на мышах это антитело успешно отменило действие фентанила — как его аналгезию, так и опасную дыхательную депрессию от карфентанила. В исследованиях на обезьянах антитело защитило животных от повторных введений смертельных доз фентанила в течение 3–4 недель. При этом эффективность проявлялась без влияния на действие других опиоидов, например оксикодона. Эти данные демонстрируют принципиальную возможность использовать антитела для купирования передозировки опиоидов и профилактики рецидивов в течение длительного времени. Препарат CSX-1004 уже считается «клинически готовым» кандидатом и получил статус ускоренной разработки (Fast Track) Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) [11]. Начальные испытания на людях показали его переносимость без се-

рьезных побочных эффектов [10], что открывает путь к полноценным клиническим исследованиям.

Помимо фентанила, разрабатываются антитела и против других опиоидов. Например, исследуются моноклональные антитела, способные связывать героин и его активные метаболиты. В эксперименте на крысах вакцинация, индуцирующая антитела к героину/морфину, значительно снижала эффект героина: вакцина ослабляла аналгезию и эйфорию, сдвигая кривую дозового ответа вправо (снижение активности героина ~5-кратно). При этом специфичность антител была такова, что действие морфина как отдельного вещества практически не блокировалось [12]. Это важный момент: узкая специфичность позволяет, в случае необходимости, использовать альтернативные опиоиды для обезболивания пациента, даже если он иммунизирован против какого-либо конкретного опиоида (например, героина).

Насколько же такие подходы внедрены в практику? На сегодняшний день пассивная иммунотерапия опиоидной зависимости и передозировки находится на стадии исследований. В клинической практике еще нет зарегистрированных препаратов антител к наркотикам, но результаты доклинических работ обнадеживают. Преимущество антител — длительное действие. В отличие от налоксона, который быстро выводится, введение высокоаффинного IgG может обеспечивать недельную и более защиту от действия наркотика.

Важно отметить, что концепция иммунонейтрализации опиоидов разрабатывалась и ранее, но современный этап (2013–2023 гг.) характеризуется появлением технологий полностью человеческих антител, полученных, например, с помощью иммунизации трансгенных животных с человеческим репертуаром IgG [9]. Это позволяет избежать проблем иммуногенности,

присущих антителам из мышцы или других животных при применении у человека.

В нашей стране пассивная иммунизация широко используется в лечении инфекционных болезней и для нейтрализации различных ядов. В основном для этих целей используются антисыворотки и иммуноглобулины лошади. Недавно в нашей стране был разработан метод пассивной иммунизации против вируса Эбола с помощью козьих антител, нейтрализующих вирус. Испытания на добровольцах показали, что препараты иммуноглобулинов козы безвредны, апирогенны, нетоксичны для печени и почек человека, а также не обладают иммуносупрессивным действием [5].

Биологическая активность полученных нами ранее кроличьих и свиных антител к двум производным морфина проверялась на клеточной культуре глиобластомы T98G, экспрессирующей опиоидные μ -рецепторы в высокой плотности. Было показано, что добавление морфина в культуральную

среду приводит к усилению синтеза ДНК в клетках и увеличению пролиферации. При этом внесение антиморфиновых антител отменяло действие морфина аналогично действию налоксона, что служило доказательством антагонистических свойств антител по отношению к μ -опиоидным рецепторам [2]. Несомненно, проверка биологической активности антиморфиновых антител должна проводиться несколькими методами. Например, с целью изучения влияния антител к морфину на опиоидную и дофаминергическую систему необходимо проведение поведенческих тестов на лабораторных животных. Эксперименты с использованием трансгенных гуманизированных мышей, полученных в НЦБМТ ФМБА России, могли бы приблизить нас к пониманию процессов в организме человека под действием антиморфиновых антител, а также сделать выводы об эффективности их применения в иммунотерапевтических целях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Берзина А.Г., Ульянова Л.И., Гамалея Н.Б., Станкова Н.В., Капаназде Г.Д. Изучение иммунного ответа у мини-свиней светлогорской популяции к двум производным морфина. *Биомедицина*. 2018;2:15–21. [Berzina A.G., Ulyanova L.I., Gamaleya N.B., Stankova N.V., Kapanadze G.D. Isuchenie immunogo otveta u mini-sviney svetlogorskoy populacii k dvum proizvodnim morfina [The study of the immune response in mini-pigs of the Svetlogorsk population to two morphine derivatives]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2018;2:15–21. (In Russian)].
2. Берзина А.Г., Ульянова Л.И., Гамалея Н.Б., Климова Т.А., Трофимов А.В., Станкова Н.В. Особенности биологических свойств первичных, антиидиотипических и третичных антител к производным морфина, полученных в ксеногенных системах. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(22)(2–3):162–165. [Berzina A.G., Ulyanova L.I., Gamaleya N.B., Klimova T.A., Trofimov A.V., Stankova N.V. Osobennosti biologicheskikh svoystv pervichnih, antiidiotipicheskikh i treticheskikh anitel k proizvodnim morfina, poluchennih v ksenogennoy sistemah [Features of biological properties of primary, anti-idiotypic and tertiary antibodies to morphine derivatives obtained in xenogenic systems]. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(22)(2–3):162–165. (In Russian)].
3. Берзина А.Г., Ульянова Л.И., Савина М.А., Буркова А.А. Влияние антиидиотипических антител к морфину на особенности поведения вакцинированных крыс в эксперименте с применением препарата наночастиц из тритерпеноидов бересты в качестве адьюванта. *Вопросы наркологии*. 2023;35(3):85–97. [Berzina A.G., Ulyanova L.I., Savina M.A., Burkova A.A. Vliyanie antiidiotipicheskikh anitel k morfinu na osobennosti povedeniya vaktsinirovannykh kris v eksperimente s primeneniem preparata nanochastits iz triterpenoidov beresty v kachestve adyuvanta [The effect of antiidiotypic antibodies to morphine on the behavior of vaccinated rats in an experiment using a preparation of nanoparticles from birch bark triterpenoids as an adjuvant]. *Voprosi narkologii [Journal of Addiction Problems]*. 2023;35(3):85–97. (In Russian)].
4. Гамалея Н.Б., Берзина А.Г., Шестаков К.А., Капаназде Г.Д., Ревякин А.О., Фокин Ю.В. Иммуноген для лечения и профилактики зависимости от опиатов. Патент РФ № 2548802, опублик. 20.04.2015. [Gamaleya N.B., Berzina A.G., Shestakov K.A., Kapanadze G.D., Revjakin A.O., Fokin Yu.V. Immunoconjugate for treatment and prevention of dependence on opiates. Patent of the Russian Federation No. 2548802, published 20.04.2015. (In Russian)].

- Fokin Ju.V. *Immunogen dlya lecheniya i profilaktiki zavisimosti ot opiatov [Immunogen for treating and preventing opiate addiction]*. Patent RU No. 2548802, publ. 20.04.2015. (In Russian)].
- Зубавичене Н.М. *Получение и изучение свойств козьих и овечьих лечебно-профилактических иммуноглобулинов против болезни Эбола*. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. 2001. [Zubavichene N.M. *Poluchenie i izuchenie svoystv koz'ih i oveh'ih lechebno-profilakticheskikh immunoglobulinov protiv bolezni Ebola [Obtaining and studying the properties of goat and sheep therapeutic and prophylactic immunoglobulins against Ebola disease]*. Avtoref. diss. ... cand. biol. sci. 2001. (In Russian)].
 - Ищенко А.М., Кудлинг Т.В., Сергеев В.Е., Трофимов А.В., Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Берзина А.Г. *Моноклональные антитела 6G1 к производным морфина*. Патент РФ № 2703494, опубли. 18.10.2019, бюллетень № 29. [Ishchenko A.M., Kudling T.V., Sergeev V.E., Trofimov A.V., Gamaley N.B., Ulyanova L.I., Berzina A.G. *Monoklonalnie antitela 6G1 k proizvodnim morfina* [6G1 monoclonal antibodies to morphine derivatives]. Patent RU No. 2703494, publ. 18.10.2019, bull. No. 29. (In Russian)].
 - Ищенко А.М., Кудлинг Т.В., Сергеев В.Е., Трофимов А.В., Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Берзина А.Г. *Моноклональные антитела 3K11 к производным морфина*. Патент РФ № 2702002, опубли. 03.10.2019, бюллетень № 28. [Ishchenko A.M., Kudling T.V., Sergeev V.E., Trofimov A.V., Gamaley N.B., Ulyanova L.I., Berzina A.G. *Monoklonalnie antitela 3K11 k proizvodnim morfina* [3K11 monoclonal antibodies to morphine derivatives]. Patent RU No. 2702002, publ. 03.10.2019, bull. No. 28. (In Russian)].
 - Каркищенко В.Н., Берзина А.Г., Климова Т.А., Гамалея Н.Б., Агельдинов Р.А., Кузнецов А.Е., Корсун И.С., Нестеров М.С., Ульянова Л.И. *Формирование, характеристика и in vivo тестирование липосомированных антиидиотипических антител к производным морфина*. *Биомедицина*. 2021;17(4):8–17. [Karkischenko V.N., Berzina A.G., Klimova T.A., Gamaley N.B., Ageldinov R.A., Kuznetsov A.E., Korsun I.C., Nesterov M.S., Ulyanova L.I. *Formirovanie, harakteristika in vivo testirovanie liposomirovannih antiidiotipicheskikh antitel k proizvodnim morfina* [Preparation, characterization, and preliminary in vivo testing of liposomated antiidiotypic antibodies against morphine derivatives]. *Biomeditsina* [Journal Biomed]. 2021;17(4):8–17. (In Russian)].
 - Bremer P.T., et al. Investigation of monoclonal antibody CSX-1004 for fentanyl overdose. *Nature Communications*. 2023;14(1):7700.
 - Gallant J.P., et al. Identification and biophysical characterization of a novel domain-swapped camelid antibody specific for fentanyl. *Journal of Biological Chemistry*. 2024;300(8):107502. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107502.
 - Schwienteck K.L., et al. Effectiveness and selectivity of a heroin conjugate vaccine to attenuate heroin, 6-acetylmorphine, and morphine antinociception in rats: Comparison with naltrexone. *Drug and alcohol dependence*. 2019;204:107501.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Берзина Ася Григорьевна*, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: berzina07@mail.ru

Исмаилова Диана Хусейновна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: ismailovadk@scbmt.ru

Хвостов Даниил Владиславович, к.т.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»; ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Asya G. Berzina*, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: berzina07@mail.ru

Diana K. Ismailova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ismailovadk@scbmt.ru

Daniil V. Khvostov, Cand. Sci. (Tech.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Савина Мария Анатольевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: graff22@mail.ru

Каркищенко Николай Николаевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Maria A. Savina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: graff22@mail.ru

Nikolay N. Karkischenko, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author