

**ТРАФИК IGE И IGG В-КЛЕТОК В НИЗКОДОЗОВОЙ МОДЕЛИ
АЛЛЕРГИИ НА GAL D 1, 2, 3**

Фаттахова Г. В. ¹,

Макарова А. О. ^{1,2},

Коновалова М. В. ¹,

Каширина Е. И. ¹,

Коцарева О. Д. ¹,

Окара П. С. ³,

Матушевская Е. В. ⁴,

Свирщевская Е. В. ¹

¹ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, 117997, Москва, Россия.

² ФГБУО ВО Московский Государственный университет им. М.В.Ломоносова, 119991, Москва, Россия.

³ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова», 119571, Москва, Россия.

⁴ ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, 125371, Москва, Россия.

**IGE AND IGG B CELL TRAFFIC IN A LOW-DOSE GAL D ALLERGY
MODEL 1, 2, 3**

Fattakhova G. V. ^a,

Makarova A. O. ^{a, b},

Konovalova M. V. ^a,

Kotsareva O. D. ^a,

Kashirina E. I. ^a,

Okara P. S. ^c,

Matushevskaya E. V. ^d,

Svirshchevskaya E. V. ^a

^a Institute of Bioorganic Chemistry RAS.

^b Lomonosov Moscow State University.

^c Moscow State University of Fine Chemical Technologies named after M. V. Lomonosov, Moscow.

^d Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Institute of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency".

Резюме

Аллергия I типа опосредуется образованием IgE-антител к белкам, выделяемым нереплицирующимися микроорганизмами (пыльца растений, клещи домашней пыли и др.), попадающими на слизистые оболочки в очень низких концентрациях. Механизмы и локализация переключения наивных В-клеток на синтез IgE к аллергенам полностью не определены. Целью данной работы было определение места переключения В-клеток и трафик IgE-продуцирующих В-клеток у мышей, иммунизированных низкой дозой эквивалентной смеси белков куриных яиц Gal d1, Gal d2, Gal d3. Аллергены в физиологическом растворе вводили в холку мышей 9-10 раз с интервалом в 2-3 дня; общая доза составила 2,7 мкг на мышь. Продукцию IgE к белкам Gal d в крови и В-клетками, выделенным из холки, дренирующих лимфоузлов, селезенки и костного мозга иммунных мышей анализировали в динамике после прекращения сенсibilизации. Как в крови, так и в культурах *in vitro* доминирование IgE менялось с распознавания низкомолекулярного белка Gal d2 в течение сенсibilизации мышей на высокомолекулярный аллерген Gal d3 после отмены сенсibilизации. Показали, что формировался IgG ответ памяти, который появлялся только через месяц после окончания сенсibilизации. IgG формировался только к Gal d3, но не к другим аллергенам. Культуры *in vitro* показали, что В-клетки переключались на выработку IgE локально в холке с низким трафиком в селезенку, но не в лимфоузлы. В сыворотке крови титры IgE ко всем белкам Gal d снижались после прекращения сенсibilизации и сохранялись длительное время. В селезенке через месяц после отмены сенсibilизации появлялся пул В-клеток, продуцирующих IgE *in vitro*. Полученные результаты позволили сделать несколько выводов. 1) В-клетки переключаются на синтез IgE локально в месте попадания аллергена (холка). 2) Наблюдается преимущественное распознавание IgE антителами белков из пула аллергенов, причем ответ двухфазный: на раннем ответе распознается низкомолекулярный белок Gal d2; при ответе памяти распознается высокомолекулярный аллерген Gal d3. 3) В данной модели наблюдается доминирование IgG ответа на высокомолекулярный белок Gal d3. Таким образом, показано, что при распознавании иммунной системой смеси белков, происходящих из аллергена, наблюдается доминирование белков, распознаваемых как IgE, так и IgG. Поскольку у больных аллергией чаще всего нет IgG антител, то можно предположить, что в этом случае наблюдается поддерживаемый поступлением антигена ответ первой фазы, при котором распознаются низкомолекулярные белки IgE антителами, но не формируется IgG ответ.

Ключевые слова: аллергия на куриные яйца, IgE, Gal d, трафик В-клеток, мышинная модель аллергии, локальное переключение В-клеток.

Abstract

Type I allergy is mediated by the formation of IgE antibodies to proteins secreted by non-replicating microorganisms (plant pollen, house dust mites, etc.) that enter the mucous membranes in very low concentrations. The mechanisms and localization of naive B cells' switching to IgE production have not been fully determined. The aim of this work was to determine the switching site of B cells and the traffic of IgE-producing B cells in mice immunized with a low dose of equimolar mixture of egg proteins Gal d1, Gal d2, Gal d3. Allergens in saline solution were injected into the withers of mice 9-10 times with an interval of 2-3 days; the total dose was 2.7 µg/mouse. The production of IgE to Gal d proteins in the blood and by B cells isolated from the withers, draining lymph nodes, spleen, and bone marrow of immune mice was analyzed in dynamics after cessation of sensitization. Both in blood and in *in vitro* cultures the dominance of IgE changed from the recognition of the LMW Gal d2 during the sensitization of mice to the HMW Gal d3 after sensitization was discontinued. In this model, an IgG memory response appeared only a month after the end of sensitization and recognized only Gal d3. *In vitro* cultures showed that B cells switched to IgE production locally in the withers with low traffic to the spleen. In the blood serum, IgE titers for all Gal d proteins decreased after the cessation of sensitization and persisted for a long time. A month after the cancellation of the sensitization, a pool of B cells producing IgE *in vitro* appeared in the spleen. These B-cells died after 20-30 days as no *in vitro* IgE production was observed later than 85-90 days. The results obtained allowed us to draw several conclusions. B cells switch to IgE synthesis locally at the site of allergen injections. The response was two-phase: LMW Gal d2 was recognized in the early response while HMW Gal d3 was recognized in the late phase. In this model, the IgG response to HMW Gal d3 was clearly dominant. In conclusion, it has been shown that when the immune system recognizes a mixture of proteins originating from some allergen, the dominance of proteins recognized by both IgE and IgG is observed. Since allergy patients most often do not have IgG antibodies, it can be assumed that in this case an acute phase response, supported by antigen intake, is observed, in which LMW allergens are recognized.

Keywords: allergy to chicken eggs, IgE, Gal d, B cell traffic, mouse model of allergy, local switching of B cells .

1 Введение

Аллергены могут быть как корпускулярными (клещи домашней пыли, пыльца растений, споры грибов, фрагменты эпидермиса домашних животных и т.д.), так и растворимыми (пищевые аллергены, яд насекомых). Корпускулярные аллергены попадают в дыхательные пути, где задерживаются на поверхности слизистых оболочек. Большинство из них вымывается секретом; меньшая часть захватывается резидентными фагоцитами и, как полагают, доставляется в дренирующие лимфатические узлы (ЛУ). Яды насекомых, по-видимому, попадают в кровоток и транспортируются в селезенку. Когда белковый антиген достигает вторичных лимфоидных органов, дальнейший иммунный ответ будет зависеть от количества и формы чужеродных белков, захваченных и представленных иммунным клеткам [8, 14, 22]. Известно, что длительное поступление значительного количества антигена приводит к образованию специализированной ниши, специфичной для антигена и называемой зародышевым центром (ЗЦ) [9, 13]. Перед образованием ЗЦ небольшие иммунные кластеры, называемые экстрафолликулярными фокусами (ЭФФ), появляются вокруг фолликулярных дендритных клеток (ФДК), окруженных активированными аллергеном В-клетками и небольшим количеством фолликулярных Т-клеток. Увеличивающееся количество нагруженных антигенами В-клеток, накапливающихся в ЭФФ, индуцирует их созревание в ЗЦ. Скоординированное взаимодействие между ФДК, В-и Т-клетками в ЗЦ приводит к гипермутации В-клеток и отбору В-клеток, продуцирующих антитела к поступающему антигену. В случае ограниченного числа таких В-клеток зрелые ЗЦ, скорее всего, не будут образовываться. Показано, что В-клетки в ЭФФ могут гипермутировать, однако с низкой эффективностью [13]. Вероятно, это относится и к реакции на аллергены. Количество белков аллергенов, проникающих через барьеры организма, очень низкое. Аллергены не содержат адьювантных молекул, однако попадают через слизистые оболочки носа, легких (респираторные аллергены), полости рта и тонкого кишечника (пищевые аллергены), кожу (укусы членистоногих) в течение длительного времени. Соответственно, уровень доставки антигена будет длительным, но в небольшом количестве.

В настоящее время имеется достаточное количество работ, показывающих возможность локального образования ЭФФ в тканях. Образование лимфоидных ЭФФ в ткани полипов носа и бронхов у пациентов с хроническим риносинуситом и пневмонией было показано многими группами [1, 7, 9, 11]. Подтверждением локальной выработки IgE стало выявление IgE в грудном молоке или слезах при отсутствии IgE в крови [10, 12]. Пищевые аллергены предположительно проникают через тонкий кишечник. Нет данных, свидетельствующих об образовании ЭФФ в эпителии кишечника, однако более вероятно, что пищевая аллергия также инициируется не в кишечнике, а слизистой полости рта [2, 5, 6, 15].

44 Доля циркулирующего IgE в крови составляет менее 0.04% от
45 концентрации IgG из-за высокого сродства к IgE рецептору типа I (FcεRI),
46 экспрессируемого тканевыми резидентными тучными клетками [19]. Это
47 затрудняет обнаружение IgE в крови. Идентификация В-клеток,
48 секретирующих IgE, также представляет проблему из-за экспрессии
49 низкоаффинного рецептора FcεRII (CD23) многими иммунными клетками
50 [13].

51 При моделировании аллергии часто используются адъюванты или
52 высокомолекулярные носители для инициации первичного иммунного ответа
53 на аллергены [16, 21]. Такие протоколы приводят к образованию высоких
54 титров антител IgG, препятствующих IgE-ответу. Ранее мы показали, что в
55 большинстве случаев в крови пациентов с аллергией, не проходивших
56 аллерген-специфической терапии, отсутствуют IgG к аллергенам [20].

57 Участие ЗЦ в образовании IgE на мышинных моделях остается активной
58 областью исследований. Было показано, что IgE+ В-клетки подвергаются
59 апоптозу внутри ЗЦ [18]. В целом, до сих пор пути, регулирующие
60 переключение В-клеток на синтез IgE *in vivo* и трафик IgE+ В-клеток изучены
61 мало.

62 Аллергия характеризуется доминирующим распознаванием некоторых
63 белков из аллергенов, называемых «основными» аллергенами [17].
64 Продолжительная аллергия приводит к распознаванию минорных белков
65 аллергенов [3]. При этом нет данных, чем основные и минорные аллергены
66 отличаются. Работ по моделированию на животных аллергической реакции на
67 смесь аллергенов нет.

68 Целью данной работы был анализ места формирования и трафик В-
69 клеток, секретирующих IgE и IgG, в модели аллергии на низкие дозы смеси
70 аллергенов яичного белка. Показана иерархия иммунного ответа на смесь
71 антигенов Gal d1, Gal d2, Gal d3 и формирование IgG+ и IgE+ В-клеток памяти.

72 2 Материалы и методы

73 Материалы

74 Рекомбинантные аллергены Gal d-белки были предоставлены Анной
75 Долговой (Санкт-Петербургский институт Пастера, Санкт-Петербург,
76 Россия). Использован липополисахарид (ЛПС) (Merck KGaA, Дармштадт,
77 Германия).

78 Мыши

79 Самки мышей BALB/c в возрасте 8-12 недель были получены из
80 питомника "Столбовая" (Московская область, Россия). Протокол одобрен
81 Институциональным комитетом по уходу и использованию животных

82 (IACUC) Центра исследований животных ИБХ РАН (разрешение №326 от
83 16.08.2021).

84 **Гель-электрофорез**

85 Gal d1, Gal d2, Gal d3 (30 мкг/линия) денатурировали при 95°C в буфере
86 для образцов Laemmli в течение 5 мин в восстановительных условиях (2-
87 меркаптоэтанол). Белки разделяли в 10% геле с использованием системы
88 электрофореза Bio-Rad. Гели окрашивали PageBlue™ (Thermo Scientific,
89 Уолтем, Массачусетс, США), маркер молекулярной массы PageRuler™
90 (Thermo Scientific, Уолтем, Массачусетс, США).

91 **Эксперименты *in vivo***

92 Антигены готовили в эквимольном соотношении Gal 1, Gal 2, Gal 3 в
93 физрастворе (ФР) 6 мкг/мл, чтобы получить 300 нг суммарного белка в 50 мкл.
94 Смесь фильтровали через фильтры 0.2 мкм, замораживали в аликвотах,
95 достаточных для однократной иммунизации экспериментальных групп.
96 Мышей (n=30) иммунизировали подкожно в область холки в течение 3-4
97 недель 2-3 раза в неделю. На 30-40-й день сенсibilизацию прекращали (три
98 эксперимента). Контрольным мышам вводили только ФР. Кровь забирали из
99 орбитального синуса глаза под анестезией изофлураном. Собранную
100 сыворотку хранили при температуре -20°C до использования.

101 Из каждой группы мышей умерщвляли цервикальной дислокацией на
102 дни 33, 46, 55, 61, 67, 76, 83, и 88 (Рис. 1, а). Холку, подмышечные ЛУ,
103 селезенку и костный мозг собирали, гомогенизировали, трижды промывали
104 физиологическим раствором и переносили в питательную среду. Клетки
105 селезенки и костного мозга обрабатывали 0.86% буфером NH₄Cl (pH 7,2) и
106 промывали.

107 **Культуры *in vitro***

108 ЛУ, спленоциты и клетки костного мозга от иммунных и интактных
109 мышей высевали из расчета 5×10⁶/лунку на 24-луночные планшеты (Costar,
110 Вашингтон, WA, США). Суспензия холки содержала менее 0.2×10⁶/мышь. Все
111 собранные клетки холки, включая стромальные и жировые, высевали в лунку.
112 Клетки инкубировали в RPMI-1640 с добавлением 10% фетальной телячьей
113 сыворотки, пенициллина, стрептомицина и L-глутамина (PanEco, Москва,
114 Российская Федерация) с добавлением 50 мкг/мл ЛПС. Клетки инкубировали
115 в течение 5 дней; надосадочные жидкости (НЖ) собирали, центрифугировали
116 и замораживали до исследования.

117 **Имуноферментный анализ**

118 Растворы белков Gal d1, Gal d2, Gal d3 наносили по 5 мкг/мл на 96-
119 луночные планшеты (Corning, Merck KGaA, Дармштадт, Германия) на ночь
120 при температуре +4 °C. Планшеты трижды промывали ФР с фосфатным

121 буфером (ФБ), содержащим 0.05% Твин-20, между всеми инкубациями. Для
122 блокирования неспецифического связывания использовали ФБ с 2% бычьего
123 альбумина. Сыворотку добавляли в разных разведениях. Культуральные
124 супернатанты добавляли в количестве 200 мкл/лунку без дополнительного
125 блокирующего буфера. Планшеты инкубировали в течение 3 ч при комнатной
126 температуре или ночь. Для выявления IgE и IgG использовали
127 соответствующие вторичные антитела, меченные пероксидазой хрена (Abcam,
128 Кембридж, Великобритания), после промывки планшетов. Реакцию
129 регистрировали с использованием 3,3',5,5'-тетраметилбензидина. Оптическую
130 плотность при 450 нм определяли с помощью спектрофотометра MultiScan FC
131 (ThermoScientific, США). Титры в сыворотке крови оценивали путем
132 приближения к фону, превышающего 3 стандартных отклонения от фона.
133 Результаты анализа НЖ показаны в виде оптической плотности (O.D. 450 нм).

134 **Статистический анализ**

135 Графики были созданы с использованием программного обеспечения
136 MS Excel. Данные представлены как среднее значение \pm SEM по крайней мере
137 для трех независимых экспериментов или как один репрезентативный
138 эксперимент из трех. Статистический анализ проводился с использованием t-
139 критерия Стьюдента. Уровни значимости $p < 0.05$ считались статистически
140 достоверными.

141 **Характеристика иммунного ответа на белки Gal d в низкодозовой модели** 142 **аллергии**

143 Мышей иммунизировали в холку 3 раза в неделю по 300 нг/мышь
144 эквимольной смесью белков Gal d1 (28 кДа), Gal d2 (44 кДа) и Gal d3 (78 кДа)
145 (Gal d) в ФР (рис. 1, а, б). Gal d1 образует стабильные димеры, что было
146 визуализировано с помощью денатурирующего гель-электрофореза, и его
147 молекулярную массу (MW) можно оценить как 56 кДа.

148 Сенсibilизацию проводили 9-10 раз в зависимости от эксперимента до
149 образования IgE, а затем прекращали вводить аллергены. Уровень IgE и IgG
150 оценивали в динамике в течение 2 месяцев после прекращения введения
151 аллергена (рис.1, б, с). Общая доза аллергенной нагрузки на мышь составила
152 2,7 - 3 мкг (рис.1, с). Титры сыворотки крови анализировали методом ИФА
153 против индивидуальных белков.

154 На рисунках 1, d и e приведена динамика ответов IgE и IgG на белки Gal
155 d. Результаты показали, что во время сенсibilизации индуцировались
156 наиболее высокие титры IgE к Gal d2, белку с условно наименьшей массой (p
157 < 0.05 , t-критерий). После прекращения стимуляции титры IgE ко всем белкам
158 Gal d снижались в течение 20 дней и далее оставались стабильными на низком
159 уровне (титры составляли 200-600) в течение 2 месяцев. При этом поменялось
160 доминирование: более высокие титры регистрировали для
161 высокомолекулярного белка Gal d3 (Рис. 1, d).

162 Реакция IgG на все аллергены Gal d была низкой вплоть до 50 дня (рис.
163 1, e, 33-й день). Титры IgG к Gal d3, но не к Gal d1 и Gal d 2, резко
164 увеличивались, начиная с 60 дня (30 дней после прекращения
165 сенсibilизации).

166 Суммарные данные показали, что через месяц после окончания
167 сенсibilизации доминировал как IgG, так и IgE ответ на
168 высокомолекулярный аллерген Gal d3. При этом титры IgE оставались
169 низкими, а титры IgG резко выросли, что свидетельствует о формировании
170 IgG+ В-клетки памяти.

171 **Трафик В-клеток, продуцирующих Gal d-специфический IgE**

172 Анализ аллерген-специфических иммуноглобулинов в крови не дает
173 информации о месте переключения В-клеток на IgE или IgG изотипы. Для
174 выяснения этого вопроса клетки холки, ЛУ, селезенки и костного мозга
175 сенсibilизированных мышей стимулировали *in vitro* ЛПС и собирали НЖ.
176 Анализ IgE и IgG в НЖ показал присутствие IgE преимущественно в холке во
177 время сенсibilизации и в течение 20-30 дней после отмены (рис. 2, а). Титры
178 IgE к Gal d1 и Gal d2 были достоверно выше, чем титры к Gal d3-специфичных
179 IgE ($p < 0.05$, t-критерий), что коррелирует с уровнем IgE в крови в эти сроки.
180 Следует отметить, что все культуры, кроме холки, содержали 5×10^6 клеток/мл.
181 Количество лимфоидных клеток в холке не превышало 0.2×10^6 на мышь.
182 Уровень IgE в НЖ снижался до нормы к 80-90 дню.

183 Анализ клеток дренирующих ЛУ показал отсутствие накопления Gal d
184 специфичных IgE+ В-клеток в ЛУ (Рис. 2, b). Были обнаружены низкие уровни
185 IgE к Gal d1 и Gal d3, но не к Gal d2, достоверно отличающиеся от контрольных
186 культур. Возможно, что IgE+ В-клетки мигрируют в другие лимфоидные
187 органы, либо погибают в ЛУ.

188 Продукция IgE к Gal d1, но не к Gal d2 и Gal d3 после отмены
189 сенсibilизации была зарегистрирована в селезенке (Рис. 2, c). В костном
190 мозге IgE+ В-клетки не появлялись до 60 дня (Рис. 2, d).

191 Начиная с 60 дня (30 дней после отмены сенсibilизации), IgE+ В-клетки
192 появились в селезенке и, в меньшем количестве, в костном мозге (Рис. 2, c, d).

193 Суммируя полученные данные, показали, что основное место
194 переключения В-клеток на синтез IgE происходит локально в месте попадания
195 аллергенов. Наблюдается трафик Gal d-специфичных IgE+ В-клеток в
196 селезенку, где в течение месяца происходит стимуляция этих клеток, при этом
197 наблюдается максимальная продукция IgE уже к Gal d 3. Именно такое
198 доминирование титров IgE (Gal d3 > Gal d1 > Gal d2) наблюдается и в крови на
199 поздних сроках (Рис. 1, d, Рис. 2, c).

200 Соответственно наблюдается двухфазный ответ. Во время
201 сенсibilизации (30-40 дней) наблюдается локальное (в холке) переключение
202 В-клеток на синтез IgE в ЭФФ с доминированием ответа в ряду Gal d1≈Gal d2>
203 Gal d3 и миграция части В-клеток в селезенку (возможно, через ЛУ). После
204 отмены сенсibilизации часть В-клеток в холке, по-видимому, погибает, а
205 часть мигрирует в селезенку, где формируются ЭФФ. В селезенке в ЭФФ IgE+
206 В-клетки пролиферируют. При этом меняется доминирование ответа как в
207 НЖ, так и в крови (Gal d3≈Gal d1> Gal d2) с преимуществом уже Gal d3
208 специфичных В-клеток. Продукция IgE заканчивалась к 80-90 дню, что
209 соответствует времени жизни IgE+В-клеток второй фазы в 30 дней.

210 **Благодарности**

211 Выражаем благодарность Анне Долговой (Санкт-Петербургский
212 институт Пастера, Санкт-Петербург, Россия) за предоставленные аллергены.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Gal d IgE и IgG-ответ в модели аллергии на низкие дозы. а: Схема эксперимента: мышам BALB/c вводили 9 раз по 300 нг/инъекция/мышь эквимольной смеси Gal d 1, 2, 3 в физиологическом растворе в область холки (черные даты на шкале). Начиная с 33-го дня сенсibilизацию прекращали и анализировали иммунный ответ (красные даты на шкале). b: Денатурирующий 10% гель-электрофорез белков Gal d. c: Общая доза алергенов на мышь (черные точки) и даты проведения анализа (красные точки). d-e: Титры IgE (d) и IgG (e) в сыворотке крови мышей к белкам Gal d1 (синие символы), Gal d2 (зеленые символы), Gal d3 (красные символы) в динамике иммунного ответа памяти. Значимые различия отмечены скобками ($p < 0.05$, t-критерий). Приведены результаты одного репрезентативного эксперимента из трех.

Figure 1. Gal d IgE and IgG response in a low dose allergy model. a: Experimental scheme: BALB/c mice were injected 9 times with 300 ng/injection /mouse equimolar mixture Gal d 1, 2, 3 in saline solution in the withers area (black dots on the scale). Starting from day 33, sensitization was discontinued and the immune response was analyzed (red dots on the scale). b: Denaturing 10% gel electrophoresis of Gal proteins d. c: Total dose of allergens per mouse (black dots) and dates of analysis (red dots). d-e: Titers of IgE (d) and IgG(e) in the blood serum of mice to the proteins Gal d1 (blue symbols), Gal d2 (green symbols), Gal d3 (red symbols) in the dynamics of the immune response of memory. Significant differences are marked with parentheses ($p < 0.05$, t-criterion). The results of one representative experiment out of three are presented.

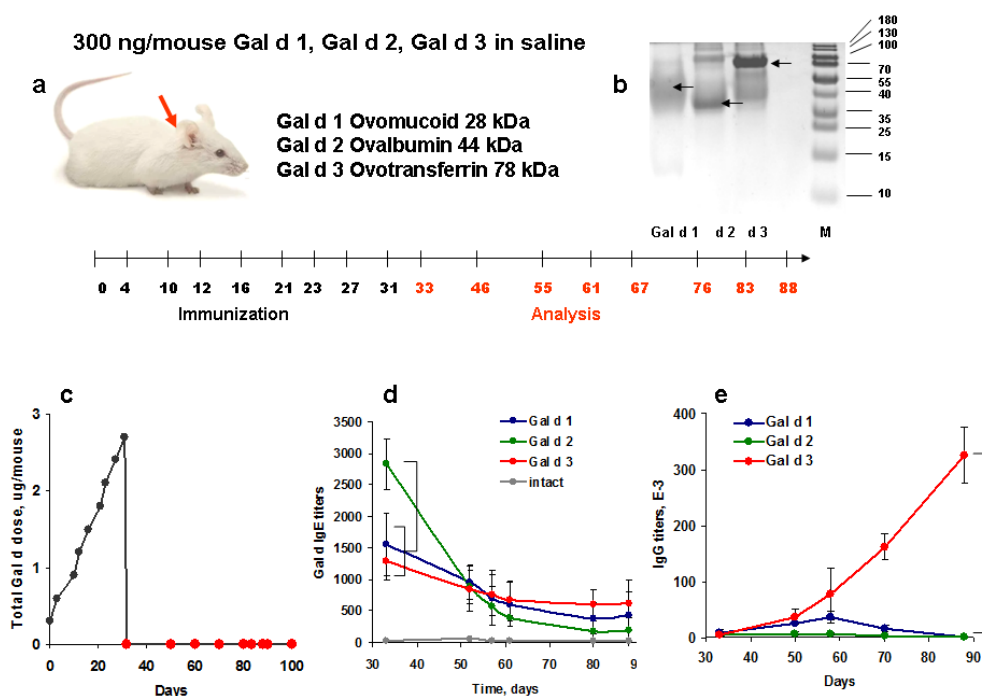
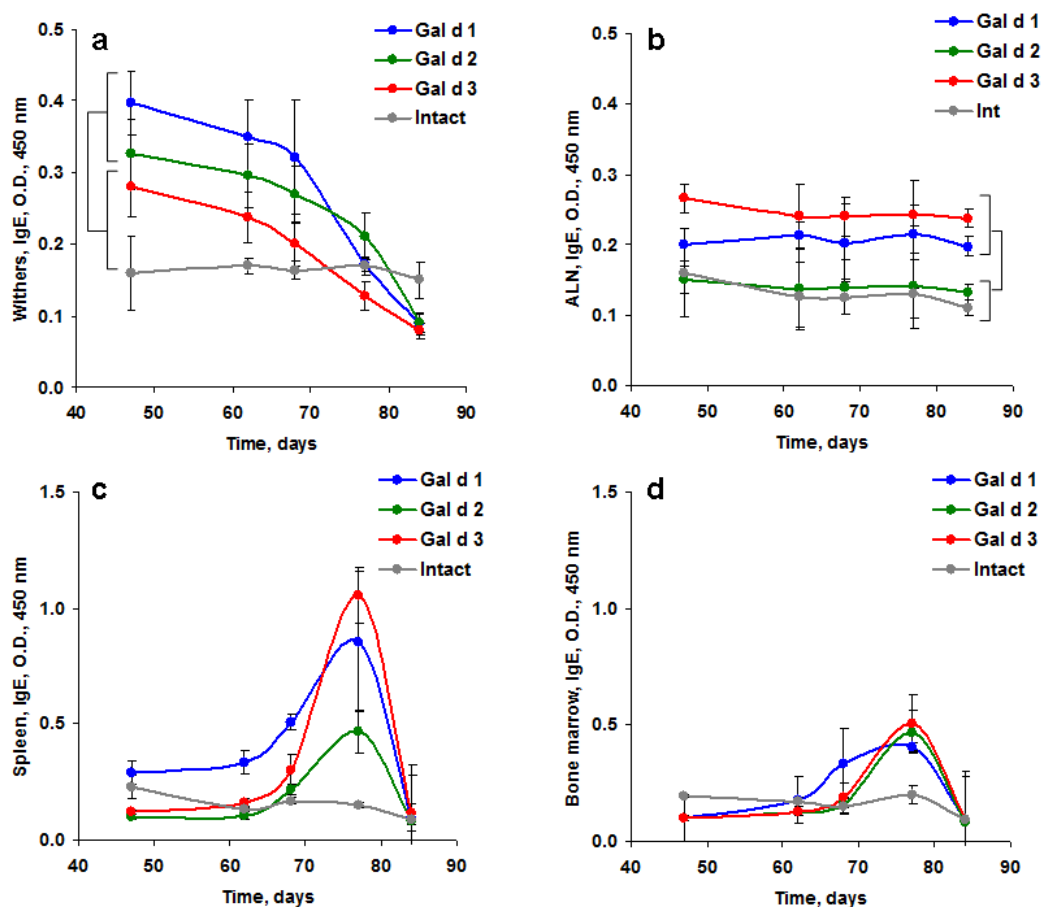


Рисунок 2. Трафик Gal-специфичных IgE⁺ В-клеток. Клетки холки (a), подмышечных лимфатических узлов (ALN, b), селезенки (c) и костного мозга (d) иммунных и интактных мышей стимулировали *in vitro* 50 мкг/мл ЛПС и инкубировали в течение 5 дней. IgE, специфичные к Gal d 1, 2, 3, анализировали в динамике иммунного ответа. Скобками указаны достоверные отличия от интактного контроля (t-критерий, $p < 0.05$).

Figure 2. Traffic of Gal-specific IgE⁺ B cells. Cells of the withers (a), axillary lymph nodes (ALN, b), spleen (c) and bone marrow (d) of immune and intact mice were stimulated *in vitro* with 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of LPS and incubated for 5 days. IgE specific to Gal d 1, 2, 3 were analyzed in the dynamics of the immune response. Significant differences from the intact control are indicated in parentheses (t-test, $p < 0.05$).



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Свирщевская Елена Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии;

адрес: Институт биоорганической химии РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

телефон: 8(910)464-87-60;

e-mail: esvir@mail.ibch.ru

Svirshchevskaya Elena Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Immunology;

address: Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997;

telephone: 8(910)464-87-60;

e-mail: esvir@mail.ibch.ru

Блок 2. Информация об авторах

Фаттахова Г. В. – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела иммунологии, Институт биоорганической химии РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

Fattakhova G. V. – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Department of Immunology, Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997;

Макарова А. О. – студент бакалавриата ФГБУО ВО “Московский Государственный университет им. М.В.Ломоносова”, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, инженер-исследователь отдела иммунологии Институт биоорганической химии РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

Makarova A. O. – undergraduate student of the Lomonosov Moscow State University, Russia, 119991 Moscow, Leninskie Gory, 1, Research Engineer of the Department of Immunology, Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya str., 117997, Moscow;

Коновалова Мария Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела иммунологии, Институт биоорганической химии РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

Konovalova M. V. – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Department of Immunology, Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997;

Коцарева О. Д. – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела иммунологии, Институт биоорганической химии РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

Kotsareva O. D. – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Department of Immunology, Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997;

Каширина Е. И. – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник отдела иммунологии, Институт биоорганической химии РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

Kashirina E. I. – Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher at the Department of Immunology, Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997;

Окара Полина Сергеевна – студент бакалавриата ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова», Москва, просп. Вернадского, 86, 119571;

Okara P. S. – undergraduate student of the Moscow State University of Fine Chemical Technologies named after M. V. Lomonosov, Moscow;

Матушевская Е. В. – профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

Matushevskaya E. V. – Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology. Federal State Budgetary Educational Institution of additional professional Education "Institute of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency" 125371, Moscow, Volokolamskoe shosse, 91.

Блок 3. Метаданные статьи

ТРАФИК IGE И IGG В-КЛЕТОК В НИЗКОДОЗОВОЙ МОДЕЛИ АЛЛЕРГИИ
НА GAL D 1, 2, 3 БЕЛКИ

Название англ

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ТРАФИК IGE И IGG В-КЛЕТОК
TRAFFIC OF IGE AND IGG B-CELLS

Ключевые слова: аллергия на куриные яйца, IgE, Gal d, трафик В-клеток, мышьяная модель аллергии, локальное переключение В-клеток.

Keywords: allergy to chicken eggs, IgE, Gal d, B cell traffic, mouse model of allergy, local switching of B cells.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

24.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

# п/п	ССЫЛКИ	doi
1	Baba S, Kondo K, Toma-Hirano M, Kanaya K, Suzukawa K, Ushio M, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. Local increase in IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis. Clin Exp Allergy. 2014;44(5):701-12	10.1111/cea.12287.
2	Blázquez AB, Berin MC. Gastrointestinal dendritic cells promote Th2 skewing via OX40L. J Immunol. 2008 Apr 1;180(7):4441-50.	10.4049/jimmunol.180.7.4441.
3	Caraballo L, Valenta R, Acevedo N, Zakzuk J. Are the Terms Major and Minor Allergens Useful for Precision Allergology? Front Immunol. 2021;12:651500.	10.3389/fimmu.2021.651500.
4	Chen Q, Xie M, Liu H, Dent AL. Development of allergen-specific IgE in a food-allergy model requires precisely timed B cell stimulation and is inhibited by Fgl2. Cell Rep. 2022;39(13):110990	10.1016/j.celrep.2022.110990.
5	Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):984-997.	10.1016/j.jaci.2016.02.004.
6	Chu DK, Llop-Guevara A, Walker TD, Flader K, Goncharova S, Boudreau JE, Moore CL, Seunghyun In T, Wasserman S, Coyle AJ, Kolbeck R, Humbles AA, Jordana M. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(1):187-200.e1-8.	10.1016/j.jaci.2012.08.002.

7	Feldman S, Kasjanski R, Poposki J, Hernandez D, Chen JN, Norton JE, Suh L, Carter RG, Stevens WW, Peters AT, Kern RC, Conley DB, Tan BK, Shintani-Smith S, Welch KC, Grammer LC, Harris KE, Kato A, Schleimer RP, Hulse KE. Chronic airway inflammation provides a unique environment for B cell activation and antibody production. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2017;47(4):457-466	doi: 10.1111/cea.12878.
8	Gars E, Butzmann A, Ohgami R, Balakrishna JP, O'Malley DP. The life and death of the germinal center. <i>Ann Diagn Pathol</i> . 2020;44:151421	10.1016/j.anndiagpath.2019.151421.
9	Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, Harper CE, Takhar P, Fear DJ, Acke F, De Ruyck N, Banfield G, Kariyawasam HH, Bachert C, Durham SR, Gould HJ. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Allergy</i> . 2013;68(1):55-63	10.1111/all.12054.
10	Hochwallner H, Alm J, Lupinek C, Johansson C, Mie A, Scheynius A, Valenta R. Transmission of allergen-specific IgG and IgE from maternal blood into breast milk visualized with microarray technology. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2014;134(5):1213-5.	10.1016/j.jaci.2014.08.041.
11	Kuroda E, Ozasa K, Temizoz B, Ohata K, Koo CX, Kanuma T, Kusakabe T, Kobari S, Horie M, Morimoto Y, Nakajima S, Kabashima K, Ziegler SF, Iwakura Y, Ise W, Kurosaki T, Nagatake T, Kunisawa J, Takemura N, Uematsu S, Hayashi M, Aoshi T, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ. Inhaled Fine Particles Induce Alveolar Macrophage Death and Interleukin-1 α Release to Promote Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation. <i>Immunity</i> . 2016;45(6):1299-1310.	10.1016/j.immuni.2016.11.010

12	Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Plebani M. Microarray-based IgE detection in tears of patients with vernal keratoconjunctivitis. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2015 Nov;26(7):641-5.	10.1111/pai.12450
13	MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, Serre K, Sze DM, Zúñiga E, Cook MC, Vinuesa CG. Extrafollicular antibody responses. <i>Immunol Rev.</i> 2003;194:8-18.	10.1034/j.1600-065x.2003.00058.x.
14	Manolova V, Flace A, Bauer M, Schwarz K, Saudan P, Bachmann MF. Nanoparticles target distinct dendritic cell populations according to their size. <i>Eur J Immunol.</i> 2008;38(5):1404-13	10.1002/eji.200737984
15	Neeland MR, Andorf S, Manohar M, Dunham D, Lyu SC, Dang TD, Peters RL, Perrett KP, Tang MLK, Saffery R, Koplin JJ, Nadeau KC. Mass cytometry reveals cellular fingerprint associated with IgE ⁺ peanut tolerance and allergy in early life. <i>Nat Commun.</i> 2020;11(1):1091	10.1038/s41467-020-14919-4.
16	Newman R, Tolar P. Chronic calcium signaling in IgE ⁺ B cells limits plasma cell differentiation and survival. <i>Immunity.</i> 2021;54(12):2756-2771.e10.	10.1016/j.immuni.2021.11.006
17	Pomés A, Davies JM, Gadermaier G, Hilger C, Holzhauser T, Lidholm J, Lopata AL, Mueller GA, Nandy A, Radauer C, Chan SK, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Thomas WR, Chapman MD, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Raulf M, Goodman RE; WHO IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. <i>Mol Immunol.</i> 2018;100:3-13	10.1016/j.molimm.2018.03.003.
18	Saunders SP, Ma EGM, Aranda CJ, Curotto de Lafaille MA. Non-classical B Cell Memory of Allergic IgE Responses. <i>Front Immunol.</i> 2019;10:715.	10.3389/fimmu.2019.00715.

19	Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA, van Neerven RJJ. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. <i>Allergy</i> . 2021;76(12):3627-3641		10.1111/all.14908.
20	Svirshchevskaya E, Fattakhova G, Khlgatian S, Chudakov D, Kashirina E, Ryazantsev D, Kotsareva O, Zavriev S. Direct versus sequential immunoglobulin switch in allergy and antiviral responses. <i>Clin Immunol</i> . 2016. pii: S1521-6616(16)30223-6.		10.1016/j.clim.2016.07.022.
21	Takeda K, Gelfand EW. Mouse models of allergic diseases. <i>Curr Opin Immunol</i> . 2009;21(6):660-5.		10.1016/j.coi.2009.09.005.
22	Thierry GR, Kuka M, De Giovanni M, Mondor I, Brouilly N, Iannacone M, Bajénoff M. The conduit system exports locally secreted IgM from lymph nodes. <i>J Exp Med</i> . 2018;215(12):2972-2983		10.1084/jem.20180344