

11. Singal A.K. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease / A.K. Singal, S.C. Jamrana, S.A. Weinman // *Liver International*. – 2011. – Vol. 31. – P. 1432-1448.

12. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants / K. Mehta [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2002. – Vol. 60 (9). – P. 289-293.

#### Резюме

**Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Налапко К.К.** Цитокиновий профіль крові хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним бронхітом та ожирінням.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним бронхітом та ожирінням спостерігалось накопичення в крові прозапальних цитокинів, що сприяло хронічному рецидивуючому перебігу поєднаної патології.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, хронічний бронхіт, ожиріння, цитокиновий профіль крові.

#### Резюме

**Іванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Налапко К.К.** Цитокиновий профіль крові больних неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим бронхитом и ожирением.

У больних неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим бронхитом и ожирением наблюдалось в крови накопление провоспалительных цитокинов, что способствовало хроническому рецидивирующему течению сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, хронический бронхит, ожирение, цитокиновий профіль крові.

#### Summary

**Ivanov L.N., Sidorenko Yu.V., Nalapko K.K.** Blood cytokine profile of patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic bronchitis and obesity.

In patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic bronchitis and obesity was the accumulation of pro-inflammatory cytokines in the blood, which contributed to the chronic recurrent course comorbidity.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, chronic bronchitis, obesity, blood cytokine profile.

**Рецензент:** д.медн., проф. Я.А. Соцька

УДК 57.083.322+ 571.27

## ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ БІОСИНТЕЗУ IgE ТА МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ IgE-ЗАЛЕЖНИХ РЕАКЦІЙ

**М.В. Михальчук, О.Ю. Галкін, О.М. Дуган**  
Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут» (Київ)

#### Вступ

У 1921 р. експериментах німецьких лікарів С. Prausnitz та Н. Kustner було показано, що прояви алергії кореляють з сироватковим фактором, який в 1925 р. А.Ф. Соса визначив як «реагіни» [1]. Тільки в 1966-67 рр. в США К. Ishizaka, Т. Ishizaka, М. Hornbrook [2] і в Швеції Н. Bennich і С. Johansson [3] ідентифікували новий клас імуноглобулінів, який у 1968 р. експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я визначений як імуноглобулін Е (IgE) [4]. IgE є класом антитіл, який присутній тільки у ссавців, та являє собою мономерний глікопротеїн із молекулярною масою (ММ) 190 кДа. Fc-фрагмент IgE має вдвічі більшу молекулярну масу порівняно із Fc-фрагментом IgG (100 кДа), що зумовлено додатковими 100 амінокислотними залишками (містить додатковий четвертий СН-домен). Імуноглобулін Е синтезується переважно в лімфоїдній тканині шкіри, дихальних шляхів, кишок та лімфатичних вузлах, які їх дренують [1]. Основна функція IgE пов'язана із захистом організму від гельмінтів та найпростіших паразитів [5]. IgE відіграє також важливу роль у гіперчутливості типу I, яка проявляється різними алергічними захворюваннями, такими як алергічна астма, алергічний риніт, харчова алергія, atopічний дерматит, анафілаксія тощо.

З огляду на клінічну значущість IgE важливим є дослідження механізмів синтезу даного класу імуноглобулінів та IgE-залежних імунних реакцій, які відіграють важливу роль у розвитку алергії та захисті від паразитів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут» та є фрагментом пошукової теми «Порівняльна характеристика та оптимізація методів епітопного картування антигенів білкової природи» (№ держреєстрації 0114U002142).

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

**Метою** роботи був аналіз сучасних наукових даних щодо молекулярних механізмів синтезу IgE та особливостей IgE-залежних імунних.

### Особливості будови та регуляції біосинтезу IgE.

*Особливості будови IgE.* Концентрація IgE в нормальній сироватці людини становить від 10 до 400 нг/мл, тоді як IgG присутній в концентраціях, що більше на 4 порядки (9,5-12,5 мг/мл) [6-9]. Швидкість елімінації IgE навпроти – набагато швидша, ніж у IgG. Період виведення з організму IgE становить 2-2,5 діб, тоді як IgG має період напіврозпаду близько 3-х тижнів [9]. IgE як і всі імуноглобуліни мають структуру з чотирьох ланцюгів: вони складаються з двох ідентичних легких ланцюгів (23 кДа) і двох ідентичних важких ланцюгів (50-70 кДа). Дисульфідні зв'язки за допомогою нековалентної взаємодії з'єднують їх між собою. Важкі ланцюги імуноглобулінів поділяють на 5 ізотипів (г, м, б, д, е). У молекулі імуноглобуліну можуть об'єднуватися пари легких і важких ланцюгів будь-якого типу, але обидва ланцюги в парі відносяться до одного типу [7]. Легкі ланцюги складаються з двох різних областей. С-кінцева половина (приблизно 107 амінокислотних залишків) ланцюга однакова (константна) у легких ланцюгів усіх типів, вона названа константною, або CL-областю (від англ. constant light chain). Водночас N-кінцева ділянка цього ланцюга може мати безліч варіантів амінокислотної послідовності, через що названа варіабельною, або VL-областю (від англ. variable light chain) [8]. Кожен ланцюг складається з повторюваних послідовностей амінокислот (доменів). Легкий ланцюг складається з одного варіабельного (VL) і одного константного (CL) доменів. І легкі, і важкі ланцюги містять по одному варіабельному домену. У константних областях в легких ланцюгах – один домен, у важких ланцюгах – три домена [9]. На відміну від IgM молекула IgE не містить хвостової ділянки, чутливої до дії пепсину, в результаті обробки яким виходить подвійний Fab-фрагмент. Як і інші класи імуноглобулінів, IgE може бути гетерогенним. Існує не менше 2-х підкласів IgE. Важливо також, що IgE, синтезований особами з atopічними захворюваннями, може бути функціонально відмінним від IgE здорових осіб [9].

*Перемикання синтезу IgE.* Основна біологічна роль IgE пов'язана з його унікальною здатністю зв'язуватися з поверхнею опасистих клітин і базофілів людини. Тільки ці клітини несуть високоафінний глікопротеїновий рецептор (ММ 130 кДа) для Fc-ділянки молекули IgE (FcεRI). На поверхні одного базофіла містяться до 10<sup>5</sup>

рецепторів, які зв'язують до 4Ч10<sup>4</sup> молекул IgE. На інших клітинах (В-лімфоцитах, макрофагах, еозинофілах і тромбоцитах) були виявлені низькоафінні рецептори для IgE (FcεRII) [10].

Надмембранна частина цих рецепторів легко піддається протеолітичному відщепленню від клітинної мембрани, перетворюючись на розчинний FcεRII, ідентичний молекулі CD23, що володіє здатністю зв'язувати IgE. У зв'язку з цією здатністю та ж молекула отримала назву «IgE зв'язуючий фактор» (IgE-BF). Цей фактор інгібує зв'язування IgE не тільки з FcεRII, але і з FcεRI, беручи участь, таким чином, у регуляції IgE-залежних алергічних реакцій [10]. Крім того, цей фактор бере участь у регуляції продукції IgE. Т-хелпери, експресуючі на своїй поверхні FcεRII-рецептори (CD23), продукують фактор, що підсилює глікозування IgE-BF, а Т-лімфоцити з властивостями супресорів продукують фактор, що інгібує глікозування, глікозованих IgE-BF потенціює, а неглікозований фактор пригнічує продукцію IgE [10].

Точкою ініціації синтезу IgE-антитіл є момент розпізнавання антигену мембран-асоційованою формою імуноглобуліну E (mIg), яка експресована на поверхні В-клітин. Проте для подальшої проліферації В-клітин і диференціювання їх в IgE-секреторні плазматичні клітини, необхідні два додаткові сигнали [10]: CD40 та CD40L взаємодія та сигнал у вигляді молекул інтерлейкінів (IL) – IL-4 або IL-13, які направляють рекомбінації в геном з Сε, в результаті чого е-ланцюг транскрибується. Велика кількість Т-хелперів (Th) II типу (Th2), можуть індукувати обидва ці сигнали [10]. Таким чином, антиген, що піддався протеолітичному розщепленню на пептидні фрагменти в подальшому асоціюються з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу (MHC II) і транспортуються на поверхню В-клітин. Конкретні Т-клітини, які несуть MHC II з антигенними детермінантами розпізнають і зв'язують антиген. Це приводить до тимчасової експресії CD40L на Т-клітині. CD40L/CD40 взаємодія активує В7-1/В7-2 (CD80/CD86) рецептори на В-клітинах і стимулює В-клітини до проліферації. Зв'язування В7 з CD28 на Т-клітинах активує Т-клітини, які починають виробляти IL-4 та інші цитокіни й, таким чином, викликають диференціювання В-клітин в плазматичні клітини. Гладкі клітини, базофіли і еозинофіли, ефекторні клітини IgE, всі виробляють Th2 тип цитокінів, у тому числі й IL-4 [11]. Крім того, опасисті клітин і базофіли CD40L можуть індукувати синтез IgE [12]. Проте, синтез IgE включає в

себе синтез цитокінів Th2-типу. IgE відповідь проти даного антигену регулюються переважно Th2-клітинами [13]. На противагу цьому, інтерферон-γ (ІФН-γ) інгібує імунну відповідь Th2-типу та синтез IgE.

*Регуляція синтезу IgE.* Важливу роль у регуляції синтезу IgE відіграє ІЛ-4, який сприяє розвитку імунної відповіді Th2-типу, підсилює експресію високоафінного (FcεRI) та низькоафінного (FcεRII) рецептору до Fc-ділянки молекули IgE й разом із ІЛ-13 сприяє перемиканню до синтезу саме IgE [14, 15]. Зазначимо що, IgE може модулювати поверхневу експресію рецепторів FcεRI і FcεRII. Проведено низку досліджень – як *in vitro*, так й *in vivo*, – які показали, що IgE підвищує FcεRI експресію опасистими клітинами та базофілами як у людини [16-18], так й у мишей [19, 20]. Припускають, що при взаємодії IgE із FcεRI відбувається певна стабілізація останніх [18, 19]. Крім того FcεRI експресований на опасистих клітинах бере участь у IgE-опосередкованій регуляції, сприяє збільшенню чутливості до стимуляції антигеном і в наслідок відбувається активація клітин. Зв'язування мономерних IgE із FcεRI, навіть за відсутності антигену, сприяє виживанню опасистих клітин, запобігаючи індукованому апоптозу [20, 21]. На противагу цьому, CD23 рецептор, є найбільш важливим з рецепторів і впливає на синтез IgE. Взаємодія з CD23 може або перешкоджати, або сприяти IgE імунній відповіді, в залежності від типу клітин, та конформації CD23 [22]. Відомо, що CD21 пригнічує синтез IgE [23].

Антиген-презентуючі клітини після процесування алергену представляють його пептидні компоненти (Т-клітинні епітопи) на молекулах МНС II Т-клітинам, які розпізнають з'єднання «пептид + МНС II» за допомогою Т-клітинного рецептора (TCR) – так зване «родинне» розпізнавання. За деяких умов в клітинний контакт залучаються неспецифічні мембранні компоненти (так зване «неродинне» розпізнавання) [17]. Результатом цих взаємодій є активація Т-клітин. Вибіркова стимуляція алерген-специфічних Т-клітин характеризується стимуляцією продукції ІЛ-4, а також інших цитокінів. Сигнал, здійснюваний ІЛ-4, відповідальний за вибір ізотипу (IgE) імуноглобуліну, на який відбувається перемикання синтезу. Крім МНС-TCR взаємодії та продукції цитокінів необхідний інший сигнал, здійснюваний взаємодією молекули CD40 на В-клітинах і ліганда CD40L, експресуватися на Т-клітинах [15]. Цей другий сигнал, обов'язковий для переходу синтезу імуноглобулінів з одного ізоотопу на інший, і реалізується при дії ІЛ-4 в перемиканні на синтезу імуноглобуліну E.

### Сучасні уявлення про молекулярні механізми IgE-залежних реакцій.

*Участь IgE у захисті від паразитів.* Основна з основних фізіологічних функцій IgE – імунитет проти паразитів. Імунна відповідь проти гельмінтів характеризуються підвищеною концентрацією IgE в сироватці і еозинофілією [24]. Захисна роль для IgE була продемонстрована пасивною передачею паразита – специфічного IgE в щурячій моделі шистосомозу [24]. При шистосомозі у людини антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність обумовлює активність еозинофілів і IgE, які є основними механізмами по знищенню личинок паразита [26]. Таким чином, еозинофіли, можливо, розвивалися як в якості захисту від паразитів, які занадто великі для фагоцитів. У цьому контексті, функцією IgE-опосередкованої реакції опасистих клітин може бути направлення еозинофілів на сайт паразита інфекції і розширення своєї антипаразитарної функції.

*Будова, біологічні функції високоафінного рецептора IgE (FcεRI).* Високоафінний Fc-рецептор IgE – FcεRI – є мультимерним рецептором на клітинній поверхні, який з високою афінністю зв'язує Fc-фрагмент IgE. Рецептор існує у формі три- і тетрамерних комплексів. Повна тетрамерна форма FcεRI містить б-ланцюг (FcεRIβ), в-ланцюг (FcεRIγ) і гомодимер γ-ланцюгів, з'єднаних дисульфідним містком (FcεRIγ). Таким чином, тетрамер позначається як бγγ. Альфа-ланцюг належить до суперсімейства імуноглобулінів і складається з двох позаклітинних імуноглобулінових доменів, які пов'язують одну молекулу IgE, трансмембранного домену, що містить консервативні залишки аспарагінової кислоти, і короткого цитоплазматичного хвоста. Альфа-ланцюг глікозильований для забезпечення відповідної взаємодії між власне б-ланцюгом і структурами, що додають необхідну конформацію в ендоплазматичному ригідулумі (ЕПР) [30]. Цитоплазматична частина б-ланцюга в сигналізації участі не приймає. Кристалографічний аналіз б-ланцюга і її комплексу з Fc-фрагментом IgE показав, що цей комплекс дуже складний і має структуру, яка пояснює високу афінність FcεRI до IgE як результат низької швидкості дисоціації. Така низька швидкість дисоціації обумовлена підвищеною здатністю кожної дисоційованої ділянки рецептора повторно пов'язувати IgE, коли інші ділянки ще зайняті IgE. Ці дані представляють особливу важливість у світлі розробки нових стратегій впливу на комплекс FcεRI [31]. Можна припускати, що речовина, яка здатна порушити властивості однієї із



зв'язуючи ділянок, може бути достатнім для блокування зв'язування шляхом посилення дисоціації IgE. Бета- і гамма-ланцюги не грають суттєвої ролі у зв'язуванні IgE. Кожна з них має ITAM-мотив (мотив активації імунних рецепторів на основі тирозину), який фосфорилується по тирозин після зв'язування антигену з молекулою IgE, приєднаної до рецептора [31]. Після цього спостерігається асоціація в- і г-ланцюгів з внутрішньоклітинними сигнальними молекулами через їх SH<sub>2</sub>-домени. Таким чином, в-ланцюг є тільки підсилювачем сигналу від FcεRI і його поверхневої експресії, а г-ланцюг – головними сигнальними одиницями. в- і г-ланцюга можуть використовуватися іншими Fc-рецепторами, наприклад FcγRI, FcγRIII, FcβRI [28].

FcεRI, експресується на поверхні опасистих клітин і базофілів, грає ключову роль у розвитку реакцій негайного типу і в пізній фазі алергічних реакцій [29]. Це проявляється у вивільненні медіаторів (таких як гістамін, гепарин, нейтральні протеази тощо), продукції лейкотрієнів та простагландинів, синтезі цитокінів та хемокінів під дією перехресного зв'язування антигеном комплексів FcεRI-IgE. У живому організмі розвиток місцевих або системних реакцій анафілаксії запобігається у мишей, дефіцитних по б- і в-ланцюгах [30]. Такі компоненти пізньої фази IgE-залежної відповіді, як набряк тканин, відкладення фібрину і накопичення лейкоцитів, також залежать від тучних клітин і базофілів, експресуючих FcεRI [30]. Крім цього, нині активно вивчаються антигестамінні ефекти зв'язування IgE з FcεRI і роль FcεRI в контактній гіперчутливості.

FcεRI – найважливіша структура у розвитку IgE-опосередкованих алергічних реакцій. FcεRI являє собою мультимерний імунний рецептор [28]. Алергічний риніт, астма, atopічний дерматит, харчова і лікарська алергія, які можуть призводити до небезпечних для життя анафілактичних реакцій, – зростаюча проблема сучасної медицини. Патогенез цих захворювань, як правило, обумовлений IgE-опосередкованими реакціями, в яких важливу роль відіграє FcεRI. На сьогоднішній день отримані нові дані, істотно розширюють розуміння антигеннезалежних регуляторних механізмів у біології FcεRI [28]. Поверхнева експресія FcεRI, наявність якої необхідно для протікання алергічної реакції, посилюється при впливі ліганда FcεRI (IgE і в-ланцюга самого FcεRI), в той час як продукти альтернативного сплайсингу в-ланцюга можуть перешкоджати експресії рецептора. На даний час описані та вивчені два різних шляхи сиг-

налізації за участю FcεRI і нові інгібуючі рецептори, що дозволяє розробляти нові підходи до лікування алергічних захворювань [29].

*Будова, біологічні функції низькоафінного рецептора IgE (FcεRII).* FcεRII/CD23 являє собою рецептор з низькою спорідненістю до імуноглобуліну E і відіграє важливу роль в регулюванні реакцій IgE [41]. Низькоафінний рецептор для IgE (FcεRII/CD23) існує у 2-х формах: мембранозв'язаній і розчинній. FcεRII/CD23 взаємодіє з IgE, CD11c, CD18, CD21/CR2, CD47, CD51, CD61 рецепторами. В результаті комп'ютерного аналізу встановлений активний центр зв'язування імуноглобуліну E – пептидний фрагмент RWND FcεRII/CD23 [41]. Під дією ферменту еластази – 2 мембранозв'язаних форми рецептора перетворюється в розчинну. Під впливом катепсина G відбувається деградація розчинної FcεRII/CD23 форми і його активного центру який бере участь у зв'язуванні IgE. Низька афінність рецептора до IgE обумовлена зміною послідовності амінокислот в активному центрі, в ньому за аргініном розташований триптофан, за котрим слідом аспарагін і аспарагінова кислота (RWND), тоді як в високоафінному рецепторі для імуноглобуліну E (FcεRI) за аргініном знаходиться аспарагін, а за ним – триптофан і аспарагінова кислота (RNWD). FcεRI може взаємодіяти тільки з IgE [41].

Fc-рецептори (FcR) імуноглобулінів – важлива група молекул, що знаходяться на поверхні клітин, особливо лейкоцитів. FcR складається з декількох субодиниць. Можливі тільки 2 варіанти активних комплексів FcRII: б-в-г-г і б-г-г [41]. Альфа-субодиниця виконує роль стикувального вузла з молекулою імуноглобуліна, основна частина цієї молекули розташована поза клітини [42]. Бета-субодиниця FcRII 4 рази проходить через цитоплазматичну мембрану клітини, утворюючи на поверхні 2 дуги поліпептидного ланцюга, які виконують роль стабілізатора просторової структури альфа субодиниці [42]. Гамма-субодиниця FcRII представлена дуже коротким регіоном – всього 5 амінокислот. Трансмембранний регіон FcRII – складається з 21 амінокислоти, а цитоплазматичний з 46 амінокислот. FcεRII/CD23 відноситься до II типу інтегральних мембранних глікопротеїнів. У 1987 році вперше встановлена локалізація гена FcεRII/CD23 і отримано його клон у вигляді комплементарної ДНК [41]. Ген низькоафінного рецептора імуноглобуліну E локалізовано в 19 хромосомі, в локусі 19p13.3 [41]. Дослідження його транскрипції в тканинах здорової людини показали, що активність транскрипції гена змінюється як у різних тканинах, так

і в різні вікові періоди. В ембріональний період у дорослих активність транскрипції гена FcεRII багаторазово вище, ніж в ювенільний період. У результаті трансляції мРНК FcεRII/CD23 на рибосомах утворюється білок довжиною 321 амінокислотних залишки. Транскрипція та молекулярні взаємодії FcεRII/CD23. Білки і ДНК елементи, що регулюють транскрипцію CD23 не відомі. Можна припустити, що одним із претендентів на цю роль є початковий пептидний фрагмент повної форми CD23 – MEEGQYSEIEELPRRRCCRRG, що складається з 21 амінокислоти, який розташований безпосередньо в цитоплазмі і після перетворення мембранозв'язаних форм рецептора в розчинну може переміщатися в ядро і регулювати транскрипцію FcεRII гена [41].

Посттрансляційна модифікація первинного транскрипту РНК в результаті альтернативного сплайсингу 2 ексона FcεRII/CD23 може призводити до утворення 2 ізоформ, що відрізняються на 6 амінокислот в цитоплазматичній регіоні [41, 42]. Взаємодіє з IgE, CD11c, CD 18, CD21/CR2, CD47, CD51, CD61, рецепторів на відміну від нього FcεRI не зв'язується з інтегринами і рецептором комплементу, а може взаємодіяти тільки з IgE, і з субодиницями Fc-рецептора [42].

*Антиген-залежні ефекти IgE.* Існують дані, що IgE самостійно, без участі антигену, здатний збільшувати виживання опасистих клітин при культивуванні в середовищі з дефіцитом ростових факторів [28]. Цим може пояснюватися механізм впливу підвищеного рівня IgE на посилення розвитку алергічних реакцій – внаслідок збільшення кількості та життєздатності ефекторних клітин алергії. Наприклад, трансплантація мишам гібридами, яка продукує IgE, приводила до збільшення числа огрядних клітин в шлунку [28]. У літературі наводяться суперечливі дані про можливість IgE-опосередкованої сигналізації-активації кінази, регульованою позаклітинними сигналами (ERK); c-jun-N термінальної кінази (JNK); p38- і АКТ (PKB)-сигналізації – з подальшою аутокринною секрецією цитокінів та індукцією анти-апоптичного білка Bcl-XL [40]. Показано, що деякі клони IgE здатні викликати незначну агрегацію FcεRI без зшивання антигеном, що призводило до таких типових явищ індукції FcεRI, як синтез і вивільнення гістаміну, адгезія, міграція, синтез ДНК, які спостерігаються після класичної зшивання IgE-FcεRI-комплексу антигеном (активація селезінкової тирозинкінази, SYK) [12]. Аутокринна продукція ІЛ-3 поряд з підвищеною експресією BCL-2 і BCL-XL, ймовірно, є основними компонентами збільшення виживання огрядних клітин під дією IgE

[40]. Важливо, що ефекти «мономерного» IgE, відрізняються від агрегації FcεRI, можуть бути пригнічені дією гаптена. Питання про те, чи завжди при дуже високому рівні сироваткового IgE спостерігається незначна агрегація FcεRI, залишається відкритим.

*Алергічні реакції опосередковані IgE.* Розповсюджена думка, що морфологічною основою гіперактивності бронхіального дерева у хворих з бронхіальною астмою (БА) являється хронічне алергічне запалення [35, 36]. Велике значення в його розвитку мають імунологічні механізми, серед яких важливе місце займає негайний, реакінзалежний тип алергічних реакцій зв'язаний з синтезом специфічних антитіл, що призводять до появи реакції гіперчутливості I типу. Реакції даного типу розвиваються внаслідок активації IgE-сенсibilізованих опасистих клітин специфічним алергеном. Однак відмічається, що наряду з IgE-антитілами в алергічних реакціях I типу можуть брати участь IgG4-антитіла і при такому варіанті імунної відповіді часто пошкоджуються альвеолярний відділ легенів [36]. Імунна система бере участь в алергічному запаленні бронхіального дерева через антитілозалежні і клітинно-опосередковані реакції. В-лімфоцити продукують і секретують антитіла, Т-лімфоцити регулюють функції В-клітин через продукцію відповідних цитокінів. При потрапленні алергена в дихальні шляхи він зв'язується з клітинами (лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини), що в подальшому приводить до появи спеціального підтипу Т-лімфоцитів (Th2) і перемикання синтезу В-лімфоцитами з IgG і IgM на IgE [35]. У здорових людей IgE в сироватці крові міститься дуже мала кількість 0,2% усіх сироваткових антитіл. Він накопичується в основному в тканинах слизових оболонок, шкірі, зв'язується за рахунок Fcε-рецепторів з поверхнею тучних клітин, базофілів, еозинофілів, нейтрофілів [36]. У більшості випадків виникнення БА у дітей пов'язано з IgE-опосередкованими механізмами. Так, на рівні популяції участь атопічних механізмів доведено у 40% хворих на бронхіальну астму, як дітей так і у дорослих [35]. За іншими даними у 90% дітей атопічна форма бронхіальної астми [36-39]. З іншої сторони встановлено, що 64% дітей з астмою є атопіками, і виявляється, що атопічна БА в своїй більшості є у дітей після семи років [35]. Згідно з концепціями патогенезу БА в її розвитку беруть участь специфічні і не специфічні механізми, до яких належать порушення рівноваги між вегетативною нервовою системою, підвищена здатність клітин до вивільнення медіаторів на не специфічні стимули, створюючи при цьому гіперактивність різних систем організму. Ці механізми кодуються генетично, що призводить до утворення конституційних типів людей

– атопічний тип і псевдоатопічний. Варіабельність варіантів атопічних захворювань, пояснюється тим, що гени, які кодують признаки атопії, локалізуються на різних хромосомах.

### Висновки

1. IgE містяться тільки у організмі ссавців, тому є доволі пізнім з еволюційної точки зору ізотипом імуноглобулінів. У нормі імуноглобулін класу E міститься у організмі в дуже малих кількостях від 10 до 400 нг/мл. Накопичується в основному в тканинах слизових оболонок, шкірі, зв'язується за рахунок Fcε-рецепторів з поверхнею тучних клітин, базофілів, еозинофілів, нейтрофілів. Індукція синтезу IgE відбувається після безпосереднього контакту антигену з мембраноасоційованими формами IgE.

2. Регуляція синтезу відбувається за допомогою інтерлейкіну 4. IgE зумовлює поверхневу експресію обох специфічних рецепторів: високоафінного FcεRI та низькоафінного FcεRII/CD23. FcεRI являє собою мультимерний імунний рецептор, який відіграє найважливішу роль у розвитку алергічних IgE-опосередкованих реакціях. Низькоафінний рецептор FcεRII/CD23 відіграє важливу роль в регулюванні реакції IgE: він взаємодіє із IgE, CD11c, CD18, CD21/CR2, CD47, CD51, CD61. Імуноглобулін E відіграє також важливу роль у імунній відповіді проти гельмінтних інвазій.

### Література

1. Litman G.W. *The origins of vertebrate adaptive immunity* / G.W. Litman, J.P. Rast, S.D. Fugmann // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, 8. – P. 3-14.
2. Marchalonis J.J. *Rapid evolutionary emergence of the combinatorial recognition repertoire* / J.J. Marchalonis, G.K. Whitfield, S.F. Schluter // *Integr. Comp. Biol.* – 2003. – Vol. 43, 2. – P. 347-359.
3. Big Bang' emergence of the combinatorial immune system / S.F. Schluter, R.M. Bernstein, H. Bernstein [et al.] // *Dev. Comp. Immunol.* – 1999. – Vol. 23, 2. – P. 107-111.
4. Галкін О.Ю. Розробка удосконаленої методики виділення й очистки IgE людини / О.Ю. Галкін // *Наукові вісті НТУУ «КПІ»*. – 2013. – №3. – С. 18-23.
5. Flajnik M.F. *Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents* // *Nat. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 2, 9. – P. 688-698.
6. Johansson S.G. *A new class of immunoglobulin in human serum* / S.G. Johansson, H. Bennich, L. Wide // *Immunol.* – 1968. – Vol. 14, 2. – P. 265-272.
7. Rowe D.S. *A reach standard for human serum immunoglobulin E* / D.S. Rowe, L. Teckett, H. Bennich [et al.] // *Bull. World Health Org.* – 1970. – Vol. 42. – P. 535.

8. Bennich H.H. *Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin* / H.H. Bennich, K. Ishizaka, S.G. Johansson // *Immunochem.* – 1968. – Vol. 15, № 3. – P. 323-324.
9. Johnstone A. *Immunochemistry 2: A Practical Approach* / A. Johnstone, M. Turner. – Oxford: IRL Press, 1997. – 270, [1] p. – (Practical Approach Series).
10. *Transcription of Ig germline genes in single human B cells and the role of cytokines in isotype determination* / J. David, M. Natalie, B. O'Connor [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173, № 7. – P. 4529-4538.
11. Robinson D.S. *Th-2 cytokines in allergic disease* / D.S. Robinson // *Br. Med. Bull.* – 2000. – Vol. 56, № 4. – P. 956-968.
12. Worm M. *Molecular regulation of human IgE synthesis* / M. Worm, B. Henz // *J. Mol. Med. (Berl.)*. – 1997. – Vol. 75, № 6. – P. 440-447.
13. Hendrix S. *The role of T helper cells in neuroprotection and regeneration* / S. Hendrix, R. Nitsch // *J. Neuroimmunol.* – 2007. – Vol. 184, №1-2. – P. 100-112.
14. Beth A. *Structure of the human IgE-Fc Cε3-Cε4 reveals conformational flexibility in the antibody effector domains* / A. Beth, C. Scott, G. Jardetzky // *Immunity*. – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 375-385.
15. *The high affinity IgE receptor FcεRI is expressed by human intestinal epithelial cells* / E. Untermayr, G. Bises, P. Stark [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. e9023.
16. Yamaguchi M. *IgE enhances Fcε receptor I expression and IgE-dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cell: synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fcε receptor I expression and mediator release* / M. Yamaguchi, K. Sayama, K. Yano [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, № 9. – P. 5455-5465.
17. *Down-regulation of human basophil IgE and Fcε epsilon R1 alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo* / S.S. Saini, D.W. Jr. MacGlashan, S.A. Sterbinsky [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, № 9. – P. 5624-5630.
18. *TLR9- and Fcε epsilon RI-mediated responses oppose one another in plasmacytoid dendritic cells by down-regulating receptor expression* / J.T. Schroeder, A.P. Bieneman, H. Xiao [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, № 9. – P. 5724-5731.
19. *IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression in vitro and in vivo: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions* / M. Yamaguchi, C.S. Lantz, H.C. Oettgen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 185, № 4. – P. 663-672.
20. *Cutting edge: helminth infection induces IgE in the absence of mu- or delta-chain expression* / G. Perona-Wright, K. Mohrs, J. Taylor [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 10. – P. 6697-6701.
21. *Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival* / J. Kalesnikoff, M. Huber, V. Lam [et al.] // *Immunity*. – 2001. – Vol. 14, № 6. – P. 801-811.



22. Heyman B. IgE-mediated enhancement of antibody responses: the beneficial function of IgE? / B. Heyman // *Allergy*. – 2002. – Vol. 57, № 7. – P. 577-585.
23. Sutton B.J. Inhibition of IgE-receptor interactions / B.J. Sutton, R.L. Beavil, A.J. Beavil // *Br. Med. Bull.* – 2000. – Vol. 56, № 4. – P. 1004-1018.
24. Zhang P. IgE: a key antibody in *Schistosoma* infection / P. Zhang, F. Mutari // *Electron. J. Biol.* – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 11-14.
25. Anti-schistosome IgG4 and IgE at 2 years after chemotherapy: infected versus uninfected individuals / J.L. Grogan, P.G. Kremsner, G.J. van Dam [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176, № 5. – P. 1344-1350.
26. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection / D.W. Dunne, A.E. Butterworth, A.J. Fulford [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1992. – Vol. 22, № 6. – P. 1483-1494.
27. Age- and infection intensity-dependent cytokine and antibody production in human trichuriasis: the importance of IgE / H. Faulkner, J. Turner, J. Kamgno [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185, № 5. – P. 665-672.
28. Single-particle tracking of immunoglobulin E receptors (FcεRI) in micron-size clusters and receptor patches / K. Spendier, K.A. Lidke, D.S. Lidke [et al.] // *FEBS Lett.* – 2012. – Vol. 586, № 4. – P. 416-421.
29. Poole J.A. The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis / J.A. Poole, L.J. Rosenwasser // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 252-258.
30. Kinet J.P. The high-affinity IgE receptor (FcεRI): from physiology to pathology / J.P. Kinet // *Annu. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 931-972.
31. Bannert C. Fc-εRI, the high affinity IgE-receptor, is robustly expressed in the upper gastrointestinal track and modulated by mucosal inflammation / C. Bannert, B. Bidmon-Fliegenschnee, G. Stary // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e42066.
32. Галактионов В.Г. Иммунология: учебное пособие для ВУЗов / В.Г. Галактионов. – М.: Изд. Московского университета, 1998. – 480 с.
33. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / Б. Глик, Дж. Пастернак : пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
34. Субботина М.А. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности терапии atopического дерматита у детей с гипериммуноглобулинемией E: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / М.А. Субботина. – М.: 2009. – 20 с.
35. Liu M.-H. Therapeutic effects and mechanisms of paeonol on cigarette smoke-induced lung inflammation / M.-H. Liu, H.-F. Lee, T.-S. Lee // *The FASEB J.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – S. 869.13.
36. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis / Z. Diamant, J.D. Boot, E. Mantzouranis [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 468-481.

37. Schmutde I. Anaphylatoxins coordinate innate and adaptive immune responses in allergic asthma / I. Schmutde, Y. Laumonnier, J. Kuhl // *Semin. Immunol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 2-11.
38. Kim K.-H. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma / K.-H. Kim, S.A. Jahan, E. Kabir // *Environment Int.* – 2013. – Vol. 59. – P. 41-52.
39. Dominguez-Ortega J. Diagnostic and therapeutic approaches in respiratory allergy are different depending on the profile of aeroallergen sensitization / J. Dominguez-Ortega, S. Quirce, J. Delgado [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 11-18.
40. Mukai K. New insights into the roles for basophils in acute and chronic allergy / K. Mukai, K. Obata, Y. Tsujimura [et al.] // *Allergol. Int.* – 2009. – Vol. 58, № 1. – P. 11-19.
41. Acharya M. CD23/FcεRII: molecular multi-tasking / M. Acharya, G. Borland, A.L. Edkins [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 12-23.
42. Pforte A. Expression of the Fc-receptor for IgE (FcεRII, CD23) on alveolar macrophages in extrinsic allergic alveolitis / A. Pforte, G. Breyer, J.C. Prinz [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1990. – Vol. 171, № 4. – P. 1163-1169.

#### Резюме

**Михальчук М.В., Галкін О.Ю., Дуган О.М.** Особливості регуляції біосинтезу IgE та молекулярні механізми IgE-залежних реакцій.

В оглядовій статті проведено аналіз сучасних наукових даних щодо молекулярних механізмів синтезу IgE та особливостей IgE-залежних імунних реакцій. Узагальнено сучасні наукові дані щодо: особливостей будови та регуляції біосинтезу IgE (у тому числі особливості будови IgE, механізмів перемикання біосинтезу IgE та його регуляції) та сучасні уявлення про молекулярні механізми IgE-залежних реакцій (зокрема розглянуто особливості участі IgE у захисті макроорганізму від паразитів, будову та біологічні функції високо- та низькоафінного рецепторів IgE, антиген-залежні ефекти IgE та IgE-опосередковані алергічні реакції). IgE містяться тільки у організмі ссавців, тому є доволі пізнім з еволюційної точки зору ізотипом імуноглобулінів. У нормі імуноглобулін класу E міститься у організмі в дуже малих кількостях (від 10 до 400 нг/мл). Накопичується в основному в тканинах слизових оболонок, шкірі, зв'язується за рахунок Fcε-рецепторів з поверхнею тучних клітин, базофілів, еозинофілів, нейтрофілів. Індукція синтезу IgE відбувається після безпосереднього контакту антигену з мембраноасоційованими формами IgE. Регуляція синтезу відбувається за допомогою інтерлейкіну 4. IgE зумовлює поверхневу експресію обох специфічних рецепторів: високоафінного FcεRI та низькоафінного FcεRII/CD23. FcεRI являє собою мультимерний імунний рецептор, який відіграє найважливішу роль у розвитку алергічних IgE-опосередкованих реакціях. Низькоафінний рецептор FcεRII/CD23 відіграє важливу роль в регулюванні реакцій IgE: він взаємодіє із IgE, CD11c, CD18, CD21/CR2, CD47, CD51, CD61. Імуноглобулін E відіграє також важливу роль у імунній відповіді проти гельмінтних інвазій.

**Ключові слова:** IgE, молекулярні механізми біосинтезу, алергія, IgE-залежні реакції.

#### Резюме

**Михальчук Н.В., Галкин А.Ю., Дуган А.М.** Особенности регуляции биосинтеза IgE и молекулярные механизмы IgE-зависимых реакций.

В обзорной статье проведен анализ современных научных данных о молекулярных механизмах синтеза IgE и особенностей IgE-зависимых иммунных реакций. Обобщены современные научные данные об особенностях строения и регуляции биосинтеза IgE (в том числе особенности строения IgE, механизмы переключения биосинтеза IgE и его регуляции) и современные представления о молекулярных механизмах IgE-зависимых реакций (в частности, рассмотрены особенности участие IgE в защите макроорганизма от паразитов, строение и биологические функции высоко- и низкоаффинного рецепторов IgE, антиген-зависимые эффекты IgE и IgE-опосредованные аллергические реакции). IgE содержится только в организме млекопитающих, поэтому является довольно поздним с эволюционной точки зрения изотипом иммуноглобулинов. В норме иммуноглобулин класса E содержится в организме в очень малых количествах (от 10 до 400 нг/л). Накапливается в основном в тканях слизистых оболочек, коже, связывается за счет Fcε-рецепторов с поверхностью тучных клеток, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов. Индукция синтеза IgE происходит после непосредственного контакта антигена с мембраноассоциированными формами IgE. Регуляция синтеза происходит с помощью интерлейкина 4 IgE приводит поверхностную экспрессию обоих специфических рецепторов: высокоаффинного FcεRI и низкоаффинного FcεRII/CD23. FcεRI представляет собой мультимерный иммунный рецептор, который играет важнейшую роль в развитии аллергических IgE-опосредованных реакций. Низкоаффинный рецептор FcεRII/CD23 играет важную роль в регулировании реакций IgE: он взаимодействует с IgE, CD11c, CD18, CD21/CR2, CD47, CD51, CD61. Иммуноглобулин E играет также важную роль в иммунном ответе против гельминтных инвазий.

**Ключевые слова:** IgE, молекулярные механизмы биосинтеза, аллергия, IgE-зависимые реакции.

#### Summary

**Mykhalchuk M.V., Galkin O.Yu., Dugan O.M.** *Peculiarities of regulation of IgE biosynthesis and molecular mechanisms of IgE-dependent reactions.*

In a review article were analyzed the current scientific data on the molecular mechanisms of synthesis of IgE and IgE-dependent features of immune responses. We summarized the current scientific evidence about: features of the structure and regulation of biosynthesis of IgE (including structural features of IgE, IgE switching mechanisms of biosynthesis and its regulation) and current ideas on the molecular mechanisms of IgE-dependent reactions (in particular, the features of the participation of IgE in the protection of the microorganism against parasites and biological functions of high and low affinity IgE receptor, antigen-dependent effects of IgE and IgE-mediated allergic reactions). IgE is found only in mammals, so is quite late immunoglobulin isotyp from an evolutionary point of view. Normally, the immunoglobulin class E contained in the body in very small quantities (10 to 400 ng/L). Accumulates mainly in the tissues of the mucous membranes, skin, communicates through Fcε-receptor with the surface of mast cells, basophils, eosinophils, neutrophils. Induction of IgE synthesis occurs after the direct contact with the membrane forms IgE. Regulation of synthesis occurs via the interleukin 4 IgE causes the surface expression of both specific receptors: high-affinity FcεRI and low affinity FcεRII/CD23. FcεRI is a multimeric immune receptor, which plays a crucial role in the development of IgE-mediated allergic reactions. Low affinity receptor FcεRII/CD23 plays an important role in regulating responses IgE: it reacts with IgE, CD11c, CD18, CD21/CR2, CD47, CD51, CD61. IgE also plays an important role in the immune response against helminth invasions.

**Key words:** IgE, the molecular mechanisms of biosynthesis, allergy, IgE-dependent reactions.

*Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова*

## АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ