

**ИНГИБИРОВАНИЕ TLR4 И NLRP3 РЕЦЕПТОРОВ УСИЛИВАЕТ
ПРОДУКЦИЮ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ IGE АНТИТЕЛ В
МОДЕЛЯХ АЛЛЕРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДКОЖНОГО И
ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИГЕНА СООТВЕТСТВЕННО**

Чудаков Д. Б.¹,
Шустова О. А.¹,
Коновалова М. В.¹,
Величинский Р. А.¹,
Фаттахова Г. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», РАН; Лаборатория клеточных взаимодействий.

INHIBITION OF TLR4 AND NLRP3 LEADS TO THE EXACERBATION OF IGE SPECIFIC ANTIBODIES IN MOUSE ALLERGIC MODELS BASED ON SUBCUTANEOUS OR INTRANASAL IMMUNIZATION RESPECTIVELY

Chudakov D. B. ^a,
Shustova O. A. ^a,
Konovalova M. V. ^a,
Velichinskii R. A. ^a,
Fattakhova G. V. ^a

^a Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of RAS; Laboratory of Cell Interactions.

Резюме

Введение. В настоящее время наблюдается повсеместный рост распространённости заболеваний, связанных с продукцией IgE в ответ на попадание в организм безвредных аллергенов. Однако вопрос о роли активации PRR-рецепторов в формировании продукции аллерген-специфических антител ещё остаётся дискуссионным. Существует так называемая гигиеническая гипотеза, согласно которой причиной развития аллергических заболеваний является уменьшение контакта современных людей с различными патогенами, содержащими лиганды PRR-рецепторов. Целью настоящей работы было определить роль активации TLR4 и NLRP3 рецепторов в формировании продукции аллерген-специфических антител. **Методы.** Мыши линии BALB/c были иммунизированы двумя способами: 1) подкожно в течение 6-ти недель 2-3 раза в неделю дозой OVA 0,1 мкг; 2) интраназально в течение 8-ми недель 2-жды в неделю дозой OVA 0,3 мкг с бензо(а)пиреном (BaP) в дозе 4 нг. В обоих случаях части животным вводили низкомолекулярные ингибиторы TLR4 и NLRP3 – TLR4-IN-C34 в дозе 1 мг/кг и CY-09 в дозе 20 мг/кг соответственно. Продукцию специфических антител определяли методом ИФА по окончанию протокола. **Результаты.** Введение TLR4-IN-C34 достоверно ($p < 0.01$) и примерно в 2,5 раза усиливало продукцию специфического IgE, но не IgG1, в модели с использованием подкожной иммунизации. Титры специфического IgE в контрольной группе без ингибитора и в опытной группе с TLR4-IN-C34 составили соответственно $(3 \pm 0,6) \cdot 10^3$ и $(8 \pm 2) \cdot 10^3$. Введение CY-09 не оказывало влияния на гуморальный ответ в данной модели. Противоположная ситуация наблюдалась в случае интраназальной иммунизации с BaP. BaP достоверно стимулировал формирование продукции специфического IgE и IgG1. В данной модели введение CY-09, но не TLR4-IN-C34 на фоне введения BaP, достоверно ($p < 0.05$) и примерно в 2 раза повышало продукцию специфического IgE, но не влияло на продукцию IgG1. Титры специфического IgE в контрольной группе без ингибитора и в опытной составили $(2,0 \pm 0,4) \cdot 10^2$ и $(5,1 \pm 0,3) \cdot 10^2$. **Выводы.** Таким образом, активация PRR, TLR4 и NLRP3 в модели с использованием подкожной иммунизации и в модели с использованием интраназального введения антигена с BaP, подавляла продукцию аллерген-специфического IgE, но не IgG1 антител. Полученные данные в целом находятся в согласии с гигиенической гипотезой формирования аллергопатологий.

Ключевые слова: IgE; TLR4; NLRP3; бензо(а)пирен; низкомолекулярные фармакологические ингибиторы; модель аллергии на мышах.

Abstract

Introduction. Significant increase of the prevalence of the diseases linked with IgE production can be seen in the recent years. But the question about the role of TLR receptors in this process remains controversial. According to the hygiene hypothesis the decrease of the contact of the individual with pathogens that contain PRR receptor ligands in the recent years leads to the development of allergic diseases. The aim of this work was to investigate whether the TLR4 and NLRP3 receptors activation contributes to the allergen-specific antibodies formation. **Methods.** BALB/c mice were immunized according to two different protocols. In the first one OVA antigen was administered in 0,1 µg dose 2-3 times a week for 6 weeks by subcutaneous route. In the second one OVA was administered in 0,3 µg dose intranasally in combination with 4 ng of benzo(a)pyrene (BaP) 2 times a week for 8 weeks. In both cases TLR4 and NLRP3 receptor inhibitors, namely TLR4-IN-C34 in 1 mg/kg dose and CY-09 in 20 mg/kg dose respectively were also administered to the some of the mice. Specific antibody production was determined by ELISA. **Results.** Immunization of mice with TLR4-IN-C34 significantly ($p < 0.01$) amplify IgE production (about 2,5 times in comparison with control group) but has no effect on specific IgG1 production in subcutaneous model. Specific IgE titers in the control group immunized without small molecule inhibitor and in the TLR4-IN-C34 group were $(3 \pm 0.6) \cdot 10^3$ and $(8 \pm 2) \cdot 10^3$ respectively. In this model CY-09 administration has no effect on humoral immune response. In the secondary (intranasal) model BaP significantly increase specific IgE and IgG1 production. CY-09 but not TLR4-IN-C34 administered in combination with BaP significant ($p < 0.05$) and approximately 2 times enhances specific IgE but not IgG1 production. Specific IgE titers in the control group without inhibitor and in the CY-09 group were $(2,0 \pm 0,4) \cdot 10^2$ and $(5,1 \pm 0,3) \cdot 10^2$ respectively. **Conclusion.** So, PRR-activation, in our case activation of TLR4 in the model based on subcutaneous immunization or NLRP3 in the model based on intranasal antigen administration with BaP suppressed the production of allergen-specific IgE but not IgG1. These data are in consistend with hygiene theory of allergy development.

Keywords: IgE; TLR4; NLRP3; benzo(a)pyrene; small molecule inhibitors; mouse allergy model.

1 Введение

Стремительный рост частоты встречаемости патологий, связанных с продукцией IgE на безвредные антигены, является одним из вызовов, стоящих перед современной медициной [2]. Одной из главных гипотез, объясняющих рост встречаемости патологий данного рода, является так называемая «гигиеническая гипотеза». Согласно данной гипотезе при уменьшении частоты встреч организма с бактериальными и вирусными патогенами, при уменьшении разнообразия антигенов, с которым организм сталкивается в течение жизни, в том числе антигенов, активирующих PRR-рецепторы, происходит смещение равновесия иммунологических реакций в сторону 2-го типа иммунного ответа [14]. Таким образом, организм начинает «неправильно» реагировать на безвредные антигены, чем-то отдалённо похожие на антигены потенциально опасных патогенов. Вместо ответа на потенциально опасные патогены по механизму 1-го типа иммунного ответа, запускаются реакции на безвредные белки преимущественно по механизму 2-го типа иммунного ответа [15]. Интересно, что некоторые белковые аллергены, несмотря на то, что не содержат в своём составе классических агонистов TLR, способны их активировать. В качестве примера можно привести аллерген клещей домашней пыли Der f2, способный активировать TLR4 [12]. В классическом модельном аллергене овалбумине (OVA) примести, являющиеся классическими агонистами TLR (LPS) и активирующие TLR4 [13].

В то же время роль активации TLR в патогенезе продукции аллерген-специфических антител и локального аллергического воспаления не однозначна. Достаточно большое количество работ указывает на то, что активация TLR, в частности TLR4, служит одним из триггеров локального аллергического воспаления [1]. В то же время существуют работы, согласно которым блокирование TLR4 ухудшает общую клиническую картину воспаления (в частности усиливает локальное накопление эозинофилов в ткани лёгких) [9].

Ещё одним PRR, которым часто связывают формирование локального аллергического воспаления, является NLRP3 инфламасома. Роль этого внутриклеточного PRR в формировании аллергического воспаления показана во многих работах [3]. Обыкновенно к активации NLRP3 приводят изменение концентрации внутриклеточных ионов K^+ , Cl^- , Ca^{2+} ; активные формы кислорода (АФК); дестабилизация мембран лизосом с выходом содержимого в цитоплазму, например, под действием кристаллов мочевой кислоты, холестерина, фосфата кальция, частиц асбеста или кремнезёма [3; 4]. В то же время существует и другая точка зрения, согласно которой NLRP3 инфламасома не влияет на формирование аллергического воспаления, по крайней мере адаптивного аллергического иммунного ответа [8].

Целью настоящей работы было показать роль TLR4-рецептора и NLRP3-инфламасомы в формировании продукции аллерген-специфических антител в двух моделях аллергии с использованием специфических

45 низкомолекулярных ингибиторов этих рецепторов – TLR4-IN-C34 и CY-09
46 соответственно. В первой модели аллергического гуморального ответа
47 животным вводили модельный аллерген OVA интраназально с
48 аэрополлютантом бензо(а)пиреном (BaP). Во второй модели использовали
49 подкожную иммунизацию в область холки без дополнительных стимулов, как
50 описано нами в работе [7].

51 2 Материалы и методы

52 *Иммунизация и забор образцов*

53 Мыши линии BALB/c, самки, в возрасте 6-7 недель были приобретены
54 в Научном центре биомедицинских технологий (Андреевка, Россия).
55 Животные содержались в клетках с использованием опилок в качестве
56 подстилки и доступом к воде и корму *ad libitum* при 12-часовом цикле свет-
57 темнота. Все эксперименты на животных были одобрены
58 Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных
59 (IACUC) Института биоорганической химии имени Шемякина и
60 Овчинникова РАН (протокол № 147/2021).

61 В качестве модельного антигена использовался коммерческий белок
62 овальбумин (OVA) (Sigma Aldrich, Дармштадт, Германия), содержащий в
63 своём составе не более 0,04 EU LPS на 10 мкг белка по результатам LAL-
64 теста.

65 В работе использовались две модели аллергии. В первой модели
66 животные были иммунизированы подкожно в область холки. Модельный
67 антиген овальбумин (OVA) вводился в дозе 0,1 мкг в физиологическом
68 растворе объёмом 0,1 мл. Введение осуществлялось 3 раза в неделю первые 2
69 недели и по 2 раза в неделю в последующие. Во второй модели иммунизация
70 проводилась интраназально. OVA вводился в дозе 0,3 мкг в физиологическом
71 растворе в объёме 50 мкл. Введение осуществлялось 2 раза в неделю в течение
72 8 недель. Вместе с OVA части животным вводился аэрополлютант BaP в дозе
73 4 нг. Для оценки роли активации TLR4 и NLRP3 в формировании
74 гуморального ответа на вводимый аллерген части животным опытных групп
75 вводили ингибиторы этих рецепторов – TLR4-IN-C34 [6] в дозе 1 мг/кг и CY-
76 09 [15] в дозе 20 мг/кг соответственно. В качестве отрицательного контроля
77 служили интактные животные, а также животные, иммунизированные
78 носителем (физиологическим раствором).

79 Забор крови для оценки уровня продукции специфических антител
80 проводился из подглазничного синуса. Образцы крови инкубировали при
81 +37°C 20 минут до образования тромба, который затем отделялся от
82 сыворотки центрифугированием при 600 g. Сыворотки хранили при -20°C до
83 момента использования.

84 *Постановка иммуноферментного анализа (ИФА)*

85 В лунки 96-ти луночного планшета (Costar, MaxiSorb) наносили 50 мкл
86 раствора OVA в PBS pH=7.2 и оставляли инкубироваться на 18 часов при +4°C.
87 При постановке ИФА на определение специфического IgE использовали
88 раствор с концентрацией белка 20 мкг/мл, а при постановке на специфический

89 IgG1 – 5 мкг/мл. Между стадиями проводили трёхкратную отмывку раствором
90 Твин-20 0,05% в PBS. Блокирование осуществляли раствором бычьего
91 сывороточного альбумина (BSA) объёмом 100 мкл в PBS концентрации 5%
92 при определении специфического IgE, или 1% при определении
93 специфического IgG1. Инкубацию с блокирующим буфером осуществляли в
94 течение часа. Затем в лунки наносились сыворотки в различном разведении в
95 соответствующем блокирующем буфере. Инкубацию с сыворотками
96 осуществляли на ночь при +4°C. Далее наносились коммерческие конъюгаты
97 антител. При определении специфических IgE использовали анти-мышинные
98 IgE, меченые пероксидазой хрена (ПХ) (клон 23G3, Abcam, Великобритания)
99 в разведении 1:2000 и инкубировали в течение 3 часов. Для определения
100 специфического IgG1 использовали меченые биотином антитела (клон RMG1-
101 1, BioLegend, США) в разведении 1:5000. В качестве вторичного конъюгата в
102 последнем случае добавляли на завершающей стадии конъюгат ПХ со
103 стрептавидином (BioLegend, США) в разведении 1:7000. Проявление реакции
104 осуществляли с использованием субстрата на основе 3,3',5,5'-
105 тетраметилбензидина (ТМБ) в присутствии 4 мМ перекиси водорода.
106 Оптическая плотность измерялась с помощью автоматического
107 спектрофотометра (Thermo Fisher Scientific, США), на длине волны 450 нм за
108 вычетом оптической плотности при 620 нм как фоновой. За титр сыворотки
109 принималось наибольшее её разведение, при котором оптическая плотность
110 согласно титровочной кривой превышала фоновую на 3 стандартных
111 отклонения последней.

112 *Статистика*

113 Все результаты представлены в виде средних значений и
114 соответствующих величин стандартного отклонения. Статистическую
115 значимость различий между группами определяли с использованием теста
116 ANOVA с поправкой на множественное сравнение по методу Sidak. Значения
117 p по данному тесту, эквивалентные $p < 0,05$ с поправкой на множественное
118 сравнение, считали статистически достоверными.

119 **3 Результаты**

120 Для того, чтобы выяснить роль TLR4 и NLRP3 PRR-рецепторов в
121 формировании аллергенспецифического гуморального ответа, в данной
122 работе использовали низкомолекулярные фармакологические ингибиторы.
123 Для изучения роли TLR4 использовали ингибитор TLR4-IN-C34 [6], а для
124 изучения роли NLRP3 – ингибитор CY-09 [15].

125 Введение антигена животным в модели подкожной иммунизации в
126 область холки достоверно стимулировала у последних продукцию
127 специфических антител классов IgE и IgG1, как было показано нами ранее [7]
128 (Рисунок 1). Дополнительное введение вместе с антигеном ингибитора TLR4-
129 IN-C34 достоверно ($p < 0.01$) и существенно усиливало продукцию OVA
130 специфического IgE. Продукция специфического IgE повысилась примерно в
131 2,5 раза (значения титров в группе без ингибитора и с ингибитором
132 соответственно 2950 ± 180 и 8000 ± 1000) (Рисунок 1 А). В то же время

133 достоверного влияния на продукцию специфического IgG1 обнаружено не
134 было (титры соответственно $1,23 \pm 0,14 * 10^6$ и $1,9 \pm 0,4 * 10^6$) (Рисунок 1Б).
135 Ингибитор инфламмосомы CY-09 не оказывал достоверного влияния на
136 продукцию аллерген-специфических антител в данной модели (Рисунок 1).

137 Известно, что частицы, являющиеся продуктами неполного сгорания
138 дизельного топлива, индуцируют формирование локального воспаления при
139 попадании в лёгкие [5]. В данной работе был использован основной
140 действующий компонент подобных частиц – бензо(а)пирен (BaP). В модели
141 аллергии с использованием интраназального протокола достоверная в
142 сравнении с группой, иммунизированной физраствором, продукция аллерген-
143 специфических антител возникала только в группах, которым вводили BaP.
144 Аэрополлютант достоверно повышал продукцию специфического IgE
145 ($p < 0.05$). Также под действием BaP повышалась продукция аллерген-
146 специфических IgG1 ($p < 0.01$) (Рисунок 2). Продукция специфического IgE под
147 действием BaP возросла более чем в 2 раза (титры в группе с антигеном без
148 BaP и с BaP соответственно 80 ± 30 и 200 ± 40 соответственно), а продукция
149 специфического IgG1 более чем в 10 раз (титры $0,10 \pm 0,04 * 10^6$ и $1,2 \pm 0,3 * 10^6$
150 соответственно) (Рисунок 2).

151 В данной модели ингибитор TLR4-IN-C34 не оказывал достоверного
152 влияния на продукцию аллерген-специфических антител. Напротив,
153 ингибитор NLRP3 инфламмосомы CY-09 достоверно ($p < 0.05$) повышал
154 продукцию аллерген-специфических антител класса IgE. Повышение было
155 довольно значительным, почти в 3 раза, титры в группе без ингибитора и с
156 ингибитором соответственно 200 ± 40 и 500 ± 20 (Рисунок 2А). В то же время
157 достоверного влияния на продукцию специфического IgG1 этот компонент не
158 оказывал (титры в группе без ингибитора и с ингибитором соответственно
159 $1,2 \pm 0,3 * 10^6$ и $1,1 \pm 0,4 * 10^6$ соответственно).

160 Таким образом, роль активации TLR4 присутствует в модели с
161 использованием подкожной иммунизации, а роль NLRP3 инфламмосомы в
162 модели с использованием интраназальной иммунизации и аэрополлютанта.

163 4 Обсуждение

164 Роль TLR4 в формировании локального аллергического воспаления и
165 продукции аллерген-специфических антител показана во многих работах,
166 например [1], другое дело что данная роль неоднозначна. Однако существуют
167 работы, где показана и его ингибирующая роль в развитии патологического
168 процесса [9]. Эффект сильно зависит от количества агониста TLR4 LPS,
169 содержащейся как примесь в белковых аллергенах. В настоящей работе нами
170 показано, что активация TLR4 в процессе аллергического воспаления,
171 блокировавшаяся низкомолекулярным ингибитором TLR4-IN-C34, подавляла
172 продукцию специфического IgE в модели с подкожной иммунизацией.
173 Ингибитор достоверно и примерно в 2 раза усиливал продукцию белок-
174 специфического IgE, но не IgG1 в данной модели, но не в модели с
175 интраназальным введением аллергена. Используемый нами OVA содержал
176 минимальные примеси LPS (0.04 EU в 10 мкг белка), что возможно было

177 достаточно для слабой активации TLR4. Однако активировать TLR4 способен
178 не только LPS, но также некоторые белковые алармины, высвобождающиеся
179 из повреждаемых клеток, такие как HMGB1 [10]. Скорее всего, эффект был
180 обусловлен именно ими.

181 Напротив, роль активации NLRP3 инфламмосомы присутствовала в
182 модели с использованием интраназальной иммунизации. В этом случае
183 эффект ингибитора CY-09 также носил стимулирующий характер и
184 проявлялся только в отношении продукции специфического IgE (подъём
185 продукции в 2,5 раза), но не IgG1. Это, казалось бы, противоречит
186 литературным данным, показавшим необходимость активации NLRP3
187 инфламмосомы для развития аллергического воспаления [3]. Возможное
188 объяснение заключается в том, что в некоторых условиях активация NLRP3
189 инфламмосомы может вызвать особый вид клеточной смерти – пироптоз,
190 связанный с формированием больших пор в цитоплазматической мембране с
191 участием гасдермина D [4]. При этом пироптоз может наблюдаться не только
192 в макрофагах, но и в В-лимфоцитах [11]. В-лимфоцитах он возможен при
193 действии на них высоких доз фактора BAFF при условии отсутствия
194 параллельной стимуляции В-клеточного рецептора антигеном, процесс
195 зависит от формирования АФК и выхода ионов K^+ из клеток [11]. В том случае,
196 если предшественники IgE⁺ В-лимфоцитов и плазматических клеток, либо
197 сами эти клетки, подвергались подобному процессу, ингибирование NLRP3
198 инфламмосомы могло способствовать их выживаемости.

199 Важно отметить, что в обоих случаях эффект низкомолекулярных
200 ингибиторов проявлялся именно в отношении продукции специфических IgE.
201 Таким образом, разработка и использование мягких агонистов TLR4 и NLRP3
202 представляется нам перспективной для использования в методе аллерген-
203 специфической иммунотерапии.

204 Таким образом, ингибитор TLR4 и NLRP3 повышали продукцию
205 специфического IgE соответственно в модели с использованием подкожной
206 иммунизации и в модели с использованием интраназальной иммунизации
207 соответственно. Достоверного влияния на продукцию специфических IgG1 не
208 было.

209 Благодарности

210 Исследование выполнено при поддержке проекта РНФ № 23-25-10044 и
211 Бюджета города Москвы.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Влияние ингибиторов TLR4 и NLRP3 на гуморальный ответ в модели аллергии с подкожной иммунизацией.

Figure 1. The effect of TLR4 and NLRP3 inhibitors on humoral response in a subcutaneous allergy model.

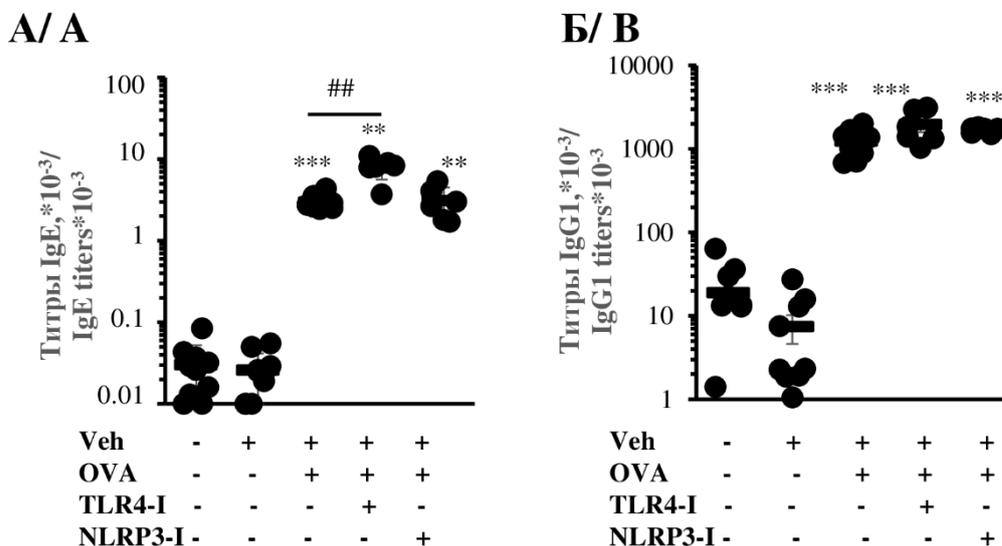


Рисунок 1/ Figure 1

Продукция специфических антител класса IgE (А) и IgG1 (Б) у мышей линии BALB/с после 6-ти недель иммунизации физиологическим раствором (Veh, «носитель») без антигена, OVA в дозе 0,1 мкг без ингибиторов, а также с ингибитором TLR4 рецептора TLR4-IN-C34 в дозе 1 мг/кг или с ингибитором NLRP3 рецептора CY-09 в дозе 20 мг/кг. */**/** - $p < 0.05/0.01/0.001$ при сравнении с животными, которым вводили только физиологический раствор; #/## - $p < 0.05/0.01$ при сравнении с животными, иммунизированными антигеном без ингибитора.

Production of specific antibodies of the IgE (A) and IgG1 (B) classes in BALB/c mice after 6 weeks of immunization with saline solution (Veh, “vehicle”) without antigen, with OVA at a dose of 0.1 μ g without inhibitors, and also in the presence of TLR4 receptor inhibitor TLR4-IN-C34 at a dose of 1 mg/kg or with the NLRP3 receptor inhibitor CY-09 at a dose of 20 mg/kg. */**/** - $p < 0.05/0.01/0.001$ significance of the difference when compared with saline immunized mice; #/## - $p < 0.05/0.01$ significance of the difference when compared with mice immunized by OVA without inhibitors.

Рисунок 2. Влияние ингибиторов TLR4 и NLRP3 на гуморальный ответ в модели аллергии с интраназальной иммунизацией.

Figure 2. Effect of TLR4 and NLRP3 inhibitors on the humoral response in the allergy model with intranasal immunization.

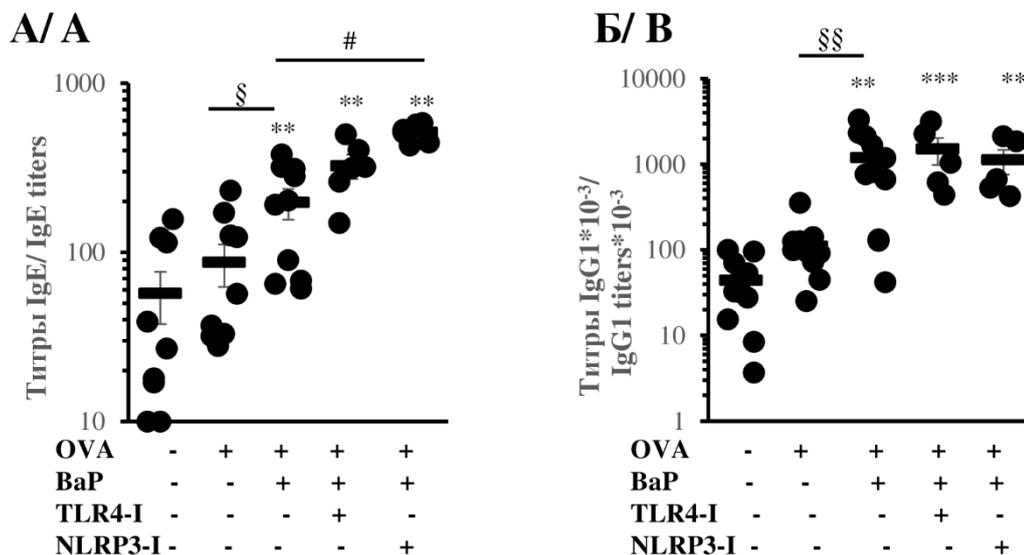


Рисунок 2/ Figure 2

Продукция специфических антител класса IgE (А) и IgG1 (Б) у мышей линии BALB/с после 8-ми недель иммунизации антигеном OVA в дозе 0,3 мкг без дополнительных стимулов и ингибиторов, OVA в присутствии BaP в дозе 4 нг, а также OVA и BaP с ингибитором TLR4 рецептора TLR4-IN-C34 в дозе 1 мг/кг или с ингибитором NLRP3 рецептора CY-09 в дозе 20 мг/кг. */**/** - $p < 0.05/0.01/0.001$ при сравнении с животными, которым вводили только физиологический раствор; §/§§ - $p < 0.05/0.01$ при сравнении животных, иммунизированных антигеном с BaP и без него; #/## - $p < 0.05/0.01$ при сравнении с животными, иммунизированными антигеном без ингибитора.

Production of specific antibodies of the IgE (A) and IgG1 (B) classes in BALB/c mice after 8 weeks of immunization with the OVA antigen at a dose of 0.3 μg without additional stimuli and inhibitors, with OVA in the presence of BaP at a dose of 4 ng, and OVA and BaP with the TLR4 receptor inhibitor TLR4-IN-C34 at a dose of 1 mg/kg or with the NLRP3 receptor inhibitor CY-09 at a dose of 20 mg/kg. */**/** - $p < 0.05/0.01/0.001$ significance of the difference when compared with saline immunized mice; §/§§ - $p < 0.05/0.01$ significance of difference when compared the groups immunized by antigen with and without BaP; #/## - $p < 0.05/0.01$ significance of the difference when compared with mice immunized by OVA without inhibitors.

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Чудаков Дмитрий Борисович – кандидат биологических наук, научный сотрудник;

адрес: 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 16/10;

телефон: 8(495)330-40-11;

факс: 8(495)330-40-11;

e-mail: boris-chudakov@yandex.ru

Chudakov Dmitrii Borisovich – PhD, research assistant;

address: 117997, Moscow, Miklukho-Maklaya St. 16/10;

telephone: 8(495)330-40-11;

fax: 8(495)330-40-11;

e-mail: boris-chudakov@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Шустова Ольга Александровна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник;

Shustova Olga Alexandrovna – PhD, junior researcher;

Коновалова Мария Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник;

Konovalova Mariya Vladimirovna – PhD, research assistant;

Величинский Родион Альбертович – без учёной степени, инженер-исследователь;

Velichinskii Rodion Albertovich – without academic degree, research engineer;

Фаттахова Гульнар Ваисовна – 1 кандидат биологических наук, научный сотрудник

Fattakhova Gulnar Vaisovna – PhD, research assistant.

Блок 3. Метаданные статьи

ИНГИБИРОВАНИЕ TLR4 И NLRP3 РЕЦЕПТОРОВ УСИЛИВАЕТ ПРОДУКЦИЮ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ IGE АНТИТЕЛ В МОДЕЛЯХ АЛЛЕРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДКОЖНОГО И ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИГЕНА СООТВЕТСТВЕННО

INHIBITION OF TLR4 AND NLRP3 LEADS TO THE EXACERBATION OF IGE SPECIFIC ANTIBODIES IN MOUSE ALLERGIC MODELS BASED ON SUBCUTANEOUS OR INTRANASAL IMMUNIZATION RESPECTIVELY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВЛИЯНИЕ TLR4 И NLRP3 НА СИНТЕЗ IGE
INFLUENCE OF TLR4 AND NLRP3 ON IGE

Ключевые слова: IgE; TLR4; NLRP3; бензо(а)пирен; низкомолекулярные фармакологические ингибиторы; модель аллергии на мышах.

Keywords: IgE; TLR4; NLRP3; benzo(a)pyrene; small molecule inhibitors; mouse allergy model.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

21.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес цитируемой статьи (URL) или doi
1	Белоглазов В.А., Лугачёв Б.И. Молекулярные механизмы роли Толл-подобных рецепторов 4-го типа и убиквитин-модифицирующего фермента A20 в патогенезе бронхиальной астмы. // Иммунология. – 2019. - Т. 40, № 1. – С. 61-66.	Beloglazov V.A., Lugachyov B.I. Molecular mechanisms of the role of Toll-like receptors type 4 and ubiquitin-modifying enzyme A20 in the pathogenesis of bronchial asthma. Immunologiya, 2019, Vol. 40, no 1, pp. 61-66.	https://www.immunologiya-journal.ru/ru/jarticles_immunology/7.html?SSr=180134d7c019ffffff27c_07e80314131211-fc3 [DOI: 10.24411/0206-4952-2019-11007]
2	Захарова И.А. Распространённость бронхиальной астмы среди лиц молодого возраста, проживающих в крупном промышленном городе // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 548-552.	Zakharova I.A. Prevalence of bronchial asthma among young people living in a large industrial city. Kananskiy medicinskiy zhurnal, 2014, Vol. 95, no 4, pp. 548-552.	https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/1841/ru [DOI: 10.17816/KMJ1841]
3	Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Роль инфламмосом в патогенезе социально-	Pirozhkov S.V., Litvickij P.F. The role of inflammasomes in the pathogenesis of	https://pfiet.ru/index.php/pfiet/article/view/957 [DOI:

	значимых заболеваний человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2008. – Т. 62, № 1. – С. 77-89.	socially significant human diseases. Pathological physiology and experimental therapy, 2008, Vol. 62, no 1, pp. 77-89.	10.25557/0031-2991.2018.01.77-89]
4	Русецкая Н.Ю., Логинова Н.Ю., Покровская Е.П., Чесовских Ю.С., Титова Л.Е. Редокс-регуляция NLRP3-опосредованного воспаления и пироптоза // Биомедицинская химия. – 2023. – Том 69, № 6. – С. 333-352.	Ruseckaya N.YU., Loginova N.YU., Pokrovskaya E.P., Chesovskih YU.S., Titova L.E. Redox regulation of NLRP3-dependent inflammation and pyroptosis. Biomedicinskaya khimiya, 2023, Vol. 69, no 6, pp. 333-352.	http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2023-69-6-333/ [DOI: 10.18097/PBMC20236906333]
5	Сопрун Л.А., Акулин И.М., Лукашенко М.В., Чурилов Л.П., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Твёрдые пылевые частицы и проблема их определения при бронхолёгочной патологии (обзор литературы) // Медицинский альянс. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 69-76.	Soprun L.A., Akulin I.M., Lukashenko M.V., Churilov L.P., Starshinova A.A., Yablonskij P.K. Solid dust particles and the problem of their determination in bronchopulmonary pathology (literature review). Medicinskiy aliyans, 2019, Vol. 7, no 4, pp. 69-76.	https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/624 [DOI: 10.36422/23076348-2019-7-4-69-76]
6	Chen Y., Li D., Sun L., Qi K., Shi L. Pharmacological inhibition of toll-like receptor 4 with TLR4-IN-C34 modulates the intestinal flora homeostasis and the MyD88/NF-κB axis in	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299922005556?via%3Dihub

	ulcerative colitis. Eur. J. Pharmacol., 2022, Vol. 934, 175294		[DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175294]
7	Chudakov D.B., Kotsareva O.D., Konovalova M.V., Tsaregorodtseva D.S., Shevchenko M.A., Sergeev A.A., Fattakhova G.V. Early IgE Production Is Linked with Extrafollicular B- and T-Cell Activation in Low-Dose Allergy Model. Vaccines (Basel), 2022, Vol. 10, no 6, 969.	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9231339/ [DOI: 10.3390/vaccines10060969]
8	Hirota J.A., Gold M.J., Hiebert P.R., Parkinson L.G., Wee T., Smith D., Hansbro P.M., Carlsten C., VanEeden S., Sin D.D., McNaghy K.M., Knight D.A. The nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat protein 3 inflammasome/IL-1 receptor I axis mediates innate, but not adaptive, immune responses after exposure to particulate matter under 10 µm. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2015, Vol. 52, no 1, pp 96-105	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988285/ [DOI: 10.1165/rcmb.2014-0158OC]
9	Hyde E.J., Wakelin K.A., Daniels N.J., Ghosh S., Ronchese F. Similar immune mechanisms control experimental airway eosinophilia elicited by	-	https://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12

	different allergens and treatment protocols. BMC Immunol., 2019, Vol. 20, 18.		865-019-0295-y [DOI: 10.1186/s12865-019-0295-y]
10	Kim S., Kim S.Y., Pribis J.P., Lotze M., Mollen K.P., Shapiro R., Loughran P., Scott M.J., Billiar T.R. Signaling of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) through Toll-like Receptor 4 in Macrophages Requires CD14. Mol. Med., 2013, Vol. 19, no 1, pp. 88-98.	-	https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.2119/molmed.2012.00306 [DOI: 10.2119/molmed.2012.00306]
11	Lim K.-H., Chen L.-C., Hsu K., Chang C.-C., Chang C.-Y., Kao C.-W., Chang Y.-F., Chang M.-C., Chen C.G. BAFF-driven NLRP3 inflammasome activation in B cells. Cell Death&Disease, 2020, Vol. 11, 820.	-	https://www.nature.com/articles/s41419-020-03035-2 [DOI: 10.1038/s41419-020-03035-2]
12	Trompette A., Divanovic S., Visintin A., Blanchard C., Hegde R.S., Madan R., Thorne P.S., Wills-Karp M., Gioannini T.L., Weiss J.P., Karp C.L. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. Nature, 2009, Vol. 457, no 7229, pp. 585-588.	-	https://www.nature.com/articles/nature07548 [DOI: 10.1038/nature07548]
13	Tsuchiya K., Siddiqui S., Risse P.-A., Hirota N., Martic J.G. The presence of LPS in OVA	-	https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.0020

	inhalations affects airway inflammation and AHR but not remodeling in a rodent model of asthma. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2012, Vol. 303, no 1, pp 54-63.		8.2011 [DOI: 10.1152/ajplung.00208.2011]
14	Van Tilburg Bernandes E., Arrieta M.-C. Hygiene Hypothesis in Asthma Development: Is Hygiene to Blame? // Arch. Med. Res., 2017, Vol. 48, no 8, pp. 717-726.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0188440917302382?via%3Dihub [DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.11.009]
15	Yang M., Zhao L. The Selective NLRP3-Inflammasome Inhibitor CY-09 Ameliorates Kidney Injury in Diabetic Nephropathy by Inhibiting NLRP3- inflammasome Activation. Curr. Med. Chem., 2023, Vol. 30, no 28, pp. 3261-3270.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36154582/ [DOI: 10.2174/0929867329666220922104654]