

УДК 616-056.3;615-035.1;615-275.4

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПЕРСИСТЕНЦИИ ПРОДУКЦИИ IgE И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЙ (ОБЗОР)

© 2023 г. Д. Б. Чудаков¹ *, М. В. Коновалова¹, М. А. Стрельцова¹,
О. А. Шустова¹, А. А. Генералов¹, Г. В. Фаттахова¹

¹ Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

*e-mail: boris-chudakov@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.04.2023 г.

После доработки 17.06.2023 г.

Принята к публикации 06.07.2023 г.

Обзор посвящен анализу основных механизмов формирования IgE-продуцирующих клеток в организме и краткому обзору основных средств-кандидатов для использования в инновационных методах терапии IgE-зависимых патологий. Представлены данные, согласно которым роль IgE⁺ плазматических клеток и различных субпопуляций В-лимфоцитов памяти в формировании и персистенции состояния сенситизации на безвредный аллерген различается в зависимости от используемой модельной системы или исследуемого клинического случая. Следовательно средства, мишенями которых являются сигнальные пути, участвующие в регуляции как плазматических клеток, так и В-лимфоцитов памяти особенно перспективны в терапии аллергических заболеваний. Авторы делают выводы, что в качестве таких мишеней наиболее перспективны компоненты клеточного ответа на окислительный стресс и связанные с ним генотоксический стресс и стресс ЭПР, поскольку все они прямо или косвенно влияют на процессы, регулирующие обе эти субпопуляции и вовлечены в процесс формирования и поддержания локального аллергического воспаления. В обзоре приведены данные, указывающие на особую перспективность использования в этой связи наночастиц благородных металлов и комплексов редкоземельных металлов лантаноидов, ввиду их способности индуцировать в малых дозах долговременные эффекты в связи с изменением свойств клеток врожденного иммунитета и длительным накоплением в организме.

Ключевые слова: IgE, В-лимфоциты, астма, клеточный стресс, окислительный стресс, низкомолекулярные фармакологические ингибиторы, неорганические наночастицы

DOI: 10.31857/S0555109923060028, **EDN:** CUKZYG

В настоящее время по всему миру, в особенности в развитых странах, наблюдается значительное увеличение числа больных с аллергическими заболеваниями, обусловленными формированием продукции IgE на безвредные антигены [1, 2]. К подобным патологиям относятся аллергическая астма, аллергический ринит, атопический дерматит, аллергический конъюнктивит [1–4]. Несмотря на то, что изучением механизмов, ответственных за формирование и персистенцию продукции IgE, занимаются многие исследовательские группы, как в России [5, 6], так и за рубежом [1, 7], механизмы данных процессов пока еще не достаточно поняты. Одной из важнейших пока не разрешенных проблем является вопрос о роли различных субпопуляций В-лимфоцитов и плазматических клеток в персистенции состояния IgE-опосредованной сенсibilизации организма к аллергенам и механизмы формирования таких субпопуляций. Без понимания этих вопросов невозможна разра-

ботка новых методик аллерген-специфической иммунной терапии, которые были бы направлены не просто на индукцию синтеза протективных антител, блокирующих связывание аллергена с IgE на поверхности базофилов и тучных клеток [8, 9], но и на элиминацию существующих продуцентов и их непосредственных предшественников.

Согласно классической точке зрения, формирование В-лимфоцитов, продуцирующих изотипы, отличные от IgM и IgD, происходит всегда в герминальных центрах – структурах, формируемых в В-клеточных фолликулах корковой зоны лимфатических узлов [10, 11]. В процессе первичного иммунного ответа из этих структур развиваются как плазматические клетки – терминально дифференцированные клетки, характеризующиеся развитым секреторным аппаратом и ответственные за продукцию антител, так и В-лимфоциты памяти, сохраняющие экспрессию мембранных изоформ

соответствующих Ig, не продуцирующие растворимых антитела, но способные при новой встрече с антигеном к пролиферации и дифференцировке в процессе вторичного иммунного ответа [12, 13]. Вследствие малочисленности IgE^+ В-лимфоцитов и наличия на поверхности большинства В-лимфоцитов и плазматических клеток низкоаффинного рецептора к IgE молекулы CD23, способной связывать IgE, продуцируемой другими клетками, определение “истинных” IgE^+ В-лимфоцитов и плазматических клеток сильно затруднено [14, 15]. Несмотря на достаточно большой промежуток времени, в течение которого вопрос изучался разными исследовательскими группами, конкретные клеточные субпопуляции, ответственные за персистенцию IgE-опосредованной сенсibilизации, и их точная локализация пока не определены однозначно. Результаты исследований аллергических моделей с использованием лабораторных животных, получаемые разными группами оказываются противоречивыми и не всегда согласуются с данными, получаемыми в клинической практике. Вследствие существенных различий в механизмах, обеспечивающих персистенцию В-клеток памяти и плазматических В-клеток, спектр средств, направленных на специфическую их элиминацию из организма в том и в другом случае будет существенно различным.

Целью данного обзора является краткое обобщение наиважнейших данных, полученных в последние годы относительно выявления субпопуляций, ответственных за персистенцию состояния IgE-зависимой сенсibilизации, механизмов их формирования и поддержания в организме. Кроме того, будут приведены некоторые данные о потенциальных мишенях, на которые могут быть направлены новые средства этиотропной терапии аллергических заболеваний, направленные на элиминацию IgE-продуцентов и их предшественников, и кратко описаны некоторые потенциальные инновационные средства терапии аллергопатологий.

ФОРМИРОВАНИЕ IgE^+ В-ЛИМФОЦИТОВ

Общеизвестно, что формирование В-лимфоцитов, продуцирующих антитела классов IgG и IgA в ответ на чужеродный антиген, происходит с участием герминальных центров В-клеточных фолликул коровой зоны лимфатических узлов [5, 11]. В то же время ряд клинических данных, согласно которым наличие по крайней мере в некоторых случаях повышенной по сравнению со здоровыми донорами продукции IgE у больных с разными формами аллергии не сопровождается повышенной продукцией IgG (IgA) [16, 17], либо по крайней мере на отсутствие корреляции между продукцией IgE и другими субклассами [18, 19], может указы-

вать на наличие особенного пути формирования IgE-продуцентов.

Так, в работах начала 2010-х годов было показано, что IgE^+ В-лимфоциты в герминальных центрах очень малочисленны и быстро исчезают из данных структур в процессе их созревания, что обуславливается склонностью подобных клеток к апоптозу [20, 21]. Формирование герминальных центров требует индукции как в В-, так и в Т-лимфоцитах, экспрессии транскрипционного репрессора Bcl6 (белок 6 В-клеточной лимфомы) [10]. Однако ранее было установлено, что транскрипционный репрессор Bcl6 препятствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgE, в особенности прямому переключению с IgM на IgE [22]. Эти данные вступают в противоречие с клинической практикой, указывающей на персистенцию IgE-продукции и переключения на IgE у больных с аллергией I-го типа [2–4], что косвенно указывает на возможную роль герминальных центров как структур, ответственных за формирование долгоживущих В-лимфоцитов памяти и плазматических клеток [10, 11], в иммунном ответе на аллергены [2–4]. Помимо герминальных центров, В-лимфоциты при активации формируют экстрафолликулярные фокусы, располагающиеся в медуллярной зоне лимфатических узлов и не требующие на зрелых стадиях экспрессии Bcl6 в В-лимфоцитах [23]. Логично было бы предполагать участие именно данных структур в формировании продукции IgE. Действительно, согласно некоторым ранним и более новым данным, переключение изотипов может происходить и вне герминальных центров [24, 25]. Однако в экстрафолликулярных фокусах образуются в основном короткоживущие плазмабласты, не способные к формированию долговременных плазматических клеток и В-клеток памяти [15].

В связи с этим доминирующей на сегодняшний день является точка зрения, согласно которой переключение В-лимфоцитов на синтез IgE происходит двумя основными путями. Во-первых, прямым путем с изотипа IgM в ходе первичного иммунного ответа в ранних герминальных центрах, при этом формирующиеся IgE^+ клетки быстро покидают герминальные центры и развиваются далее экстрафолликулярно в короткоживущие плазмабласты [20, 21]. Во-вторых, последовательно через изотип IgG_1 , особенно при вторичной встрече с аллергеном [26]. Ряд работ указывают на преобладание последовательного переключения при формировании продукции IgE. Согласно опубликованным данным, при первичном иммунном ответе формируются несколько субпопуляций В-клеток памяти, наиболее важные из которых $\text{PD-L2}^+\text{CD80}^-\text{CD73}^-$, $\text{PD-L2}^+\text{CD80}^+\text{CD73}^-$ и $\text{PD-L2}^+\text{CD80}^+\text{CD73}^+$. При повторной встрече с антигеном только последняя субпопуляция склонна к быстрому переключе-

нию на последующие изотипы, в том числе на IgE (обычно с IgG₁-изотипа), а первые две формируют герминальные центры вторичного иммунного ответа [26, 27]. Таким образом, формирование продукции IgE и герминальных центров при вторичном ответе могут быть не связанными друг с другом, хотя само по себе формирование IgG₁⁺ В-клеток памяти при первичном иммунном ответе, в том числе и способных к последовательному переключению на IgE, происходит в герминальных центрах. [26]. Результаты, полученные на экспериментальных моделях, подтверждаются данными новых работ по анализу образцов из миндалин и назальных полипов больных аллергическим ринитом и астмой, у которых формирование продукции IgE происходило экстрафолликулярно, или по крайней мере не было связано с индукцией герминальных центров [28, 29]. Данные по секвенированию транскриптома единичных IgE⁺ плазматических клеток указывают на то, что последние имеют генную сигнатуру, более близкую к таковой у IgG1⁺ плазмабластов, чем у IgG₁⁺ плазматических клеток, отличаются “незрелостью” и, следовательно, скорее всего формируются экстрафолликулярно [30].

Такой механизм формирования продукции IgE объясняет, в частности, смысл переключения В-клеток как на IgG₄ (IgG₁ у мышей), так и на IgE при стимуляции цитокином ИЛ-4 *in vitro* [31, 32]. У аллергиков активируемый ИЛ-4 STAT6 стимулирует переключение именно на IgE. Это можно объяснить не только участием дополнительных транскрипционных факторов, таких как NFIL3 [33], меняющих активность STAT6, но и тем, что при первичном иммунном ответе у предрасположенных к аллергии лиц формируется больше тех IgG₁⁺ клеток, которые в дальнейшем способны не к вторичному формированию герминальных центров, а к переключению с IgG₁ на IgE. Однако несмотря на наличие в литературе сведений о повышенной продукции IgG₄ на аллерген у больных в сравнении со здоровыми донорами [34, 35], нами ранее было показано отсутствие достоверной разницы по продукции специфического IgG в целом и IgG₄ в частности между больными и здоровыми донорами [17], что согласуется с другими литературными данными [18, 19].

Таким образом, новейшие сведения о молекулярных механизмах переключения предполагают модель, согласно которой состояние сенсибилизации к аллергену объясняется существованием IgG₁⁺ (у человека IgG₄-субкласс) В-лимфоцитов памяти, формируемых в герминальных центрах, способных к быстрой вторичной (в том числе в экстрафолликулярных фокусах) дифференцировке в короткоживущие IgE⁺ плазматические клетки и

плазмабласты при вторичной встрече с аллергеном [15, 26]. В этом случае именно В-лимфоциты памяти ответственны за сохранение состояния сенсибилизации. Такие сведения получены на моделях с использованием лабораторных животных [15, 26], однако, это противоречит тем клиническим данным, которые указывают на отсутствие корреляций между продукцией IgE и IgG₄ у пациентов с разными формами IgE-зависимой аллергии [16–19]. Кроме того, несмотря на повышение содержания IgE в крови при новой встрече с аллергеном, существенная продукция IgE сохраняется у больных и при длительном отсутствии контакта с таковым [1, 4]. Следовательно, можно предположить, что существует иной клеточный механизм, связанный с сохранением состояния сенсибилизации за счет существования долго живущих IgE⁺ плазматических клеток. Ниже будут рассмотрены результаты работ, целью которых было выявление подобных клеток.

ДОЛГОЖИВУЩИЕ IgE⁺ ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ – АРГУМЕНТЫ “PROS AND CONS”

Приведенные выше данные о малой вероятности формирования IgE⁺ В-лимфоцитов в рамках герминальных центров, по-видимому, не подтверждают гипотезу прямого формирования IgE⁺ плазматических клеток из наивных В-лимфоцитов после первичного контакта с антигеном. Важно также подчеркнуть, что согласно результатам, полученным в работе Yang et al., формирующиеся IgE⁺ плазматические клетки сохраняют поверхностную экспрессию мембранной изоформы Ig в отличие от дифференцирующихся плазматических клеток, продуцирующих других классы Ig [21]. Кроме того, сигнальный путь, запускаемый при активации антигеном В-клеточного рецептора типа IgE, приводит к изменению внутриклеточной локализации анти-апоптотического белка митохондрий Bax1 и индукция апоптоза [36]. Представленные результаты в совокупности делают предположение о ведущей роли IgE⁺ долгоживущих плазматических клеток в сохранении состояния сенсибилизации у больных при постоянной ре-экспозиции аллергена маловероятным. Было также показано, что одной из особенностей IgE⁺ ранних плазматических клеток является слабая миграция по направлению градиента хемокина CXCL12 (не связанная с меньшей экспрессией его рецептора CXCR4), что препятствует их миграции в костный мозг и сохранению там длительное время [37], в связи с чем формирование долгоживущих IgE⁺ продуцирующих клеток очень затруднено, если возможно. Кроме того, IgE⁺ плазматические клетки экспрессируют меньше S1PR1 рецептора к сфингозин-1-фосфату, необходимого для выхода клетки из герминального центра и начальных этапов ми-

грации из лимфоузлов [36]. Последние данные указывают на то, что IgE⁺ В-лимфоциты характеризуются повышенной экспрессией на поверхности молекул CD19, CD79a/b, BAFF-R, IL4RA, индуцирующих продолжительный тонический выход ионов кальция в цитоплазму и особый вариант кальций-зависимого сигнального каскада, активирующего в конечном итоге кальциневрин-B1 — Bcl2L11 — зависимый апоптоз [38].

Тем не менее наличие относительно стабильной продукции специфического IgE у больных с различными видами IgE-зависимой гиперчувствительности должно указывать на существование долгоживущих IgE⁺ плазматических клеток [1–4], что также подтвердили исследования на клиническом материале [30]. Однако в данной работе анализ транскриптома таких клеток указывал на их принадлежность скорее к незрелым плазмабластам, чем к зрелым долгоживущим плазматическим клеткам [30]. Несмотря на это, в некоторых моделях аллергии на лабораторных животных существование IgE⁺ плазматических клеток было подтверждено экспериментально. Так, в модели пищевой аллергии было показано не только формирование IgE⁺ В-клеток памяти уже при первичном иммунном ответе, но и их крайне длительную персистенцию в организме [39]. Результаты более новой работы указывают на то, что при относительно кратковременном (4 недели) поступлении аллергена через слизистые организма, несмотря на индукцию кратковременного IgE-ответа, формирование IgE-экспрессирующих плазматических клеток практически не происходит. При длительном (15 недель) поступлении аллергена наблюдается их формирование и миграция в костный мозг, как и в случае плазматических клеток других изотипов [40]. При явной экспрессии транскрипционного фактора Blimp1, определяющего программу развития плазматических клеток, не все IgE⁺ клетки, мигрировавшие в костный мозг, экспрессировали CD138, что могло приводить к недооценке их количества в более ранних работах [40].

Наиболее вероятно, что в генерации и поддержании продукции специфического IgE могут участвовать как долгоживущие В-лимфоциты памяти, в том числе и иных изотипов, дифференцирующихся в IgE⁺ при повторном попадании аллергена в организм, так и собственно IgE⁺ В-клетки памяти. Роль этих двух различных субпопуляций в разных системах может быть различна. Таким образом очевидно, что в качестве мишеней для разработки средств, направленных на элиминацию IgE-продуцирующих клеток и их предшественников, необходимо выбирать сигнальные пути, которые имеют значение для функционирования этих обеих субпопуляций.

IgE⁺ ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ И В-ЛИМФОЦИТЫ ПАМЯТИ – СВЯЗЬ С СИГНАЛЬНЫМИ ПУТЯМИ, ВОВЛЕЧЕННЫМИ В КЛЕТОЧНЫЙ ОТВЕТ НА РАЗНЫЕ ТИПЫ СТРЕССА

Общеизвестно, что одними из универсальных сигнальных путей, работающих во многих типах клеток, являются сигнальные пути, ответственные за клеточный ответ на разные типы стресса. Различают три основных типа клеточного стресса — это окислительный стресс, возникающий вследствие повреждающего влияния активных форм кислорода (АФК) на различные клеточные структуры [41], генотоксический стресс, возникающий в ответ на различные типы повреждения ДНК [42, 43], и стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР), вызываемый накоплением дефолдированных белков в ЭПР [44, 45]. Хотя с АФК связывают активацию многих сигнальных путей, в том числе анти-апоптотического и важного для пролиферации иммунных клеток MAP-киназного [46, 47], основным специфическим сигнальным механизмом, ответственным за защиту клеток от АФК и активирующийся ими, является Keap1-Nrf2-сигнальный путь [48, 49]. Кратко его суть заключается в том, что экспрессируемый транскрипционный фактор Nrf2 в цитоплазме клетки связывается с белком Keap1, который катализирует его убиквитинирование и деградацию. АФК окисляют свободные тиоловые группы остатков цистеина Keap1, что приводит к снижению его сродства с Nrf2 и диссоциации от последнего, в результате чего Nrf2, накапливаясь в ядре, активирует экспрессию генов ферментов антиоксидантной защиты [48, 49]. Основными “игроками” в клеточном ответе на повреждение ДНК являются серин/треонинкиназы ATM и ATR, а также ДНК-протеинкиназы, фосфорилирование мишеней которых останавливает клеточный цикл и запускает экспрессию компонентов системы репарации ДНК [50]. Наконец, “классический” стресс ЭПР активирует три различных независимо активируемых, сигнальных пути — IRE1a-зависимый, PERK-зависимый и ATF6a-зависимый [51, 52]. При этом IRE1a, обладая эндонуклеазной активностью, не только уменьшает общий пул мРНК в клетках и снижает синтез белка, но и ответственна за специфический сплайсинг мРНК транскрипционного фактора XBP-1, усиливая его экспрессию и накопление. Одной из мишеней XBP-1 являются последовательности ДНК, кодирующие молекулярный шаперон GRP78, а также белок CHOP, обладающий про-апоптотической активностью. Накопление дефолдированных белков индуцирует диссоциацию GFP78 из его комплексов с люменальными доменами белков IRE1a и PERK в ЭПР. Это приводит к изменению конформации последних, олигомеризации и аутофосфорилированию, что запускает соответ-

ствующие сигнальные пути. PERK является киназой, фосфорилирующей фактор eIF2 α , что ведет к остановке синтеза большинства белков, за исключением некоторых белков, выполняющих про-апоптотическую роль [51, 52]. ATF6 α — трансмембранный белок аппарата Гольджи, который при возникновении стресса ЭПР подвергается ограниченному протеолизу, в результате чего его часть, обращенная в цитоплазму, диссоциирует и транспортируется в ядро, где выполняет роль транскрипционного фактора. Сигнальные пути с участием IRE1 α и ATF6 α в основном выполняют антиапоптотическую функцию и ответственны за усиление синтеза шаперонов и липидов ЭПР. Если стресс ЭПР сохраняется, тогда в СНОР инициирует апоптоз в клетке.

Известно, что вышеописанные сигнальные пути играют очень важную роль в регуляции функции адаптивных В- и Т-лимфоцитов. Так, окислительный стресс средней интенсивности необходим для индукции дифференцировки антителопродуцирующих клеток [53]. Окислительный стресс в Т-лимфоцитах стимулирует продукцию ИЛ-4 [54]. Генотоксический стресс малой интенсивности в В-лимфоцитах стимулирует дифференцировку герминальных центров, а в случае большей интенсивности может ингибировать данный процесс (путем фосфорилирования фактора Bcl6 киназой ATM и его последующей деградации) [55, 56]. Индукция гомеостатического стресса ЭПР является частью обычной программы развития плазматических В-клеток. В классическом варианте дифференцировка плазматических клеток связана только с активацией IRE1-зависимого и ATF6-зависимого сигнальных путей, способствующих выживанию [57]. Недавно была выявлена положительная корреляция секреции IgE и экспрессией СНОР, GRP78 в назальных образцах больных аллергическим ринитом, что предполагает наличие дополнительного PERK-зависимого пути при продукции IgE [58]. Принимая во внимание уникальное строение молекул IgE и особенности процессов созревания их аффинности, предстоит выяснить, какая из ветвей ЭПР стресса доминирует в IgE⁺-продуцирующих В клетках.

Весьма важно, что процессы в тканевых клетках, подвергающихся действию агентов, индуцирующих клеточный стресс, также могут оказывать стимулирующее влияние на синтез про-аллергических антител. Активные формы кислорода способны повреждать клетки эпителиального барьера [59], что приводит к высвобождению из них аларминов (АТФ [60], мочевой кислоты [61] и других), и продукции тканевых цитокинов (ИЛ-33 и тимусного стромального лимфопоэтина) [62], активирующих различные звенья врожденного и адаптивного иммунитета в сторону развития воспаления 2-го типа [62]. Действительно, в моделях аллергии на лабораторных животных была подтверждена связь

аллергического воспаления не только с тканевым окислительным стрессом [59, 63], но также и с генотоксическим [59, 64], и стрессом ЭПР [65].

Согласно одной из ведущих гипотез, развиваемой в литературе с начала 2000-х годов, увеличение числа и распространенности аллергических заболеваний в развитых странах объясняется неблагоприятным действием аэрополлютантов, в особенности частиц, являющихся продуктами неполного сгорания дизельного топлива и их компонентов, полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), на иммунную систему [3, 67, 68]. В недавних работах было обнаружено, что именно ПАУ, адсорбированные на частицах, обладают адъювантной активностью, которая усиливала формирование продукции IgE и развитие астмы у мышей [69]. Кроме того, прототипный ПАУ бензо(а)пирен способен индуцировать аллергическое воспаление, аналогичное возникающему под воздействием целых частиц [70–73], что было подтверждено нами в последних опытах (результаты готовятся к публикации). Нами также были выявлены адъювантные свойства частиц дизельного топлива на индукцию аллерген-специфических антител [74]. Известно также, что избыточная масса тела и связанные с этим процессы в жировой ткани являются причиной усиления симптоматики аллергических заболеваний [75, 76]. Полагают, что как в случае индукции воспаления под действием аэрополлютантов [77], так и в случае ожирения [78], ведущую роль на начальных стадиях может играть именно клеточный ответ на окислительный стресс и, следовательно, на связанные с ним стресс генотоксический [65] и стресс ЭПР [66]. Таким образом, сигнальные пути, ответственные за клеточный ответ на данные типы стресса, являются первыми кандидатами при поиске молекулярных мишеней этиотропной терапии IgE-зависимых патологий.

Известно, что AMP-зависимая протеинкиназа (AMPK) регулирует как формирование В-лимфоцитов памяти после реакции первичного иммунного ответа, так и плазматических клеток. В случае плазматических клеток она подавляет продукцию ими иммуноглобулинов и, ингибируя митофагию, приводит к накоплению активных форм кислорода в клетках, что вызывает их гибель. В случае В-клеток памяти она напротив необходима для их дифференцировки [79]. Таким образом, эффект AMPK на вторичный иммунный ответ может различаться в зависимости от того, в каких именно клетках она активна преимущественно. Несмотря на это AMPK-зависимый сигнальный каскад также является довольно универсальным для В-лимфоцитов памяти и плазматических клеток. В Т-лимфоцитах данный фермент также играет важную роль, стимулируя экспрессию Bcl6 и последующую дифференцировку в Т-фолликулярные хелперы [80]. Если принять во внимание это обстоя-

тельство и допустить, что экстрафолликулярная активация, но не активация герминальных центров, играет преимущественную роль в продукции IgE (что было показано другими [28, 29] и нами [81]), можно предположить что активация AMPK должна ингибировать продукцию про-аллергических IgE антител, поскольку: 1) AMPK-зависимая дифференцировка Т-фолликулярных хелперов [80], важных компонентов реакции герминального центра [10, 11], потенциально способна сместить активацию В-лимфоцитов в сторону формирования герминальных центров за счет усиления вероятности формирования контактов В-лимфоцитов с увеличенным числом Т-фолликулярных хелперов; 2) AMPK ингибирует продукцию иммуноглобулинов терминально дифференцированными плазматическими клетками [79]. Согласно первоначально полученным данным нокаут AMPK-киназы в В-лимфоцитах не оказывает достоверного влияния на первичный иммунный ответ на Т-зависимый антиген [82]. Тем не менее, результаты более новой работы показывают, что при таком селективном нокауте происходит небольшое, но достоверное усиление первичного иммунного ответа на NP-KLH [83]. Таким образом, при системном введении активатора AMPK AICAR преобладает влияние, связанное с функцией Т-лимфоцитов [80], происходит активация Т-зависимого иммунного ответа, что как раз объясняется косвенным через активацию Т-фолликулярных хелперов [80]. Однако в случае, если во вторичном иммунном ответе на аллерген превалирующая роль принадлежит IgG_1^+ В-клеткам памяти, дифференцирующимся в IgE-продуценты, как в работе [26], в таком случае активация AMPK может быть необходима для продукции IgE. Это также следует из результатов работы [83], согласно которым активность AMPK киназы в В-лимфоцитах памяти важна для их выживания. Возможно, существует еще один путь, по которому активация AMPK может косвенно оказывать влияние на продукцию IgE и аллергическое воспаление в целом. Известно, что активация данной киназы в В-лимфоцитах важна для индукции экспрессии IgD-изоформы В-клеточного рецептора [82]. Последние работы показали, что секреторная изоформа IgD связывается с базофилами (но не тучными клетками) и в присутствии антигена индуцирует секрецию базофилами BAFF (запускает само переключение изотипов в целом) и ИЛ-4 (определяет направление переключения на изотип IgE), и стимулирует 2-й тип иммунного ответа на аллерген [84, 85].

AMPK-зависимый каскад является своеобразным “хабом”, активность которого регулирует формирование активных форм кислорода (окислительный стресс) и клеточный ответ на стресс ЭПР с одной стороны, а с другой сам регулируется сигнальными путями клеточного стресса. Так,

в зависимости от обстоятельств, он может активироваться или ингибироваться активными формами кислорода [86, 87], активировать экспрессию шаперонов, защищающих клетку от стресса ЭПР [88], активироваться генотоксическим стрессом [89]. Важно, что в В-лимфоцитах киназа Lkb1, играющая ведущую роль в регуляции AMPK-киназы, сама регулируется генотоксическим стрессом (активируется в свою очередь киназой АТМ) [55, 90]. Важнейшую роль в его регуляции играет интенсивность метаболизма, которая определяется увеличением отношения AMP/АТР [91].

С AMPK-киназой связан еще один сигнальный путь — PI3K-Akt-mTOR сигналинг. Активация PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) индуцирует в клетках активацию Akt-киназы. Данная киназа фосфорилирует AMPK и, таким образом, ингибирует ее активность. [92]. С другой стороны, AMPK подавляет активность белкового комплекса mTORC1 [92]. Как выяснилось из недавней работы, сигнальный путь от PI3K и процессы, связанные с продолжительным по времени увеличением концентрации ионов кальция в цитоплазме клетки, весьма важны как для формирования IgE^+ В-лимфоцитов, так и IgE продуцирующих плазматических клеток [38]. Изучено влияние изоформы PI3K δ на регуляцию локального аллергического воспаления при астме [94], вследствие чего можно предположить, что PI3K δ может играть ведущую роль в синтезе IgE в ходе первичного и вторичного иммунного ответа на аллерген.

Таким образом, сигнальные пути, ответственные за клеточный ответ на разные типы стресса, PI3K- и AMPK, могут рассматриваться в качестве перспективных при поиске молекулярных мишеней этиотропной терапии IgE-зависимых патологий. Интересно, что хотя влияние фармакологических модуляторов этих сигнальных путей на содержание IgE-продуцентов и их предшественников не изучалось достаточно подробно, ряд таких фармакологических модуляторов уже показали свой терапевтический эффект в различных моделях аллергического воспаления и клинических исследованиях. Так, в различных работах показан терапевтический эффект различных низкомолекулярных антиоксидантов, например в работах [95–98]. Введение мышам линии BALB/c фармакологического ингибитора ДНК-протеинкиназы NU7441 ингибировало развитие у них симптомокомплекса астмы в модели с индукцией овальбумином [99]. В модели астмы, индуцируемой аллергенами клещей домашней пыли, терапевтический эффект показали так называемые “химические шапероны” — тауродезоксихолевая кислота и родственные по структуре молекулы, препятствующие дефолдированию белков ЭПР и ингибирующие ATF6 α -сигнальный путь [100, 101]. Результаты работы [102] показывают возможность потенциального использования селективных

ингибиторов IRE1a и PERK-сигналинга в терапии и профилактике контактного дерматита. Наконец, селективный ингибитор PI3Kδ IC87114 также показал свою эффективность в модели астмы, индуцируемой LPS и овальбумином [103].

Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы определить, каким образом эти компоненты влияют на IgE⁺ клетки и их предшественников, продукцию IgE, не только при первичном, но и при вторичном ответе на аллерген, что важно для дальнейшей оценки перспективности их использования в клинической практике.

НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ IgE-ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ

При обсуждении потенциальных перспективных инновационных средств терапии IgE-зависимых патологий нельзя не упомянуть о наноразмерных объектах — объектах бионанотехнологии. Среди многочисленных наноструктур относительно недорогими, простыми в получении и легкими в стандартизации являются наночастицы на основе неорганических компонентов — металлов и их оксидов, а также неметаллов. Наиболее часто в биомедицине используются частицы на основе благородных металлов — золота [104], серебра [105], платины [106], но также используются частицы на основе оксидов металлов — титана [107], железа [108] и т.д. Из неметаллических неорганических нанообъектов особенно часто упоминаются наночастицы на основе селена [105, 106], углеродные нанотрубки [111], фуллерены [112, 113]. Важно, что одним из основных механизмов действия большинства известных нано- и микрочастиц на организм является индукция окислительного стресса, что обычно связано с неферментативным формированием АФК на поверхности наночастиц [114]. Именно в этом контексте весьма уместно упомянуть о наночастицах в рамках настоящего обзора. Так, подобный эффект показан для наночастиц золота [115], серебра [116], оксида меди [117], оксидов железа [118], оксида титана [119], углеродных нанотрубок [120, 121], наноструктур на основе графена [122]. Очевидно, что эффект таких АФК зависит от интенсивности их образования (дозы частиц) и в принципе может быть идентичен эффекту АФК, генерируемых ферментативно в ходе иммунного ответа. В то же время известно, что в ряде опытов был получен достоверный антиоксидантный эффект ряда наночастиц. Это в первую очередь относится к наночастицам на основе селена [123] и оксида церия (IV) [124, 125] (соединения селена в целом известны как антиоксиданты, церий же в составе наночастиц оксида церия (IV) способен менять степень окисления

с “+4” на “+3”). Согласно большинству работ, антиоксидантными свойствами обладают также наноструктуры на основе фуллерена [126–128]. Утверждается наличие антиоксидантных свойств у наночастиц платины [129]. Как известно, окислительный стресс сильно связан со стрессом генотоксическим и стрессом ЭПР.

Исходя из изложенного в предыдущем разделе, логичнее всего было бы предположить, что именно наночастицы с антиоксидантными свойствами могут рассматриваться как средства неспецифической терапии IgE-зависимых патологий. И действительно, эффект подавления симптомокомплекса аллергической астмы в мышинной модели показан в случае фуллереновых наноструктур [127, 128, 130]. В случае наночастиц селена исследований на моделях астмы и аллергии не проводилось, однако показана их подавляющая активность в отношении других воспалительных патологий, в частности ревматоидного артрита [131].

Также имеются сведения и о терапевтическом эффекте наночастиц золота, наиболее часто используемых в биомедицинских работах и имеющих прооксидантный эффект. Это следует из результатов недавней работы, опубликованной в 2022 г., согласно которой наночастицы золота при их ингаляционном введении мышам BALB/c за час до сенсилизации ингибировали развитие овальбумин-индуцированного глюкокортикоидорезистентного воспаления в модели развития астмы [132]. Эффект был связан с индукцией Nrf2-сигнального пути, восстанавливающего окислительно-восстановительный гомеостаз. Полученный эффект, с учетом прооксидантных свойств наночастиц золота как таковых, кажется весьма неожиданным. Тем не менее эти данные согласуются с результатами исследования [133], в котором длительное введение в небольших дозах частиц — продуктов сгорания дизельного топлива индуцировало в легких мышей экспрессию компонентов системы ферментов антиоксидантной защиты (регулируемую фактором Nrf2) и компонентов протеасомы, ответственных за деградацию дефолдированных белков, что обеспечивает защиту при попадании больших доз таких частиц. Здесь может наблюдаться так называемый эффект “преадаптации”, или эффект гормезиса, описанный ранее еще Лакки [134–136] для случаев с ионизирующей радиацией. В данном случае гормезис следует рассматривать как стимулирующее действие умеренных доз стрессоров (недостаточных, что крайне важно, для развития патологического эффекта) выражается в “преадаптации”, приобретении организмом устойчивости к большим дозам стрессора. В случае эффекта наночастиц золота — небольшие дозы таких частиц способствовали гормезису с приобретением адаптации организма к окислительному стрессу, вызываемому провокацией антигеном в модели астмы [134].

Вполне возможно, аналогичный эффект наблюдался другой группой ранее в случае серебряных наночастиц, вводимых за несколько дней до провокации антигеном, хотя авторы полагали, что дело в прямом антиоксидантном эффекте последних [137].

Необходимо отметить, что привлекательность наночастиц на основе неорганических материалов в качестве средств неспецифической терапии IgE-зависимых патологий заключается в их сравнительно медленном клиренсе при их введении через респираторную систему или даже системно. Так, согласно недавним результатам, при системном введении наночастиц золота с различным покрытием концентрация их во внутренних органах (печень, селезенка, почки) достигая максимума в первые 30–60 мин после введения, не снижалась существенно в течении 4 недель, а после введения интраназально период их полувыведения из легких достигал в некоторых случаях 180 дней [138–141]. Накопление таких частиц происходит в основном в клетках, выполняющих фагоцитарную функцию [138, 139].

При этом действие подобных наночастиц на организм по факту может длиться даже дольше. В последнее время в научном сообществе весьма распространилась концепция о “тренируемом” врожденном иммунитете (*trained immunity*), заключающаяся в том, что клетки (преимущественно исследовались макрофаги и моноциты), обработанные агонистами TLR или NLR-рецепторов меняют свою эпигенетическую программу так, что на повторное действие того же самого (или похожего) стимула они отвечают сильнее или слабее [142–145]. Изменение эпигенетической программы связано с изменением метаболизма клеток, изменением баланса между аэробным и анаэробным гликолизом в них, и является достаточно стабильным [144]. Такое явление, если дозы стимула в случае первого контакта небольшие, также можно рассматривать как вариант гормезиса в пределах иммунной системы. Важно, что в качестве первичного стимула могут выступать не только лиганды PRR-рецепторов, но и наночастицы золота (и скорее всего других благородных металлов), что было показано в работах [146, 147]. При этом имеет место в большей степени индукция толерантности и уменьшение способности к синтезу провоспалительных цитокинов и вторичной стимуляции [146]. Хотя все работы были проведены *in vitro* и *ex vivo*, а результаты нуждаются в подтверждении в системе *in vivo*, они тем не менее представляются достаточно перспективными. Подобный подход может быть легко использован не только для терапии, но что важнее — для профилактики IgE-зависимых патологий у предрасположенных к ним лиц. Исходя из вышеизложенного, эффект наночастиц благородных металлов в этих случаях на формирование продукции IgE аллергическое

воспаление может складываться из двух составляющих: 1) общего эффекта гормезиса — “преадаптации”, выражающегося в увеличении устойчивости организма к окислительному стрессу, сопровождающему локальное воспаление; 2) эффекта “тренируемого” врожденного иммунитета — частный случай гормезиса в отношении клеток иммунной системы.

Основными клетками, обладающими фагоцитирующей активностью в отношении подобных наночастиц, являются клетки фагоцитарной системы — макрофаги и дендритные клетки [104, 148]. В-лимфоциты не являются специализированными фагоцитами, но обладают способностью поглощать крупные частицы [149]. Результаты недавней работы, опубликованной в 2022 г., указывают на способность модифицированных полиэтиленгликолем наночастиц золота связываться, а затем и эндоцитироваться особой субпопуляцией В-лимфоцитов, ассоциированных с процессами старения, имеющих фенотип $CD19^+CD3^-CD11b^-CD11c^+$, и в меньшей степени — с субпопуляцией $CD19^+CD138^+$ плазмбластов и незрелых плазматических клеток [150]. Важно, что в отношении первой субпопуляции есть обоснованные предположения, что они являются фактически В-лимфоцитами памяти [151]. Согласно последним данным, основная часть предшественников IgE^+ В-лимфоцитов, формируемых экстрафолликулярно в назальных полипах, также экспрессирует маркер CD11c [29]. Последнее означает, что предшественники IgE^+ и ранние IgE^+ В-лимфоциты могут входить в число немногих В-лимфоцитов, способных эффективно поглощать неорганические наночастицы, и таким образом последние могут оказывать на них прямое влияние.

С недавнего времени особый интерес для биомедицинских исследований стали представлять соединения и комплексы редкоземельных металлов лантаноидов. В 2008 г. японские ученые одни из первых получили и охарактеризовали самоорганизующиеся наноструктуры на основе катионов лантанидов и гуаниновых динуклеотидов [152]. В 2022 г. похожие комплексы получили китайские исследователи, при этом в качестве лигандов комплексообразователей-лантанидов использовали мономерные АМФ, ГМФ и их смесь [153]. Подобные комплексы формируются благодаря ковалентным и донорно-акцепторным связям катионов лантанидов с атомами кислорода фосфорных остатков моно- или олигонуклеотидов, и атомами азота N7 пуриновых остатков [153]. Комплексы лантанидов (в частности европия и других элементов этого семейства) со смесью АМФ и ГМФ (содержащие по три трехвалентных катиона лантанида и по две молекулы АМФ и ГМФ) формировали наноразмерные структуры, способные инкапсулировать антиген (овальбумин) в своем составе.

Такие наноструктуры при введении мышам C57BL/6 подкожно накапливались в большей степени в региональных лимфоузлах, но не в печени, и индуцировали продукцию протективных антител классов IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2c}, а также продукцию интерферонов, особенно ИФН γ , ответственного за формирование устойчивого иммунного ответа I-го типа [153].

В данном исследовании в качестве иммуностимулирующего лиганда был выбран комплекс, имитирующий молекулу циклического гуанозин-аденозинмонофосфата, активатора STING [153]. Данные о влиянии активации STING на формирование аллергического воспаления указывают на его важную стимулирующую, но не ингибирующую, роль в развитии последнего [154, 155]. В этой связи, в качестве средств терапии и профилактики аллергопатологий лучшим решением было бы применение комплексов лантаноидов с другими олигонуклеотидными лигандами, в частности с CrG олигонуклеотидами, обладающими выраженным супрессорным эффектом на продукцию IgE и аллергическое воспаление, стимулирующие развитие иммунного ответа первого типа, а в ряде случаев продукцию иммуносупрессорного ИЛ-10 [156–158]. Однако подобные комплексы, их стабильность и свойства пока не были охарактеризованы в биомедицинских работах.

Важно, что введение небольших доз (на 1–1.5 порядка ниже тех, что индуцируют патологические процессы) лантаноидов также способно индуцировать гормезис. В исследовании группы китайских ученых было установлено, что небольшие дозы катионов Ln³⁺, вводимых в течение 30 сут до введения большой дозы этилового спирта, вызывало индукцию фактора Nrf2 и предохраняло животных от окислительного стресса [159]. В связи с этим можно предположить, что в случае комплекса лантаноида и лиганда, подавляющего аллергическое воспаление, (CrG олигонуклеотидов или других) можно добиться двойного эффекта, обуславливающего профилактику аллергического воспаления – за счет свойств самого лиганда, и эффекта гормезиса, обусловленного лантаноидом.

Полученные данные не исчерпывают всего потенциала использования наноматериалов в качестве средств для профилактики и терапии аллергопатологий, здесь приведены лишь некоторые наиболее яркие примеры потенциальных кандидатов.

В то же время следует учесть, что при использовании подобных средств необходимо строго придерживаться определенного “окна” терапевтических доз, поскольку в больших концентрациях подобные наноматериалы, в частности наночастицы благородных металлов и лантаноиды, проявляют токсичность [114, 160]. Кроме того, есть определенный круг наноматериалов, в целом плохо подходящих для терапии IgE-зависимых патологий,

поскольку они скорее приводят к обострению аллергического воспаления либо сами являются его триггерами. К подобным структурам относятся наночастицы на основе окидов металлов – алюминия, титана и никеля [161], оксида церия [162], некоторые углеродные нанотрубки [120, 121].

Представленные в настоящем обзоре данные указывают на возможность формирования продукции IgE в ходе реакции экстрафолликулярного ответа. В поддержании состоянии IgE-зависимой сенсилизации организма могут участвовать как IgE⁺ клетки памяти, так и В-лимфоциты, экспрессирующие иные изотипы, но быстро переключающиеся на синтез IgE в ходе вторичного иммунного ответа на аллерген. В качестве терапевтических мишеней для делеции указанных выше субпопуляций удобно использовать модуляторы мишеней – компонентов сигнальных путей, регулирующих как физиологию В-лимфоцитов памяти, так и плазматических клеток. К подобным мишеням относятся компоненты сигнальных путей, ответственных за клеточный ответ на окислительный и связанные с ним генотоксический стресс и стресс ЭПР, оказывающие влияние на В-лимфоциты и плазматические клетки, в том числе через регуляцию AMP-киназы. Фармакологические модуляторы этих сигнальных путей являются перспективными кандидатами как средства терапии IgE-зависимых патологий. В качестве подобных средств могут быть использованы и различные наночастицы, в частности на основе благородных металлов, либо наноконструкции на основе лантаноидов, вследствие их потенциального влияния на Nrf2-сигнальный путь, ответственный за индукцию экспрессии ферментов – антиоксидантов. Вследствие большого периода полувыведения из организма и способности индуцировать феномен “тренируемого” врожденного иммунитета наночастицы могут иметь довольно длительный эффект, в связи с чем они перспективны для использования и как средства профилактики аллергопатологий. Использование их, однако, требует строгого применения в пределах «терапевтического» окна во избежание токсических эффектов. Требуются многочисленные независимые исследования их эффекта *in vivo* для подтверждения их безопасности и эффективности.

Исследование выполнено при поддержке проекта РНФ № 23-25-10044.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pouslen L.K., Hummelshoi L. // Ann. Med. 2007. V. 39. № 6. P. 44–456.
2. Джаббаров М.Б. 2021. Т. 16. № 48. С. 160–171.

3. Лусс Л.В., Сидорович О.И. // Астма и аллергия. 2015. № 1. С. 31–34.
4. Мигачева Н.Б. // Евразийское научное обозрение. 2021. № 9–2 (79). С. 109–113.
5. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Петрова Н.С., Радикова О.В. // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17. № 4. С. 38–45.
6. Гуцин И.С. // Российская ринология. 2004. № 1. С. 6–22.
7. Haniuda K., Kitamura D. // Allergol. Int. V. 70. № 2. P. 163–168.
8. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Юхтина Н.В., Ксензова Л.Д., Капустина Е.Ю. // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 85. № 2. С. 81–85.
9. Выхристенко Л.Р. // Российский аллергологический журн. 2010. № 5. С. 29–37.
10. Gatto D., Brink R. // J. Allergy Clin. Immunol. V. 126 № 5. P. 898–907.
11. Топтыгина А.П. // Иммунология. 2012. Т. 33. № 3. С. 162–168.
12. Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. 2020. № 3. С. 39–45.
13. Хаитов Р.М., Никонова А.А., Хаитов М.Р. // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 1. С. 228–236.
14. Янченко В.В., Янченко Л.К., Осененко Е.И. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 4. С. 45–58.
15. Wu L.C., Zarrin A.A. // Nat. Rev. Immunol. 2014. V. 14. P. 247–259.
16. Свирицевская Е.В., Симонова М.А., Матушевская Е.В., Фаттахова Г.В., Хлгатын С.В., Рязанцев Д.Ю. и др. // Вестник РГМУ. 2019. Т. 74. № 1. С. 63–70.
17. Svirshchevskaya E., Fattakhova G., Khlgatyan S., Chudakov D., Kashirina E., Ryzantsev D. et al. // Clin. Immunol. 2016. V. 170. P. 31–38.
18. Niedenberger, V., Niggemann B., Kraft D., Spitzauer S., Valenta R. // Eur. J. Immunol. 2002. V. 32. P. 576–584.
19. Resch Y., Michel S., Kabesh M., Lupinek C., Valenta R., Vrtala S. // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. V. 136. P. 1083–1091.
20. Talay O., Yan D., Brightbill H.D., Straney E.M., Zhou M., Ladi E. et al. // Nat. Immunol. 2012. V. 13. P. 396–404.
21. Yang Z., Sullivan B.M., Allen C.D. // Immunity. 2012. V. 36. P. 857–872.
22. Kitayama D., Sakamoto A., Arima M., Hatano M., Miyazaki M., Tokuhisa T. // Mol. Immunol. 2008. V. 45. № 5. P. 1337–1345.
23. Marshall J.L., Zhang Y., Pallan L., Hsu M.-C., Khan M., Cunningham A.F. et al. // Eur. J. Immunol. 2011. V. 41. № 12. P. 3506–3512.
24. Roco J.A., Mesin L., Binder C.S., Nefzger C., Gonzalez-Figueroa P., Canete P.F. et al. // Immunity. 2019. V. 51 № 2. P. 337–350.
25. MacLennan I.C.M., Toellner K.-M., Cunningham A.F., Serre K., Sze D.M.-Y., Zuniga E., Cook M.C., Vinuesa C.G. // Immunol. Rev. 2003. V. 194. P. 8–18.
26. He J.-S., Subramaniam S., Narang V., Srinivasan K., Saunders S.P., Carbajo D. et al. // Nat. Commun. 2017. V. 8. P. 641.
27. Tomayko M.M., Steinel N.C., Anderson S.M., Shlomchik M.J. // J. Immunol. 2010. V. 185. P. 7146–7150.
28. Feldman S., Kasjanski R., Popovski J., Hernandez D., Chen J.N., Norton J.E. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2017. V. 47 № 4. P. 457–466.
29. Corrado A., Ramonell R.P., Woodruff M.C., Tipton C., Wise S., Levy J. et al. // Mucosal Immunol. 2021. V. 14. P. 1144–1159.
30. Ramadani F., Bowen H., Gould H.J., Fear D.J. // Front. Immunol. 2019. V. 10. P. 402.
31. Vercelli D. // Am. J. Respir. Clin. Care Med. 2000. V. 162. P. 586–590.
32. Шиловский И.П., Ерохина Д.В., Бабахин А.А., Хаитов М.Р. // Молекулярная биология. 2017. Т. 51. № 4. С. 3–17.
33. Kashiwada M., Levy D.M., McKeag L., Schroder A.J., Canfield S.M., Trayer G., Rothman P.B. // PNAS. 2010. V. 107. № 2. P. 821–826.
34. Miranda D.O., Silva D.A., Fernandes J.F., Queiros M.G.J., Chiba H.F., Ynoue H.L. et al. // Clin. Dev. Immunol. 2011. V. 2011. P. 302739.
35. Piacentini G.L., Gierresi S., Kantar A., Lubrano L., Olivieri F., Boner A.L., Peroni D.G. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2011. V. 24 № 9. P. 1049–1056.
36. Laffleur B., Duchez S., Tarte K., Denis-Lagavhe N., Peron S., Carrion C. et al. // Cell Rep. 2015. V. 10 № 6. P. 900–909.
37. Achatz-Straussberger G., Zaborsky N., Koningsberger S., Luger E.O., Lamers M., Cramer R., Achatz G. // Eur. J. Immunol. 2008. V. 38 № 11. P. 3167–3177.
38. Newman R., Tolar P. // Immunity. 2021. V. 54(12). P. 2756–2771.
39. Jimenez-Saiz R., Chu D.K., Mandur T.S., Walker T.D., Gordon M.E., Chaudhary R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. V. 140 № 6. P. 1604–1615.
40. Asrat S., Kaur N., Liu X., Ben L.-H., Kajimura D., Murphy A.J. et al. // Sci Immunol. 2020. V. 5. № 43. 8402.
41. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Кандалицева Н.В., Мартинович Г.Г., Меньшикова Е.Б. // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 1. С. 10–22.
42. Дурнев А.Д. // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93. № 2. С. 76–83.
43. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., Новгородцев А.Д. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. № 56. С. 46–49.
44. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. // Нефрология. 2012. Т. 16. № 3–1. С. 54–71.
45. Меситов М.В., Меситов М.В., Игнашкова Т.И., Мещерский М.Е., Акопов А.С., Соколовская А.А., Московцев А.А., Кубатие А.А. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012. Т. 56. № 3. С. 87–93.
46. Калинина Е.В., Гаврилюк Л.А., Покровский Е.С. // Биохимия. 2022. Т. 84. № 4. С. 459–473.
47. Qu J., Li Y., Zhong W., Gao P., Hu C. // J. Thorac. Dis. 2017. V. 9 № 1. P. E32–E43.

48. Шиловский Г.А. // Биохимия. 2022. Т. 87. № 1. С. 86–103.
49. Robledinos-Anton N., Fernandez-Gines R., Monda G., Cuadrado A. // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019. V. 2019. P. 9372182.
50. Суворова И.И., Кожухарова И.В., Никольский Н.Н., Поспелов В.А. // *Цитология.* 2013. Т. 55. № 12. С. 841–851.
51. Hetz C. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Bio.* 2012. V. 13. P. 89–102.
52. Меситов М.В., Московцев А.А., Кубатиев А.А. // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2013. Т. 57. № 4. С. 97–108.
53. Gilljam K.M., Holm K.L., Zahoor M., Centonze F.G., Farhan H., Blomhoff H.K. // *J. Immunol.* 2020. V. 204. P. 2133–2142.
54. Kemp K.L., Lin Z., Zhao F., Gao B., Song J., Zhang K., Fang D. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288 № 46. P. 33272–33282.
55. Sherman M.H., Kuraishi A.I., Deshpande C., Hong J.S., Cacalano L.A., Gatti R.A. et al. // *Mol. Cell.* 2010. V. 39 № 6. P. 873–885.
56. Phan R.T., Saito M., Kitagawa Y., Means A.R., Dalla-Favera R. // *Nat. Immunol.* 2007. V. 8 № 10. P. 1132–1139.
57. Gass J.N., Gunn K.E., Sriburi R., Brewer J.W. // *Trends Immunol.* 2004. V. 25 № 1. P. 17–24.
58. Lu J.-X., Zhen Z., Chen A.-N., Guo C.-L., Shi K.-T., Wang H. et al. // *Laryngoscope Invest. Otolaryngol.* 2021. V. 6 № 6. P. 1256–1266.
59. Uchida M., Anderson E. L., Squillace P. C., Patience N., Maniak P. J., Iijima K., et al. // *Allergy.* 2017. V. 72. N. 16. P. 1521–1531.
60. Chan T.K., Tan W.S.D., Peh H.Y., Wong W.S.F. // *J. Immunol.* 2017. V. 199. № 1. P. 39–47.
61. Idzko M., Hammad H., van Nimbewegan M., Kool M., Willart M.A., Muskens F. et al. // *Nat. Med.* 2007. V. 13, № 8. P. 913–919.
62. Kool M., Willart M.A.M., van Nimvegaen M., Bergen I., Pouliot P., Virchow J.C., Rogers N. et al. // *Immunity.* 2014. V. 34. P. 527–540.
63. Lambrecht B.N., Hammad H. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. V. 134. № 3. P. 499–507.
64. Cho Y.S., Moon H.-B. // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010. V. 2 № 3. P. 183–187.
65. Chan T.K., Loh X.Y., Peh H.Y., Tan W.F., Tan W.D., Li N. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. V. 138. № 1. P. 84–96.
66. Dastghaib S., Kumar P.S., Aftabi S., Damera G., Davand A., Sepanjnia A. et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2021. V. 64. № 1. P. 29–38.
67. Pandya R.J., Solomon G., Kinner A., Balmes J.R. // *J. Env. Health Persp.* 2002. V. 110. S. 1. P. 103–112.
68. Park E.-J., Roh J., Kang M.-S., Kim S.N., Kim Y., Choi S. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 10. P. e27649.
69. Yanagisawa R., Takano H., Inoue K.-I., Ichinose T., Sadakane K., Yoshino S. et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2006. V. 36. P. 386–395.
70. Yanagisawa R., Koike E., Win-Shwe T.-T., Ichinose T., Takano H. // *J. Appl. Toxicol.* 2016. V. 36. P. 1496–1504.
71. Wang E., Liu X., Tu W., Do D.C., Yu H., Yang L. et al. // *Allergy.* 2019. V. 74. P. 1675–1690.
72. Wang E., Tu W., Do D.C., Xiao X., Bhatti S.B., Yang L. et al. // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. 643260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.643260>
73. Wang X., Guan S., Sun L., Dai Z. // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2022. V. 89. P. 103782.
74. Chudakov D.B., Tsaregorodtseva D.S., Fattakhova G.V., Kotsareva O.D., Sergeev A.A., Svirschevskaya E.V. In: *Allergy & Asthma, COVID-19 & COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitation: Innovative Technologies.* Bologna: Filodiritto International Proceedings, 2021. P. 221–228.
75. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. // *Клиническая медицина.* 2018. Т. 96. № 9. С. 784–790.
76. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Плутенко Е.В. // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2021. Т. 20. № 2. С. 188–195.
77. Wang, J., Huang J., Wang L., Chen C., Yang D., Jin M. et al. // *J. Thorac. Dis.* 2017. V. 9. № 11. P. 4398–4412.
78. Han C.Y. // *Diabetes Metab. J.* 2016. V. 40. № 4. P. 272–279.
79. Brookens S.K., Boothby M.R. // *Immunomethab.* 2021. V. 3. № 2. P. e210011.
80. Xie M.M., Amet T., Liu H., Yu Q., Dent A.L. // *Mol. Immunol.* 2017. V. 81. P. 67–75.
81. Chudakov D.B., Kotsareva O.D., Konovalova M.V., Tsaregorodtseva D.S., Shevchenko M.A., Sergeev A.A., Fattakhova G.V. // *Vaccines (Basel).* 2022. V. 10. № 6. P. 969.
82. Waters L.R., Ahsan F.M., Hoeve J., Hong J.S., Kim D.N.H., Minasyan A. et al. // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 8176.
83. Brookens S.K., Cho S.H., Basso P.J., Boothby M.R. // *J. Immunol.* 2020. V. 205. № 11. P. 3011–3022.
84. Chen K., Xu W., Wilson M., He B., Miller N.W., Bengten E. et al. // *Nat. Immunol.* 2009. V. 10. № 8. P. 889–898.
85. Shan M., Carrillo J., Yeste A., Gutzeit Z., Segura-Garzon D., Walland A.C. et al. // *Immunity.* 2018. V. 49. № 4. P. 709–724.
86. Hincji E.C., Gruszczyk A.V., Willows R., Navarathan N., Hall A.R., Bates G. et al. // *J. Biol. Chem.* 2018. V. 293. № 44. P. 17208–17217.
87. Re Y., Chen J., Chen P., Hao Q., Cheong L.-K., Tang M. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* 2021. V. 166. P. 128–139.
88. Liu J.-Q., Zhang L., Yao J., Yao S., Yuan T. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. V. 497. № 2. P. 564–570.
89. Li R., Luo X., Zhu Y., Zhao L., Li L., Pang Q., Ma M., Gai Y. // *Environ. Pollut.* 2017. V. 231. P. 1560–1568.
90. Li T.-T., Zhu H.-B. // *Biomed. Pharmacother.* 2020. V. 132. P. 110872.
91. Новикова Д.С., Гарабаджияу А.В., Мелина Д., Берлев Н.А., Трибулович В.Г. // *Биохимия.* 2015. Т. 80. № 2. С. 163–183.
92. Zhao Y., Hu X., Liu Y., Dong S., Wen Z., He W. et al. // *Mol. Cancer.* 2017. V. 16. P. 79.

93. Котова П.Д., Быстрова М.Ф. // Биологические мембраны. 2020. Т. 37. № 2. С. 156–160.
94. Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Трофимов В.И., Улитина А.С., Пчелина С.Ф., Дубина М.В., Горбунов С.Д., Акопов А.Л. // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 1. С. 7–12.
95. Провоторов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И., Перфильева М.В. // Клиническая медицина. 2015. Т. 93. № 8. С. 19–22.
96. Никитин А.В., Золотарева М.А. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2008. № 32. С. 25–28.
97. Lee P.-H., Hong J., Jang A.-S. // Korean J. Intern. Med. 2020. V. 35. № 5. P. 1229–1237.
98. Quoc Q.L., Bich T.C.T., Kim S.-H., Park H.-S., Shin Y.S. // J. Cell Mol. Med. 2021. V. 25 № 14. P. 6721–6732.
99. Wang J., Lin J., Shu J., Li H., Ren Z. // J. Thorac Dis. 2018. V. 10. № 8. P. 4819–4830.
100. Siddesha J.M., Nakada E.M., Mihavics B.R., Hoffman S.M., Rattu G.K., Chamberlain N. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2016. V. 310. № 11. P. 1243–1259.
101. Nakada E.M., Bhakta N.R., Korwin-Michvicks B.R., Kumar A., Chamberlain N., Bruno S.R. et al. // JCI Insight. 2019. V. 4. № 9. P. e98101.
102. Gendrisch F., Volkel L., Fluck M., Apostolova P., Zeiser R., Jacob T. et al. // Allergy. 2022. V. 77. № 3. P. 966–978.
103. Kim H.-K., Lee G.-H., Bhattarai K.R., Junjappa R.P., Lee H.-Y., Handigum M. et al. // Exp. Mol. Med. 2018. V. 50. P. e444.
104. Ferrando R.M., Lay L., Polito L. // Drug Discov. Today. 2020. V. 38. P. 57–67.
105. Sanchez-Guzman D., le Guen P., Villerete B., Sola N., le Borgne R., Guyard A. et al. // Biomaterials. 2019. V. 217. P. 119308.
106. Jan H., Gui R., Andleeb A., Ullah S., Shah M., Khanum M. et al. // J. Saudi Chem. Soc. 2021. V. 25. № 8. P. 101297.
107. Ziental D., Czarzynska-Goslinska B., Mlynarczyk D.T., Glowacka-Sobotta A., Stanicz B., Golsinski T., Sobotta L. // Nanomaterials (Basel). 2020. V. 10. № 2. P. 387.
108. Neto L.M.M., Kipnis A., Junqueira-Kipnis A.P. // Front. Immunol. 2017. V. 8. P. 239. doi.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00239
109. Ferro C., Florindo H.F., Santos H.A. // Adv. Healthc. Mater. 2021. V. 10. № 16. P. e2100598.
110. Валуева С.В., Вылегжанина М.Э., Лаврентьев В.К., Боровикова Л.Н., Суханова Т.Е. // Журн. физической химии. 2013. Т. 87. № 3. С. 499.
111. Skariyachan S., Gopal D., Deshpande D., Joshi A., Uttarkar A., Niranjana V. // Infect. Genet. Evol. 2021. V. 96. P. 105155.
112. Giannopoulos G. // Nanomaterials (Basel). 2022. V. 12 № 15. P. 2711.
113. Волчок А.С., Мицевич Д.С., Казбанов В.В. // Научные стремления. 2013. № 5. С. 84–86.
114. Khanna P., Ong C., Bay B.H., Baeg G.H. // Nanomaterials (Basel). 2015. V. 5. № 3. P. 1163–1180.
115. Enea M., Pereira E., de Almeida M.P., Araujo A.M., Bastos M.L., Carmo H. // Nanomaterials (Basel). 2020. V. 10. № 5. P. 995.
116. Kim S., Ryu D.-Y. // J. Appl. Toxicol. 2013. V. 33. № 2. P. 78–89.
117. Fahmy B., Cormier S.A. // Toxicol. In Vitro. 2009. V. 23. № 7. P. 1365–1371.
118. Ahamed, M., Alhadlaa H.A., Alam J., Khan M.A.M., Ali D., Alarafi S. // Curr. Pharm. Des. 2013. V. 19 № 37. P. 6681–6690.
119. Shukla R.K., Kumar A., Vallabani N.V.S., Pandey A.K., Dhawan A. // Nanomedicine (Lond). 2014. V. 9. № 9. P. 1423–1433.
120. Dong J., Ma Q. // Arch. Toxicol. 2016. V. 90 № 9. P. 2231–2248.
121. Inoue K.-I., Yanagisawa R., Koike E., Nishikawa M., Takano H. // Free Radic. Biol. Med. 2010. V. 48. № 7. P. 924–934.
122. Shareena P.D.T., McShan D., Dasmahapatra A.K., Tchounwon P.B.A. // Nanomicro Lett. 2018. V. 10. № 3. P. 53.
123. Dawood M.A.O., El Basuni M.F., Yilmaz S., Abdel-Latif H.M.R., Kari Z.A., Razab M.K.A. et al. // Antioxidants (Basel). 2021. V. 10 № 9. P. 1364.
124. Filippi A., Liu F., Wilson J., Lelieveld S., Korcsheft K., Wang T. et al. // RSC Adv. 2019. V. 9. № 20. P. 11077–11081.
125. Пузачевский М.А., Мамонтов В.А., Кузьменко А.П., Неручев Ю.А. // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Техника и технологии. 2021. Т. 11. № 1. С. 61–74.
126. Roy P., Bag S., Chaktaborty D., Dasgupta S. // ACS Omega. 2018. V. 3. № 9. P. 12270–12283.
127. Ширинкин С.В., Чурносоев М.И., Васильченко Л.В. // Клиническая медицина. 2009. Т. 87. № 5. С. 56–58.
128. Войнилович С.В., Васильченко Л.В. // Авиценна. 2017. № 8. С. 12–17.
129. Ismail N.A.S., Lee J.X., Yusof F. // Antioxidants (Basel). 2022. V. 11. № 5. P. 986.
130. Dellinger A., Zhou Z., Connor J., Madhankumar A.B., Pamujula S., Sayes C.M., Kepley C.M. // Nanomedicine (Lond). 2013. V. 8. № 7. P. 1191–1208.
131. Rehman A., John P., Bhatti A. // Nanomaterials (Basel). 2021. V. 11. № 8. P. 2005.
132. Serra M.F., Cotias A.C., Pimentel A.S., de Arantes A.C., Pires A.L.A., Lanzetti M. et al. // Antioxidants (Basel). 2022. V. 11 № 9. P. 1659.
133. Liu X., Wang J., Fan Y., Xu Y., Xie M., Yuan Y. et al. // Environ. Sci. Technol. 2019. V. 53. № 16. P. 9789–9799.
134. Luckey T.D. Hormesis with Ionizing Radiation. Boca Raton: CRC Press, 1980. 84 p.
135. Jargin S.V. // Front Public Health. 2020. V. 8. P. 00278.
136. Шапошников М.В., Турышева Е.В., Москалев А.А. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 1. С. 46–54.
137. Park H.S., Kim K.H., Jang S., Park J.W., Cha H.R., Lee J.E. et al. // Int. J. Nanomedicine. 2010. V. 5. P. 505–515.
138. Li X., Wang B., Zhou S., Chen W., Liang S., Zheng L. et al. // J. Nanobiotechnol. 2020. V. 18. P. 45.
139. Poon W., Zhang Y.-N., Ouyang B., Kingston B.R., Wu J.L., Wilhelm S., Chan W.C. // ACS Nano. 2019. V. 13 № 5. P. 5785–5798.
140. Han S.G., Lee J.S., Alm K., Kim Y.S., Kim J.K., Lee J.H. et al. // Arch Toxicol. 2015. V. 89 № 7. P. 1083–1094.

141. Kreyling W.G., Moller W., Holzwarth U., Him S., Wenk A., Schleh C., Schaffler M. et al. // ACS Nano. 2018. V. 12. № 8. P. 7771–7790.
142. Калюжин О.В. // Российский аллергологический журн. 2015. № 4. С. 45–51.
143. Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 12. С. 195–200.
144. Netea M.G., Joosten L.B., Latz E., Mills K.H.G., Natoli G., Stunnenberg H.G. et al. // Science. 2016. V. 352. № 6284. P. aaf1098.
145. Ifrim D.C., Quintin J., Joosten L.A.B., Jacobs C., Jansen T., Jacobs L. et al. // Clin. Vaccine Immunol. 2014. V. 21. № 4. P. 534–545.
146. Swartzwelter B.J., Barbero F., Verde A., Mangini M., Pirozzi M., de Luca A.C. et al. // Cells. 2020. V. 9. № 2. P. 284.
147. Magadan S., Mikelez-Alonso I., Borrego F., Gonzalez-fernandez A. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2021. V. 175. P. 113821.
148. Дедкова М.И., Фирстов С.А., Куликов О.А., Минаева О.В. // Журн. научных статей. Здоровье и образование в XXI в. 2014. Т. 16. № 4. С. 4–6.
149. Zhu Q., Zhang M., Shi M., Liu Y., Zhao Q., Wang W. et al. // Immunobiology. 2016. V. 221. № 4. P. 558–567.
150. Hocevar S., Puddini V., Haeni L., Petri-Fink A., Wagner J., Alvarez M., Clift M.J.D., Bourquin C. // ACS Nano. 2022. V. 16. № 11. P. 18119–18132.
151. Golinski M.-L., Demeules M., Derambure C., Riou G., Maho-Vaillant M., Boyer O. et al. // Front. Immunol. Sec. B. Cell Biol. 2020. V. 11. P. 32.
152. Aime C., Nishiyabu R., Gondo R., Kaneko K., Kimizuka N. // Chem. Commun. 2008. V. 2008. № 48. P. 6534–6536.
153. Luo Z., Liang X., He T., Qin X., Li X., Li Y. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2022. V. 144. № 36. P. 16366–16377.
154. Nunokawa H., Murakami Y., Ishii T., Narita T., Ishii H., Takizawa H., Yamashita N. // Sci. Rep. 2021. V. 11. P. 13157.
155. She L., Barrera G.D., Yan L., Alanazi H.H., Brooks E.G., Dube P.H. et al. // JCI Insight. 2021. V. 6. № 3. P. e143509.
156. Sabetel C., Rademecker C., Fievez L., Paulissen G., Chakarov S., Fernandes C. et al. // Immunity. 2017. V. 46. № 3. P. 457–473.
157. Ballester M., Jeanbart L., de Titta A., Nembrini C., Barsland B.J., Hubbell J.A., Swartz M.A. // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 14274.
158. Vollmer J., Krieg A.M. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2009. V. 61. № 3. P. 195–204.
159. Li R., Yu L., Qin Y., Zhiu Y., Liu W., Li Y., Chen Y., Xu Y. // Sci. Total Environ. 2021. V. 758. P. 143626.
160. Almukhlafi H., Ali D., Almutari B., Yaseen K.N., Alyami N., Almeer R. et al. // Int. J. Nanomedicine. 2021. V. 16. P. 3487–3496.
161. Kuroda E., Ozasa K., Temizoz B., Ohata K., Koo C.X., Kanuma T. et al. // Immunity. 2016. V. 45. № 6. P. 1299–1310.
162. Meldrum K., Robertson S.B., Romer I., Markzylo T., Dean L.S.N., Rogers A. et al. // Part. Fibre Toxicol. 2018. V. 15. P. 24.

Mechanisms of Formation and Persistence of Ige Products and Potential Innovative Means of Therapy for Allergic Pathologies

D. B. Chudakov^a,*, M. V. Konovalova^a, M. A. Streltsova^a, O. A. Shustova^a,
A. A. Generalov^a, and G. V. Fattakhova^a

^a Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, 117997 Russia

*e-mail: boris-chudakov@yandex.ru

The proposed review is devoted to the analysis of the main mechanisms of the formation of IgE-producing cells in the body and a brief review of the main, most striking candidate agents for use in innovative methods of therapy for IgE-dependent pathologies. Data are presented according to which the role of IgE⁺ plasma cells and various subpopulations of memory B-lymphocytes in the formation and persistence of the state of sensitization to a harmless allergen differs depending on the model system used or the clinical case under study. Therefore, drugs that target signaling pathways involved in the regulation of both plasma cells and memory B-lymphocytes are especially promising in the treatment of allergic diseases. The authors conclude that the components of the cellular response to oxidative stress and related genotoxic stress and ER stress are the most promising as such targets, since (a) all of them directly or indirectly affect the processes that regulate both of these subpopulations; b) are involved in the process of formation and maintenance of local allergic inflammation. The review presents data pointing to the particular promise of using nanoparticles of noble metals and complexes of rare earth metals of lanthanides in this regard, due to their ability to induce long-term effects in small doses due to changes in the properties of innate immunity cells and long-term accumulation in the body.

Keywords: IgE, B-lymphocytes, asthma, cellular stress, oxidative stress, low molecular weight pharmacological inhibitors, inorganic nanoparticles