

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

Устранение участников механизма аллергии — устранение механизмов гомеостаза? Новые подходы к лечению аллергии



И.С. Гущин, Р.М. Хаитов

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Участие аллергической реакции и её главных составляющих элементов (IgE, тучные клетки/базофилы, эозинофилы) в поддержании разных видов гомеостатической функции в настоящее время становится всё более очевидным, что проиллюстрировано на примере таких эволюционных приобретений, как противопаразитарный и противоопухолевый способы устойчивости организма высокоорганизованных видов животных. В сохранение механизмов этих форм гомеостаза вовлекаются все три участника аллергической реакции, откуда следует всё более часто высказываемое опасение, что длительное поддержание блокады активности этих участников и тем более их устранение может сопровождаться нежелательными последствиями в виде подавления специфических механизмов гомеостаза. Это следует учитывать при внедрении в клиническую практику новых групп противоаллергических средств, ориентированных на длительное, а то и пожизненное применение.

Обращение к разработке и использованию противоаллергических средств, устраняющих участников аллергического ответа, приобретённых в ходе эволюции и выполняющих гомеостатические функции, происходит, скорее, от безысходности положения при лечении пациентов с тяжёлым течением заболевания, устойчивым к другим методам противоаллергической терапии. Понимание и принятие такого представления в научном сообществе может послужить толчком к совершенствованию существующих и созданию принципиально новых и стратегически оправданных методов предотвращения **не самой возможности, а необходимости** развития аллергического ответа. На сегодняшний день такими методами являются восстановление полноценности барьерных систем; аллергенспецифическая иммунотерапия; использование естественных способов ограничения, остановки и обратного развития (разрешения) аллергической реакции.

Ключевые слова: аллергия; гомеостаз; IgE; Fc_εRI; тучные клетки; эозинофилы; противопаразитарная устойчивость; противоопухолевая устойчивость.

Как цитировать

Гущин И.С., Хаитов Р.М. Устранение участников механизма аллергии — устранение механизмов гомеостаза? Новые подходы к лечению аллергии // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 11–42. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

Elimination of participants in the allergy mechanism: elimination of homeostasis mechanisms? New approaches to the treatment of allergies

Igor S. Gushchin, [Rakhim M. Khaitov](#)

National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The participation of an allergic reaction and its main constituent elements (IgE, mast cells/basophils, and eosinophils) in maintaining various types of homeostatic function is becoming increasingly obvious. This is illustrated by the example of such evolutionary acquisitions as antiparasitic and antitumor types of resistance of the organism of highly organized animal species. All three participants in the allergic reaction are involved in the preservation of the mechanisms of these forms of homeostasis, from which follows the frequently expressed fear that prolonged maintenance of the blockade of the activity of these participants. Even more so, their elimination may be accompanied by undesirable consequences in the form of suppression of specific homeostasis mechanisms, which should be taken into account when introducing into clinical practice of new groups of antiallergic drugs focused on long-term and even lifelong use.

The appeal to the development and use of antiallergic agents that eliminate the participants in the allergic response, acquired in the course of evolution and performing homeostatic functions, rather stems from the hopelessness of the situation in the treatment of patients with a severe course of the disease who are resistant to other methods of antiallergic therapy. Understanding and acceptance of such a concept in the scientific community can serve as an impetus for the improvement of existing and the creation of fundamentally new and strategically justified methods of preventing **not the very possibility** but **the need** for the development of an allergic response. Today, such methods are the restoration of the usefulness of barrier systems, allergen-specific immunotherapy, and use of natural methods to limit, stop, and reverse development (resolution) of an allergic reaction.

Keywords: allergy; homeostasis; IgE; FcεRI; mast cells; eosinophils; antiparasitic resistance; antitumor resistance.

To cite this article

Gushchin IS, [Khaitov RM](#). Elimination of participants in the allergy mechanism: elimination of homeostasis mechanisms? New approaches to the treatment of allergies. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):11–42. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

ВВЕДЕНИЕ

С 30-х годов XX века, когда была установлена роль гистамина и его рецепторов в патогенезе аллергической реакции, исследования контроля аллергического процесса стали ориентироваться на научно обоснованный направленный поиск и создание противоаллергических средств. Это направление активно развивалось в последующие годы [1], а в настоящее время приобрело огромные масштабы в связи с ошеломляющим потоком нового фактического материала по общей и прикладной иммунологии [2]. При этом для оправдания использования новых групп противоаллергических средств не в полной мере учитывались биологические функции этой формы реактивности. Сказанное обязывает уделять большее внимание изучению биологической функции аллергического ответа и учитывать её при создании новых и совершенствовании существующих методов противоаллергического лечения.

Непосредственными предпосылками к настоящей работе были материалы, обобщённые в предыдущих сообщениях. Во-первых, сравнительно давно было обосновано представление о том, что аллергия является биологически целесообразной формой реактивности, возникающей в ответ на поступление в организм низких доз антигена / аллергена в определённом временном режиме вследствие нарушения функции барьерных тканей [3]. При этом было обращено внимание на то, что в самом механизме аллергического ответа заложены способы остановки и обратного развития аллергического воспаления, что обеспечивает его разрешение при прекращении аллергенной стимуляции. Во-вторых, анализ и систематизация разрозненных сведений показали, что эволюционное приобретение и развитие аллергической реактивности происходит благодаря появлению особого типа антител (изотипа IgE) и специфических для них клеточных рецепторов (Fc_εRI), чем достигается уникальная способность на длительный период вооружать эволюционно более древних участников процесса — клетки воспаления. В результате клетки воспаления приобретают возможность распознавать малые количества антигенного материала, поступающего в организм при неполноценности барьерных систем, и организовывать специфически направленную против этого патогена воспалительную реакцию [4, 5], в чём и можно усмотреть биологическую целесообразность этого явления. В-третьих, воздействие на тот же организм возрастающих количеств одного и того же аллергена обеспечивает переключение способа реагирования на эволюционно более древние формы иммунного ответа, формирующие специфическую устойчивость (толерантность) к антигену, уменьшающую потребность в развитии аллергического реагирования. Последнее, как хорошо известно, проиллюстрировано естественными условиями (например, при естественной иммунизации пчеловодов высокими дозами яда пчёл) и результатами искусственных приёмов повышения антигенной

нагрузки (при аллергенспецифической иммунотерапии) [6]. Наконец, в-четвёртых, всё вместе взятое использовано для обоснования стратегически наиболее оправданных лечебных и профилактических противоаллергических мер, ориентированных на восстановление функции барьерных систем организма, совершенствование аллергенспецифической иммунотерапии и использование естественных способов разрешения аллергического воспаления и их имитации [7, 8]. Следует ещё раз подчеркнуть, что такой подход направлен не на устранение возможности аллергической реактивности, а на устранение необходимости организма прибегать к аллергическому ответу [8].

Большинство же используемых лечебных принципов и приёмов ориентировано в настоящее время на устранение самих участников аллергического ответа, причём оптимальная преследуемая цель состоит в достижении наиболее полного устранения/подавления этих участников. Практически все компоненты аллергического ответа находятся под прицелом существующих или разрабатываемых средств радикального их устранения [9]. Это относится и к главным эффекторным исполнителям аллергической реакции — тучным клеткам. Тучные клетки также становятся мишенью воздействий, стабильно и надолго (а в наиболее преследуемом варианте — на весь оставшийся период жизни индивида) инактивирующих функциональные способности этих клеток [10–12].

Вместе с тем современное объяснение механизма аллергического процесса основано на известных доказательствах того, что он обеспечивается вовлечением разнообразных молекулярных и клеточных участников [13, 14], которые выполняют в организме разные гомеостатические функции. В прежнее время, когда фармакотерапевтические противоаллергические вмешательства не были столь интенсивными, радикальными и продолжительными, какими они становятся сейчас, вопрос о последствиях их длительного применения не был актуален. Сейчас же положение дел коренным образом меняется и заставляет уделять пристальное внимание исследованию и анализу возможных последствий продолжительного подавления функций гомеостатических механизмов, тем более их устранения.

В связи со сказанным представляет интерес рассмотрение, во-первых, принципиальной значимости участия в гомеостазе наиболее важных для патогенеза аллергии функциональных элементов, которые оказываются мишенью существующих или потенциальных длительных противоаллергических воздействий, и, во-вторых, вероятных нежелательных их последствий.

Для патогенеза IgE-опосредованной аллергии (немедленной гиперчувствительности) наиболее значимыми, как хорошо известно, являются противоаллергенные антитела изотипа IgE, вооружаемые ими клетки-организаторы аллергической реакции (в первую очередь тучные клетки и базофилы) и привлекаемые в зону аллергической реакции дополнительные участники развития и поддержания аллергического воспаления, прежде всего эозинофилы.

Отсюда следует, что рассмотрение прогемеостатической роли именно этих функциональных единиц, подавление или исключение которых может иметь нежелательные последствия, представляет первичный интерес. При этом нельзя не отдавать себе отчёт в том, что такая задача не может быть выполнена в одной статье. Основные элементы (в частности, иммуноглобулин Е, тучные клетки, эозинофилы) — составляющие звенья аллергической реакции — выполняют широкий спектр гомеостатических функций, обеспечивающих противопаразитарное, противовирусное, антибактериальное, противогрибковое действие [15–24], защиту от ядов и токсинов [15, 17, 18, 25], противоопухолевое действие [17, 24, 26, 27]; участвуют в ангиогенезе [26], процессах репарации тканей [23], иммунорегуляции [24, 26], метаболическом гомеостазе [23] и многом другом, поддерживая тем самым гомеостаз.

В настоящей статье выбраны лишь некоторые показательные примеры восстановления и поддержания гомеостаза функциональными участниками запуска, развития и внешних проявлений аллергической реактивности. Это, во-первых, паразитарные инфекции, вызванные многоклеточными эндо- и экзопаразитами, так как именно эволюционным взаимодействиям позвоночных с паразитами часто придаётся главная роль в возникновении аллергической реактивности и её биологическом предназначении (при этом инфекции, вызванные простейшими паразитами, не рассматриваются, поскольку противоположные эффекты участников аллергического ответа, а именно угнетение либо усиление клинических проявлений инфекций, проявляющиеся при определённых обстоятельствах, представлены в ряде доступных работ [21, 28–30]). Во-вторых, участие составляющих звеньев IgE-ответа в противоопухолевой защите, поскольку эта проблема имеет особую остроту и актуальность. Дополнительным аргументом в пользу сделанного выбора является то, что в обеспечении противопаразитарной устойчивости и в комплексе противоопухолевого действия принимают участие все три составляющие аллергической реакции: IgE, тучные клетки/базофилы и эозинофилы.

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЕ ДЕЙСТВИЕ УЧАСТНИКОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Формирование устойчивости к гельминтам

Как упомянуто, известная и давно высказанная гипотеза относительно появления в эволюции IgE состоит в том, что его образование связано с формированием механизма защиты хозяина от многоклеточных паразитов, токсинов окружающей среды и ядов [15]. Глистные инвазии являются наиболее распространёнными паразитарными инфекциями человека и включают аскаридоз, трихоцефалёз, анкилостомидозы, стронгилоидоз, шистосомоз,

лимфатический филяриоз, онхоцеркоз. Ими поражены порядка двух миллиардов людей в мире [31, 32].

По распространённому мнению, защита хозяина от инфекций, вызванных гельминтами и некоторыми другими паразитами, обеспечивается Th2-ответом и образующимся антигенспецифическим IgE [15, 18, 33, 34]. Именно на примере гельминтозов наиболее полно изучена роль IgE в противопаразитарном иммунитете. При инфекции, вызванной *Trichinella spiralis*, иллюстрировано гистохимическими данными выраженное внутриклеточное отложение IgE вокруг некротизированных цист [16]. В пользу того, что IgE является возможным фактором приобретения иммунитета к повторному инфицированию *Schistosoma mansoni*, в сравнительно давних исследованиях получены экспериментальные доказательства. Имунная защита воспроизводилась пассивным переносом антигенспецифического IgE [35, 36]. В серии исследований, выполненных *in vitro* ещё в 80-е годы предыдущего столетия, наглядно было продемонстрировано, что антигенспецифический IgE обеспечивал опосредованную эозинофилами, макрофагами и тромбоцитами цитотоксичность по отношению к паразитам [33, 37, 38]. В эпидемиологических исследованиях была обнаружена связь между высоким уровнем противоглистных антител изотипа IgE и устойчивостью к реинфицированию [39–41].

Особую ценность для выяснения роли IgE в формировании устойчивости к паразитам имеют результаты, полученные на модели паразитарной инфекции, воспроизводимой на мышах с дефицитом IgE. Эти сведения обобщены в недавно опубликованной работе [18]. На таких животных защитная роль IgE показана при инфекциях, вызванных *Brugia malayi*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *T. spiralis* [42–44]. Основным выводом этих работ является то, что у мышей, дефицитных по IgE, снижается защита хозяина от паразитов.

В пользу того, что противопаразитарная защита связана с сывороточным IgE, свидетельствуют также данные о заметном повышении числа возникновения инфекции, вызванной гельминтами, у лиц, находящихся на лечении омализумабом [45]. В этом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 137 участников находились в зоне повышенного риска возникновения инфекции, вызванной гельминтами. Все пациенты сначала получали противоглистное лечение, а затем омализумаб (по поводу бронхиальной астмы или круглогодичного аллергического ринита) или плацебо. Использование омализумаба было ограничено одним годом (52 нед). Данные о контроле содержания общего и специфического по отношению к гельминтам IgE не приведены. Вполне вероятно, что при существенном удлинении продолжительности использования омализумаба проявится более выраженное его действие на устойчивость хозяина к гельминтам. Несмотря на умеренное влияние омализумаба на частоту возникновения глистных инвазий, высказана рекомендация предупреждать о такой потенциальной

опасности лечения омализумабом лиц, проживающих или собирающихся посетить районы с неблагоприятной эндемической обстановкой [46].

Следует заметить, что противопаразитарное действие антител изотипа IgE может поддерживаться антителами изотипа IgG. На мышях с дефицитом IgG и IgE показано, что совместное действие антител изотипов IgG и IgE оказывается более эффективным, чем каждого из этих изотипов, в изгнании *Strongyloides venezuelensis*. Это действие опосредуется рецепторами, соответственно FcγRIII и FcεRI, на тучных клетках [47].

Нужно также дополнить, что генетические особенности хозяина могут влиять на участие IgE в противопаразитарном иммунитете. Так, дефицитные по IgE мыши линии SJA/9 оказались устойчивыми к первичному и вторичному инфицированию *N. brasiliensis* и *T. spiralis* [48], в то время как BALB/c IgE^{-/-} мыши были более чувствительны к *T. spiralis*, чем контрольные животные [43].

Кроме того, в некоторых случаях IgE и тучные клетки могут проявлять и такие действия во время противопаразитарного ответа хозяина, которые оказываются более «полезными» для паразита, чем для хозяина [15]. Отчасти особенности результатов этих исследований могут быть объяснены предположением о том, что за длительный период сосуществования позвоночных и паразитов, исчисляемый миллионами лет, отдельные виды паразитов в определённых обстоятельствах приобрели способность использовать в своих интересах эффекторные механизмы IgE-ответа, осуществляемые с участием антител изотипа IgE, тучных клеток и базофилов. Например, допускается, что паразитарные антигены индуцируют IgE-ответ, IgE-опосредованную активацию тучных клеток и высвобождение вазоактивных медиаторов, которые в очагах паразитарной инфекции вызывают изменения микроциркуляции и сосудистой проницаемости, облегчающие поступление питательных продуктов от хозяина к паразиту.

К обсуждаемому вопросу относится одно из небезынтересных предположений о форме эволюционно выработанной способности гельминтов ограничивать противопаразитарное действие специфических по отношению к антигенам паразита IgE [49]. Как известно, вызванная гельминтами инфекция характеризуется ранним (до образования паразитспецифических IgE) повышением уровня неспецифических по отношению к паразитарным антигенам IgE (общего IgE). Предполагается, что паразитнеспецифический IgE конкурирует с противопаразитарным IgE за связывание с FcεRI на тучных клетках и тем самым препятствует активации последних и осуществлению IgE-зависимого изгнания паразитов [50, 51]. К сожалению, убедительная экспериментальная проверка этой гипотезы пока не проведена, но существуют данные, показывающие, что введение паразитнеспецифического IgE снижало защиту мышей от инфекции, вызванной *T. spiralis* [49].

Следует заметить, что результаты изучения влияния уровня IgE на противопаразитарную устойчивость не всегда

согласуются с приведёнными выше данными о защитной функции этого иммуноглобулина, в частности при шистосомозе. Показано, что усиление образования общего IgE в ответ на первичное инфицирование мышей *S. mansoni* подавлялось анти-IgE-антителами. Подавление IgE-ответа сопровождалось снижением количества гельминтов и продукции числа яиц, рассчитанного на одного гельминта, что было расценено, скорее, как «вредная», чем «полезная» для хозяина роль IgE при шистосомозе [52]. Однако вскоре после публикации этой работы появилась другая, в которой было показано, что у IgE^{-/-} мышей определялось более высокое содержание гельминтов и подавление образования гранулём вокруг яиц при первичном инфицировании животных *S. mansoni* [53], что соответствовало представлению об участии IgE в элиминации *S. mansoni* при первичном инфицировании. Неоднозначные результаты исследований на мышях подкрепили гипотезу о том, что уровень IgE имеет незначительное влияние на шистосомоз у мышей [16, 18]. Высказано предположение о том, что при шистосомозе мышей участие IgE в устойчивости к паразиту опосредуется действием IgE на низкоаффинный рецептор (CD23), что может облегчать представление паразитарного антигена и последующую продукцию защитных антител изотипа IgG₁, а стимуляция высокоаффинного рецептора (FcεRI) на тучных клетках и базофилах не имеет решающего значения в защите от шистосом [16]. Это соответствовало данным о том, что дефицит FcεRI у мышей не влиял на количество накапливаемых шистосом [54].

Заслуживают упоминания и данные о разных изоформах иммуноглобулина E, различающихся своими функциями. Известно, что антитела, образуемые B1-клетками, присутствующими в приборьерных полостях и экспрессирующими преимущественно IgM, обладают значительно меньшей аффинностью и специфичностью, чем антитела, продуцируемые B2-клетками. Сравнительно недавно (в 2018 году) на мышях было показано, что инфицирование гельминтами приводит к образованию не только высокоаффинных противогельминтных IgE, но и низкоаффинных полиспецифических IgE [55], образуемых не B2-, а B1-подобными клетками. Такие низкоаффинные антитела конкурируют с высокоаффинными IgE, образуемыми B2-клетками, и за счёт этого препятствуют обусловленному тучными клетками усилению изгнания червей-паразитов. Однако перенос этих данных на человека пока преждевременен из-за того, что присутствие B1-клеток у человека окончательно не установлено. Правда, маркеры, используемые для идентификации B1-клеток, обнаружены на популяциях как активированных клеток, так и клеток памяти [56], но исследования на человеке ограничены лишь циркулирующими клетками.

Эффекторные функции IgE-опосредованного противопаразитарного иммунитета выполняются теми же клетками, которые составляют эффекторное звено IgE-опосредованных аллергических реакций, прежде всего тучными клетками [57]. Известно, что в очагах поражения,

вызванного гельминтами, возникают перераспределение и гиперплазия тучных клеток, а такие клетки, находясь в непосредственной близости к паразитам, имеют признаки активации, о чём свидетельствует их дегрануляция [18]. Различные воздействия на хозяина, приводящие к увеличению представительства тучных клеток, сопровождаются повышением противопаразитарной устойчивости. Так, обработка животных IL-3 [58] или IL-18 совместно с IL-2 [59], приводившая к увеличению числа тучных клеток в слизистой кишечника, а также их предшественников в селезёнке и брыжеечных лимфоузлах [58], ускорила изгнание червей у мышей, инфицированных *Strongyloides ratti*, *S. venezuelensis*. Напротив, воздействия, сопровождавшиеся уменьшением содержания тучных клеток в слизистой оболочке кишечника, тормозили изгнание *T. spiralis* [60, 61]. К такому результату приводило использование антител к фактору стволовых клеток (SCF) или к его рецептору (c-Kit), который присутствует на тучных клетках, и стимуляция которого участвует в клеточном выживании, пролиферации и дифференцировке клеток. У дефицитных по IL-3 мышей, у которых подавлена вызванная гельминтами пролиферативная реакция слизистых тучных клеток, снижалась устойчивость к *S. venezuelensis* [62].

Повышение содержания слизистых тучных клеток, наступающее после инфицирования *H. polygyrus*, *N. brasiliensis*, *T. spiralis*, *S. ratti*, оказывалось подавленным у мышей, дефицитных по IL-4 [57].

Все эти данные были истолкованы таким образом, что гиперплазия слизистых тучных клеток связана с формированием устойчивости хозяина к гельминтам [18], а увеличение содержания тучных клеток в желудочно-кишечном тракте является выраженным признаком инфекционного процесса, вызванного глистными инвазиями (нематодами), за исключением *Trichuris muris* [63].

Изгнание паразитов из желудочно-кишечного тракта связывают, таким образом, с выраженной гиперплазией слизистых тучных клеток, их дифференцировкой и активацией, сопровождающейся высвобождением биологически активных веществ, в частности содержащихся в гранулах этих клеток химаз (сериновых протеаз, подобных химотрипсину). Протеаза-1 (β -химаза) тучных клеток мыши (mucosal mast cell protease-1, mMCP-1) экспрессирована преимущественно в интраэпителиальных слизистых тучных клетках. Её содержание в кровотоке и просвете кишечника увеличивается до максимальных значений в период изгнания паразитов. Для оценки *in vivo* функции специфических для слизистых тучных клеток β -химаз были получены трансгенные мыши, у которых отсутствовал ген белка mMCP-1 [64]. У мышей с устранением гена *mMCP-1* наблюдались значительная задержка изгнания *T. spiralis* и увеличение отложения личинок в мышцах, несмотря на присутствие нормального, а иногда и повышенного числа слизистых тучных клеток. Ни плодовитость, ни количество червей не подавлялись у *mMCP-1*^{-/-} мышей. Эти данные свидетельствовали о том, что образуемая

слизистыми тучными клетками mMCP-1 оказывает противопаразитарное действие и способствует изгнанию червей.

Протеазы тучных клеток переваривают подобные коллагену белки зрелых форм *Necator americanus* (вид паразитических круглых червей, вызывающих у человека некатороз) [65]. Эти белки выполняют защитную функцию кутикулы червя, и их повреждение обеспечивает доступ иммунотоксическому действию на червя. Антиген нематоды (*T. spiralis*) активирует тучные клетки крыс, инфицированных этим червём, и высвобождаемые в результате этого медиаторы тучных клеток вызывают сокращение гладкой мускулатуры кишечника, чем, как считают, способствуют изгнанию паразита [66].

Показано также, что повышение проницаемости кишечника и секреции жидкости в его полость является фактором, содействующим изгнанию паразитов. Инфекция, вызванная нематодой *Heligmosomoides polygyrus*, характеризовалась снижением абсорбции глюкозы и повышением секреции жидкости в ответ на действие медиаторов тучных клеток (гистамина и простагландина E₂), что может принимать участие в механизме защиты хозяина от нематод [67, 68].

Противодействие гельминтам дополняется ещё и тем, что активированные тучные клетки подавляют внедрение паразита в слизистую кишечника. При возникновении мастоцитоза в слизистой кишечника мышей, инфицированных личинками *S. venezuelensis*, имплантация взрослых форм нематод в слизистую кишечника угнеталась, причём степень мастоцитоза и степень инвазии паразита в слизистую кишечника находились в обратной зависимости. Такое действие объясняется тем, что гликозаминогликаны тучных клеток препятствуют внедрению нематод в слизистую кишечника [69].

При инфекции, вызванной *N. brasiliensis*, большее значение в обеспечении устойчивости хозяина к паразиту придают базофилам [18], что основывается на данных исследований, выполненных на животных с дефицитом базофилов [70, 71]. Однако при использовании отличных от применённых в этих работах методов получения дефицитных по базофилам мышей результаты были другими, что делало сомнительным участие базофилов в изгнании *N. brasiliensis* и развитии тканевой эозинофилии при первичном и повторном заражении [72].

Как следует из приведённых выше сведений, участие тучных клеток не является универсальным по отношению к разным видам гельминтов. Недавно получены данные о том, что тучные клетки не являются обязательными для запуска иммунного ответа и обеспечения защиты мышей при инфицировании филариями *Litomosoides sigmodontis* [73].

Взаимодействие с разными видами гельминтов может осуществляться помимо тучных клеток и другими клетками врождённого иммунитета, входящими в состав эффекторного звена аллергического ответа. Давно и хорошо известным признаком паразитарных инфекций является

повышение содержания эозинофилов в периферической крови и в местах нахождения гельминтов. Привлечение эозинофилов в ткани может осуществляться тучными клетками за счёт различных перекрывающих друг друга механизмов [74]. Представление о том, что эозинофилы обеспечивают защиту хозяина от паразитов, основывалось на результатах многих наблюдений, обобщённых в специальных работах [75, 76]:

- 1) по данным эпидемиологических исследований, существует прямая связь между уровнем эозинофилов и степенью защиты хозяина от гельминтов, в частности на примере шистосомоза в странах Африки [77, 78];
- 2) эозинофилы мигрируют из кровеносного русла и скапливаются в местах расположения гельминтов;
- 3) в присутствии антител и/или комплемента эозинофилы дегранулируют и поражают гельминты *in vitro* за счёт действия гранулярных эозинофильных белков — главного белка со свойствами основания (major basic protein, MBP) и эозинофильного катионного белка (eosinophil cationic protein, ECP) [79, 80];
- 4) большое количество эозинофилов обнаруживается *in vivo* прикрепленными к интактным или поврежденным гельминтам;
- 5) *in vivo* также продемонстрирована дегрануляция эозинофилов, находящихся вблизи или на поверхности гельминта [76];
- 6) устранение эозинофилов обработкой мышей анти-IL-5-антителами удлиняло выживаемость *Angiostrongylus cantonensis* [81], что подтверждало представление о защитной противопаразитарной активности эозинофилов.

Недавно обнаружено, что эозинофилы и нейтрофилы уничтожают личинки *S. ratti in vivo* и обездвиживают их *in vitro* внеклеточными ДНК эозинофильными и нейтрофильными ловушками [82]. В согласии с представлением о защитной роли эозинофилов находятся недавно полученные данные, что эозинофилы опосредуют иммунитет к филяриям (при тканевой инфекции паразитом) [83, 84].

Однако этим данным противоречат результаты других исследований, выполненных на экспериментальных моделях инфекций, вызванных гельминтами у мышей. Например, ЕСР не оказывает немедленного действия, которое можно было ожидать, на инфекцию, вызванную *S. mansoni* [85]. На модели паразитарной инфекции с использованием истощения эозинофилов *in vivo* у мышей получены данные, свидетельствующие о том, что эозинофилы существенно не влияют на течение заболевания, вызванного *S. mansoni* [86, 87].

Имеются даже сведения, что паразиты, по крайней мере *T. spiralis*, вовлекают и используют эозинофилы для поддержания собственного существования [88]. Правда, допустимо предположить, что это свойство удалось приобрести только отдельным видам паразитов в ходе длительной эволюции.

Возможно, что расхождения в оценке роли эозинофилов в вызванной гельминтами инфекции связаны с тем, что осуществление функции этих клеток в значительной

степени определяется используемой линией мышей и видом гельминта [89].

Хотя роль эозинофилов в патогенезе заболеваний, вызванных гельминтами, требует уточнения, всё же следует согласиться с обоснованной и наиболее распространённой точкой зрения, что эозинофилия является выраженным признаком этих инфекций, а сами эозинофилы могут вовлекаться в механизмы защиты хозяина от паразитов [90].

Общая картина прогомеостатической роли Th2-иммунного ответа на вызванные гельминтами кишечные инфекции удачно охарактеризована в работе одной из групп исследователей, активно изучающих участие IgE и тучных клеток в противопаразитарном иммунитете [18], что в обобщённой форме может быть представлено следующими приведёнными ниже положениями.

О связи повышения устойчивости человека к паразитам с возрастанием уровня противопаразитарных антител изотипа IgE свидетельствуют прежде всего многочисленные эпидемиологические данные, накопленные за последние почти 100 лет [16, 18, 91].

1. Важным обстоятельством является то, что характер и выраженность IgE-ответа зависят от особенностей хозяина и паразита. Иммунный ответ хозяина характеризуется повышением уровней не только антигенспецифических, но и неспецифических по отношению к паразитам IgE, гиперплазией слизистых тучных клеток, эозинофилией тканей и крови, иногда повышением количества базофилов, а также тканевой перестройкой [92, 93]. При этом большая часть IgE оказывается неспецифичной по отношению к испытываемым антигенам паразита [91], что, как отмечено выше, может использоваться паразитом для угнетения IgE-опосредованного противопаразитарного действия.
2. Противогельминтное действие антител изотипа IgE, как и их участие в аллергических реакциях, опосредуется высокоаффинным рецептором (Fc ϵ RI), представленным на различных клетках, включая тучные и базофилы (у человека и мышей), а также дендритные и эозинофилы (у человека). Кроме этого, IgE взаимодействует с низкоаффинным рецептором (CD23), представленным на эозинофилах, дендритных клетках, тромбоцитах, макрофагах (у человека) и В-клетках (у человека и мышей), что также может вносить вклад в противопаразитарное действие Th2-ответа [18].
3. Связывание паразитарного антигена со специфичным для него IgE, фиксированным на Fc ϵ RI, приводит к активации эффекторных клеток (тучных клеток и базофилов), что вызывает высвобождение предсуществующих и вновь образуемых медиаторов, которые способствуют изгнанию паразитов [94].
4. Специально обращено внимание на существование и другого механизма, способствующего изгнанию паразита, в основе которого лежит антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредуемая рецепторами для IgE и/или IgG [18].

Формирование устойчивости к иксодовым клещам

Иксодовые клещи (Acari: Ixodidae) — кровососущие облигатные эктопаразиты животных и человека, главные из членистоногих переносчики клещевых патогенов, в том числе возбудителей, вызывающих энцефалиты, боррелиоз (болезнь Лайма), бабезиоз человека [95], острую лихорадку с тромбоцитопеническим синдромом [96], туляремию и пр. [97]. Клещи сосут кровь хозяина в течение нескольких суток и за счёт потребляемой крови увеличивают свою массу приблизительно в 120 раз. Во время высасывания крови хозяину вводится слюна с содержащимися в ней веществами, облегчающими клещу питание кровью: вещества, закрепляющие («заякоривающие») ротовую часть клеща в коже хозяина, обладающие ферментативной, сосудорасширяющей активностью, подавляющие свёртываемость крови, а также противодействующие противоклещевым реакциям со стороны хозяина (противовоспалительному, иммуносупрессивному действию). Подробное описание состава слюны клещей, в том числе факторов, обладающих антигенными свойствами, сдерживающих или способствующих IgE-ответу хозяина, приведено в ряде работ [98]. Приобретение устойчивости к клещам проявляется затруднением потребления крови (увеличением его продолжительности), уменьшением объёма потребляемой крови (снижением прироста массы паразита), числа насосавшихся клещей и продукции яиц. Эти показатели и используются для оценки степени устойчивости хозяина к паразиту. Специальное внимание в обзорных работах обращают на немалочисленные сведения о том, что частота передачи различных патогенов от клеща хозяину снижается у животных, приобретших устойчивость к клещу [19].

Помимо известных аллергических проявлений (IgE к углеводу галактоза-альфа-1,3-галактоза — альфа-Gal-синдром [98, 99]), взаимодействие с этими эктопаразитами вызывает формирование IgE-зависимого иммунитета к антигенному материалу слюны [19, 98].

Экспериментально показано, что морские свинки, кролики, мыши после одного или нескольких укусов клещами приобретают устойчивость к последующей инфекации¹ [100–102]. Формирование такой устойчивости, как упомянуто выше, происходит несмотря на то, что к хозяину попадают вместе со слюной различные вещества с иммуносупрессивными и противовоспалительными действиями. Вещества, противодействующие иммунному ответу (образованию антител, активации комплемента, пролиферации Th1-клеток) хозяина, оказывающие противовоспалительное действие, идентифицированы не только в слюне, но и в слюнных железах паразита [103, 104].

Особый интерес вызывают данные, полученные на человеке и свидетельствующие о защитном действии

предварительной инфекации клещами людей, проживающих в эндемичном по болезни Лайма регионе: у лиц, имевших проявление кожной гиперчувствительности к укусам клещей (т.е. признака ранее состоявшегося контакта человека с паразитом), реже возникали эпизоды болезни Лайма [105].

Существуют экспериментальные данные о том, что формирование устойчивости хозяина к клещам опосредуется реакциями иммунитета, обеспечиваемыми IgE. Это подтверждалось результатами исследований, в которых была воспроизведена пассивная передача устойчивости к клещам сывороткой крови хозяина с приобретённой устойчивостью, что свидетельствовало о связи этого эффекта с антителами. Такие результаты были получены на морских свинках при использовании разных видов клещей: *Dermacentor andersoni* [106], *Amblyomma americanum* [107], *Ixodes holociclus* и *Rhipicephalus appendiculatus* [108]. Сыворотка крови мышей, у которых уровень IgE возрос стократно после повторного заражения клещом *Haemaphysalis longicornis*, была активна в реакции пассивного переноса. В условиях, при которых происходит инактивация антител изотипа IgE (прогревание сыворотки крови при 56°C в течение 2 ч), сыворотка утрачивала защитное действие [109].

По-видимому, формирование устойчивости к клещам может быть связано и с другим изотипом иммуноглобулина, что, как предполагают, зависит от вида животного-хозяина. У морских свинок адаптивный перенос защитного действия сыворотки крови животных, инфицированных личинками *Amblyomma americanum*, сохранялся после прогревания сыворотки, а очищенный IgG₁, полученный от инфицированных животных, в реакции пассивного переноса воспроизводил противоклещевую устойчивость [107].

Активация эффекторного звена защитного действия IgE-ответа осуществляется передачей сигнала через высокоаффинный рецептор для IgE, что подтверждается исследованием, содержащим сведения об отсутствии формирования устойчивости к личинкам клеща *H. longicornis* у мышей с дефицитом Fc ϵ RI (*Fcer1g^{-/-}*) [110].

Наиболее вероятными исполнителями противопаразитарного действия в этом случае можно было бы предположить тучные клетки и базофилы. До последнего времени трудно было сделать окончательное заключение о том, какие из этих клеток берут на себя функцию обеспечения устойчивости хозяина к клещам. Не исключено, что предпочтение в выполнении этой роли может отдаваться, по-видимому, тем или иным клеткам в зависимости от вида животного-хозяина и представителя иксодовых клещей. Приведённые ниже сведения частично проясняют эту проблему.

В местах укусов клещами экспериментальных животных, которые ранее подвергались первичному заражению (сенсibilизации), при повторной инфекации возникает скопление клеток, участвующих в иммунных реакциях. У морских свинок в этих местах происходила инфильтрация ткани базофилами и эозинофилами, причём базофилы

¹ Инфекация (от лат. infestare — *нападать*) — заражение организма человека или животного паразитами: насекомыми, клещами и другими членистоногими.

составляли порядка 70% всех рекрутированных в эту зону клеток [111, 112]. Скопление базофилов, эозинофилов и нейтрофилов в местах укусов клещами установлено и у человека [113], причём степень инфильтрации ткани эозинофилами (но не нейтрофилами) соответствовала степени инфильтрации базофилами. Через 12 ч после укуса клещом число тучных клеток в области поражения было сопоставимо с числом этих клеток вне зоны укуса.

В работе S.J. Brown и соавт. показано, что обработка морских свинок антисывороткой к базофилам, уменьшавшая содержание базофилов, устраняла устойчивость хозяина, что подтверждало гипотезу о значении базофилов в приобретённой устойчивости к клещам [114]. Однако неясно, насколько эти сведения могут быть перенесены на других животных, в том числе и на человека. Учитывая предпочтительное использование мышей в экспериментальной практике, особое внимание следует обратить на исследования, выполненные на этих животных. В течение долгого времени считали, что базофилы у мышей не имеют существенного значения в приобретении устойчивости к клещам, что, по-видимому, могло быть связано с трудностью идентификации этих клеток у мышей. В работах одной исследовательской группы обосновывалось мнение о том, что именно тучные клетки имеют основное значение в приобретении мышами устойчивости к клещам. Такое заключение было сделано на том основании, что мыши с дефицитом тучных клеток не приобретали устойчивости к клещам (*H. longicornis*), а базофилы не удавалось обнаружить в участках ткани, где питались клещи [109, 115, 116]. В противоречии с этим были результаты, полученные другой исследовательской группой на той же самой линии мышей с дефицитом тучных клеток и продемонстрировавшие приобретение устойчивости, но к другому виду клещей (*Dermacentor variabilis*) [117, 118]. Именно поэтому вопрос о связи роли базофилов и тучных клеток в приобретённом иммунитете к клещам с генетическими особенностями хозяина и клеща остаётся открытым.

На многие проблемные вопросы, касающиеся IgE-опосредованного развития устойчивости хозяина к клещам, были даны ответы в работе группы японских молекулярных биологов и иммунологов [110]. В соответствии с приведёнными выше данными о том, что приобретение устойчивости к клещам опосредуется антителами (изотипа IgE), было показано, что ни дефицитные по B-клеткам мыши (μ MT мыши), ни *Fcer1g*^{-/-} мыши (с недостаточностью по γ -цепи Fc ϵ RI) не приобретали устойчивость к клещам при повторной инфекации (*H. longicornis*). Однако, что оказалось неожиданным, дефицитные по тучным клеткам *Kit*^{W-sh/W-sh} мыши, получившие костномозговые тучные клетки от *Fcer1g*^{-/-} мышей, обладали способностью приобретать устойчивость к клещам, как и мыши, получившие костномозговые тучные клетки «дикого» типа. Это подтверждало, что Ig-рецепторы на тучных клетках необязательны для приобретения устойчивости, свидетельствуя тем самым о неизвестном ранее механизме устойчивости

к клещам с участием тучных клеток, но отличном от допущавшегося классического Fc ϵ RI-зависимого вовлечения в этот процесс тучных клеток, как при реакции немедленной гиперчувствительности. Принимая во внимание то, что экспрессия Fc ϵ RI у мышей ограничена практически тучными клетками и базофилами, можно было предположить, что именно базофилы вовлекаются в антителозависимое приобретение противоклещевой устойчивости.

Рекрутирование базофилов в тканевые участки прикрепления клещей во время 2-й инфекации продемонстрировано специальным методом, в основе которого лежало определение протеазы mMCP-8. Дело в том, что базофилы мышей не выявляются обычно используемой окраской по Романовскому-Гимзе. Из числа протеаз тучных клеток мышей mMCP-8 и mMCP-11 экспрессируются практически только базофилами [119]. Использование в качестве маркера базофилов mMCP-8 позволило установить, что 1-я инфекация (сенсбилизация) мышей не сопровождалась скоплением базофилов в коже: они скапливались в ткани только через 12 ч после 2-й инфекации, и затем число их увеличивалось в 40 раз через 96 ч. В этих же участках ткани возрастало количество нейтрофилов и эозинофилов.

Эти сведения давали основание полагать, что именно базофилы осуществляют IgE-опосредованную защиту хозяина от клещей. Подтверждением этого стали результаты испытания эффекта удаления базофилов на устойчивость к клещам [110]. Обработка мышей противобазофильными моноклональными антителами (mAb) подавляла приобретение устойчивости к клещам. В качестве таких mAb использованы анти-CD200R3 Ba103 антитела. CD200R3 экспрессируется на тучных клетках и базофилах и функционирует как рецептор активации этих клеток. Ba103 mAb, полученные иммунизацией крыс первичными базофилами, избирательно окрашивали базофилы крови, селезёнки, костного мозга, а также перитонеальные и кожные тучные клетки, но не тучные клетки кишечника. Внутривенное введение Ba103 mAb приводило к транзиторному удалению базофилов, но не тучных клеток [120]. Тем же действием обладали и другие mAb — MAR-1 (специфичные к Fc ϵ R1а мышей), удаляющие базофилы. Но поскольку и те и другие mAb могли взаимодействовать с тучными клетками, то был использован другой способ удаления базофилов. Были получены мыши *Mcpt8*^{DTR}, которые экспрессируют человеческий рецептор для дифтерийного токсина только на базофилах, и потому действием дифтерийного токсина достигалось эффективное избирательное удаление этих клеток [110].

Адоптивный перенос обогащённых базофилами CD49b⁺ клеток селезёнки от «дикого» типа мышей, которые предварительно были подвергнуты 1-й инфекации (но не от незаражённых прежде мышей), передавал наивным мышам устойчивость к клещам. То же воспроизводилось при использовании обогащённых базофилами CD49b⁺ клеток селезёнки инфицированных *Mcpt8*^{DTR} мышей. Удаление

дифтерийным токсином базофилов у доноров клеток перед процедурой переноса делало невозможным перенос устойчивости к клещам. Это позволило предположить, что базофилы, вооружённые противоклещевыми антителами, выполняют решающую роль в антителозависимой противоклещевой устойчивости. Действительно, адоптивный перенос обогащённых базофилами клеток селезёнки мышей «дикого» типа (но не *Fcer1g^{-/-}* мышей), прошедших 1-ю инфестацию, обеспечивал передачу устойчивости к клещам наивным мышам. Другими словами, присутствие $Fc\epsilon RI$ на базофилах оказывается необходимым для антителозависимой устойчивости к клещам [110].

Заключительным звеном поэтапного противопаразитарного процесса в организме хозяина является высвобождение из базофилов гистамина. Последний действует на кератиноциты, способствуя гиперплазии эпидермиса в участке питания клеща, что «цементирует» это место. В результате происходит подавление возможности питания кровью и отпадение клеща. Такое представление сформировалось на основании довольно давно полученных экспериментальных данных на разных видах животных.

Было обнаружено, что у крупного рогатого скота с разной степенью устойчивости к иксодовому клещу *Boophilus microplus* могут быть воспроизведены кожные реакции на аллерген клещей. Степень выраженности этих реакций находится в прямой связи со степенью устойчивости к клещам. Содержание гистамина в коже также находится в прямой связи как с уровнем противоклещевой устойчивости, так и выраженностью кожных аллергических реакций [121]. Эти результаты позволили предположить, что аллергический ответ на антигены клеща и гистамин, накапливающийся в коже в месте укуса клещом, составляют механизм формирования устойчивости хозяина к паразиту.

Эти косвенные данные свидетельствовали о том, что более раннее отпадение личинок *Boophilus microplus* от высокоустойчивых особей крупного рогатого скота следует за высвобождением гистамина в месте прикрепления паразита. Эксперименты *in vivo* и на моделях *in vitro* показали, что часть личинок отделяется после введения *in vivo* или добавления *in vitro* гистамина. Такая роль гистамина оказалась уникальной, так как другие медиаторы, такие как брадикинин, простагландин E_2 , 5-гидрокситриптамиин (серотонин) и дофамин, практически не влияли на поведение клещей *in vivo*. Участие гистамина в обеспечении резистентности хозяина подтверждалось характерной гистологической картиной в участках питания, а также поведением личинок [122].

Получены данные, свидетельствующие о вовлечении гистамина в приобретение противоклещевой устойчивости и другими видами животных. В местах прикрепления личинок иксодового клеща *D. andersoni* у морских свинок с приобретённой устойчивостью к клещу содержание гистамина было существенно выше, чем в тех же тканевых участках животных при первичном (сенсibilизирующем) воздействии клеща [121].

На модели приобретения устойчивости кроликов к клещам *Ixodes ricinus* показано, что защитное действие гистамина осуществляется через стимуляцию H_1 -рецепторов. Ежедневная обработка животных H_1 -антигистаминным препаратом мепирамином в течение всего периода сенсibilизации, начиная с первичного воздействия клеща, подавляла развитие устойчивости кроликов к клещу [123].

В последние годы подробное изучение участия гистамина, высвобождаемого из базофилов, поступивших в место укуса клещом, выполнено на мышах [124]. Как указывалось выше, у мышей, заражённых личинками клещей *H. longicornis*, и тучные клетки, и базофилы играют ключевую роль в формировании приобретённой устойчивости к клещам. Однако оставалось неясным, в какой степени каждый из этих типов клеток способствует этому процессу. В процитированной работе исследовали влияние некоторых медиаторов, высвобождаемых этими клетками и ответственных за приобретённую устойчивость к клещам. Обработка мышей H_1 -антигистаминными (но не H_2) препаратами устраняла приобретённую устойчивость к клещу, в то время как гистамин или синтетические агонисты H_1 -рецепторов подавляли кормление клещей даже при первом заражении. У мышей, дефицитных по продукции гистамина (с отсутствием гистидиндекарбоксилазы), было подавлено или полностью устранено развитие приобретённой устойчивости к клещу, что указывало на решающую роль гистамина в этом процессе. Адоптивный перенос тучных клеток или базофилов, полученных от мышей с отсутствием дефицита гистамина или от мышей с дефицитом медиатора, мышам-реципиентам, лишённым тучных клеток и базофилов, показал, что гистамин, продуцируемый базофилами, но не тучными клетками, важен для проявления приобретённой устойчивости к клещу. Во время второго, но не первого заражения клещами, базофилы накапливались и образовывали кластер, окружающий ротовую часть клеща, в эпидермисе, тогда как тучные клетки были разбросаны и локализованы в основном в дерме, более удалённо от ротовой части клеща. Это объясняет, почему гистамин, высвобождаемый из базофилов, намного более эффективен, чем гистамин, высвобождаемый из тучных клеток. У мышей с достаточным содержанием гистамина наблюдалось утолщение эпидермиса в участке повторного питания клеща. Все эти данные показывают, что гистамин, высвобождаемый из инфильтрирующей кожу базофилов, а не из резидентных кожных тучных клеток, играет решающую роль в приобретении устойчивости к клещу, возможно, за счёт стимуляции эпидермальной гиперплазии, препятствующей питанию клещей [124].

Приведённые выше результаты исследований формирования устойчивости организма хозяина к кровососущим клещам позволяют охарактеризовать его как ступенчатый процесс установления гомеостатического состояния [19]. При первичной инфестации (сенсibilизирующее действие) антигенпредставляющие клетки захватывают

антигены слюны клеща в участках его питания, вслед за чем мигрируют в дренирующие лимфатические узлы. Наивные CD4⁺-Т-клетки, отвечающие на преподнесение антигена антигенпредставляющими клетками, пролиферируют и превращаются в Th2-клетки и фолликулярные Т-клетки-хелперы в дренирующих лимфатических узлах. Эти клетки выступают помощниками В-клеток в образовании антигенспецифического IgE, поступающего затем в общий кровоток и связывающегося с Fc_εRI на базофилах. Антигенспецифические CD4⁺-Т-клетки разносятся по организму и задерживаются в коже как резидентные CD4⁺-Т-клетки памяти. При повторной инфестации (разрешающее действие) эти резидентные клетки отвечают на действие антигенов слюны клеща секрецией интерлейкина 3 (IL-3), который в свою очередь, действуя на расположенные вблизи от места питания клеща эндотелиальные клетки, облегчает миграцию из общего кровотока вооружённых иммуноглобулином E базофилов. Антигены слюны клеща стимулируют Fc_εRI-опосредованным механизмом поступившие в кожу базофилы, которые секретируют гистамин. Последний, действуя на кератиноциты, способствует эпидермальной гиперплазии в зоне питания клеща, что препятствует его закреплению в коже и питанию.

К сказанному следует добавить, что устойчивость к клещам совпадает с клиническими проявлениями гиперчувствительности хозяина к антигенам клещевого происхождения. Устойчивость проявлялась именно у тех животных, у которых были признаки IgE-опосредованной гиперчувствительности в виде кожного зуда в местах прикрепления клещей.

Таким образом, приведённая картина событий иллюстрирует согласованное действие главных участников аллергического ответа, приводящее к осуществлению гомеостатического механизма устойчивости хозяина к патогену.

СВЯЗЬ АТОПИИ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Эпидемиологические предпосылки

Свидетельства того, что обеспечиваемый иммуноглобулином E иммунный надзор важен для противодействия малигнизации, получены более 60 лет тому назад [125–127]. Первые работы, выполненные в этом направлении, показали, что существует связь между IgE-опосредованными заболеваниями (и самим IgE) и озлокачествлением, которая проявляется снижением риска возникновения рака при наличии аллергии [126, 128, 129] и уменьшением встречаемости атопии среди больных раком [127]. В последующем нередко появлялись противоречивые данные, но наиболее реальная картина, которая представлена в доступных эпидемиологических работах, состоит в том, что атопические заболевания снижают риск

возникновения рака [130–132]. Однако природа этих взаимоотношений и их влияния на развитие озлокачествления остаётся во многом непонятной, что не позволяет прийти к окончательному заключению.

Предположительные факторы влияния на взаимоотношения аллергии и малигнизации

Предложено несколько гипотез, объясняющих комплекс взаимоотношений аллергии, IgE, злокачественных новообразований и претендующих на раскрытие противоречий в опубликованных данных [125, 132].

1. Гипотеза, усматривающая роль хронического аллергического воспаления в индукции повреждения тканей и последующих мутаций, приводящих к повышению риска возникновения рака.
2. Гипотеза иммунного надзора, предполагающая, что атопия является общим проявлением усиления иммунного ответа, который обеспечивает повышенную способность удаления предшественников злокачественных клеток.
3. Профилактическая гипотеза, допускающая, что симптомы аллергической реактивности (кашель, гиперсекреция слизи) можно рассматривать как механизм снижения риска возникновения рака, обеспечивающий поведенческое устранение потенциальных канцерогенов и тканевую репарацию.
4. Гипотеза Th2-переключения, заключающаяся в способности атопии служить своеобразным направителем/драйвером смещения иммунного ответа в сторону Th2 по отношению к потенциальному противоопухолевому Th1-ответу, что создаёт «иммуносупрессивную среду», благоприятствующую озлокачествлению клеток в местах атопического воспаления.

Однако окончательно обосновать эти гипотезы на сегодня довольно сложно, что обусловлено рядом обстоятельств. Дело в том, что трудно сопоставить данные разных исследований из-за различий в методологии их проведения, недостаточной объективности использованных методов установления или подтверждения атопии и недостаточного учёта других факторов, потенциально способствующих развитию клеточного перерождения (например, семейной предрасположенности, курения, других внешних причин), а также вследствие ограниченного числа наблюдений во многих работах. Кроме того, в реальных условиях, как полагают, картина складывающихся взаимоотношений соответствует комбинации приведённых выше гипотетических факторов. Например, аллергическое воспаление при хроническом его течении (при астме или атопическом дерматите) в комплексе с механизмом Th2-переключения приводит к повышению риска возникновения рака именно в участках воспаления. Напротив, усиление IgE-зависимого иммунологического надзора и активности элементов аллергического

ответа, обладающих профилактическим действием, оказывает защитный противораковый эффект в тканевых участках, удалённых от места аллергической реакции. Такими комбинациями объясняют взаимодействие IgE-ответа и рака [125].

Хроническое аллергическое воспаление и риск злокачественного перерождения ткани

Гипотеза, учитывающая роль хронического воспаления, предусматривает, что повторяющиеся и поддерживаемые симптомы аллергического ответа вызывают со временем хроническое воспаление в участках первичных аллергических проявлений [125]. Соответственно, риск возникновения злокачественного перерождения оказывается повышенным именно в этих зонах. Недавно получены экспериментальные данные, согласующиеся с такими представлениями [133]. Показано, что при моделировании слабого по выраженности хронического воспалительного процесса кожи, вызванного химическими индукторами, происходит повышение уровня поликлонального IgE и рекрутирование в эти участки кожи базофилов с последующей стимуляцией роста и дифференцировки эпителиальных клеток, вызванной Fc ϵ RI-опосредованной активацией базофилов. Это приводило к появлению предшественников раковых эпителиальных клеток, несущих онкогенные мутации, и последующему опухолевому росту, что свидетельствовало о способности IgE-ответа стимулировать опухолевый рост эпителиальных клеток, несущих онкогенные мутации. У мышей с дефицитом IgE вызванная воспалением гиперплазия была сниженной, а мыши с дефицитом Fc ϵ RI или клеток, несущих Fc ϵ RI (базофилов), оказывались защищёнными от развития опухоли. Эти данные указывали на важную роль в этом процессе IgE и Fc ϵ RI-сигналинга. Вместе с тем на основании ранее полученных результатов в этой же работе сделана оговорка, что биологические последствия вовлечённости в хронический процесс IgE зависят от природы антител и тканевого микроокружения.

По данным эпидемиологических исследований, существует связь между астмой и повышенным риском возникновения рака лёгких [134] или между атопическим дерматитом и повышенным риском развития рака кожи (но не меланом) [135]. В этом находят подтверждение предположения о сочетанном действии двух гипотетических вариантов способствования злокачественному росту: хронического воспаления и Th2-переключения [125]. В противоположность этому, при других обстоятельствах (у больных поллинозом [136], аллергическим ринитом [137], экземой/атопическим дерматитом [135] или с отягощённым аллергическим анамнезом в целом [134]) обнаруживается обратная зависимость — снижение риска возникновения рака лёгких. Несколько выполненных метаанализов принципиально подтвердили приведённые закономерности [134, 138, 139]. В том случае, когда распределение больных проводили с учётом времени постановки диагноза астмы, оказалось, что при астме,

установленной в 20-летнем или более позднем возрасте, риск возникновения рака лёгких был выше. Это позволяло допустить, что нелеченная астма представляет больший риск для возникновения рака лёгких, по-видимому, за счёт хронического воспаления [138]. Что касается того, насколько наличие астмы предохраняет от возникновения рака нелёгочной локализации, трудно сделать какое-либо заключение. Это связано с тем, что в большинстве исследований не охарактеризован фенотип астмы и не выделены IgE-зависимая или IgE-независимая формы. Тем не менее упоминания заслуживает работа, включавшая анализ 140 425 случаев госпитализации в период с 1965 по 2004 г., где у 7421 пациента был установлен рак разной локализации в указанный период [140]. У пациентов с множественными повторными госпитализациями по поводу астмы был повышен риск возникновения рака разной локализации (стандартизованный коэффициент заболеваемости 1,7), за исключением рака молочной железы, яичника, неходжкинской лимфомы и миеломы. Выявленное снижение риска отмечено по отношению к раку матки и меланоме. Повышенный риск рака лёгкого и пищевода присутствовал в течение всего периода наблюдения, в то время как риск развития рака желудка возрастал к концу периода. Авторы склонны рассматривать, что обнаруженные связи, скорее, обусловлены самой астмой, чем проводившимся лечением, хотя полностью исключить влияние медикаментозной терапии затруднительно.

Определённые закономерности обнаруживаются при рассмотрении рака кожи. Риск возникновения базальноклеточного рака и сквамозно-клеточной карциномы возрастает у лиц с указанием в анамнезе на атопический дерматит [135, 141–144], но оказывается существенно ниже у больных другими атопическими заболеваниями, в частности аллергическим ринитом [137, 145–147]. Интересная особенность состоит в том, что риск возникновения меланомы меньше, чем немеланомных форм рака кожи, у пациентов с указанием в анамнезе на аллергию [134, 142, 144, 148]. Как и в случае с астмой, наличие атопического дерматита сочетается с уменьшением частоты возникновения рака отдалённой тканевой локализации, включая рак лёгкого [135], колоректальный рак [145], глиому [145, 149]. Это лишний раз позволяет предположить, что риск возникновения рака возрастает в тех случаях, когда органолокализация хронического аллергического воспаления совпадает с местом возникновения опухоли, т.е. в зоне, непосредственно подвергаемой действию участников и продуктов хронического аллергического процесса.

Таким образом, приведённые сведения показывают, что хроническое воспаление определённой ткани, с одной стороны, повышает её способность к озлокачествлению, с другой — участвует в иммунологическом противоопухолевом надзоре, препятствуя возникновению рака отдалённых локализаций. Иными словами, весьма вероятно, что аллергия/атопия может иметь как защитное, так и способствующее развитию опухоли значение. Вместе

с тем следует особо подчеркнуть, что в цитируемых выше работах недостаточно учтены, во-первых, фенотипы патологии, причисляемой к аллергической (астмы и атопического дерматита), и, во-вторых, виды и продолжительность противоаллергической/противовоспалительной терапии, которые могут влиять на индукцию и поддержание малигнизации.

Тем более трудно дать сколько-нибудь удовлетворительное толкование результатов исследований, в которых чётко не дифференцированы клинические формы аллергии и сопутствующие факторы, влияющие на проявления аллергии или возникновение и развитие новообразований. Например, по результатам анализа большого объёма данных из англоязычной литературы, среди группы лиц с самыми различными проявлениями аллергии обнаружено снижение риска возникновения глиомы, колоректального рака, рака гортани, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, слизистой полости рта, поджелудочной железы, желудка, тела матки, но повышение риска возникновения рака мочевого пузыря, лимфомы, миеломы, рака простаты. Незаметной была связь аллергии как таковой с раком молочной железы, лейкемией, раком лёгких, меланомой, щитовидной железой. Авторы смогли сделать лишь общее заключение, что связь аллергии и рака называется «сайтспецифической» [150].

Предупредительная противоопухолевая роль симптомов аллергической реакции

Профилактическая гипотеза, которая в целом выглядит довольно умозрительной, предусматривает, что симптомы, вызванные действием аллергена (например, кашель, чихание и пр.), проявляют защитное действие, направленное на удаление потенциальных канцерогенов до того, как они начнут оказывать малигнизирующий эффект [125, 132]. В пользу такого представления приводят известные данные о том, что при наличии респираторной аллергии уменьшается риск возникновения рака желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, гортани). Так, известен защитный эффект любой формы аллергии или респираторных атопических заболеваний (аллергические риниты, поллиноз) по отношению к раку пищевода [136, 145, 151, 152], а астмы (без установления её формы) — к раку желудка [153]. Обратная связь существует между наличием астмы и рака гортани, аллергического ринита и рака гортаноглотки или рака языка [145, 151, 153].

Принимая во внимание противоопухолевое действие аллергии/атопии, можно ожидать, что противоаллергическая фармакотерапия, устраняющая симптомы аллергической реакции, должна сопровождаться повышением риска возникновения злокачественных новообразований. Это справедливо для клинических ситуаций, при которых наиболее постоянно обнаруживается защитное противоопухолевое действие аллергической реактивности, например, в случае оценки риска возникновения глиомы при аллергии/атопии. Оказалось, что при длительном использовании

H₁-противогистаминных препаратов утрачивалось защитное противоопухолевое свойство аллергии, и риск возникновения глиомы даже повышался [154]. Однако существуют данные, свидетельствующие об обратном, а именно о снижении риска возникновения глиомы при использовании H₁-противогистаминных лекарственных средств [155]. В этом видят подтверждение Th2-переключающей гипотезы [125]. Дело в том, что в механизме противоопухолевой устойчивости при глиоме важную роль отводят Th1-ответу [156], поэтому допускают, что в ряде случаев подавление/устранение Th2-ответа, создающего в данной ситуации «иммуносупрессивную среду», облегчает противоопухолевое действие Th1-ответа.

Следует также учитывать, что определённые H₁-антигистаминные препараты могут проявлять довольно специфическую противоопухолевую активность. Проведён метаанализ данных 429 198 пациентов в Швеции с десятью иммуногенными (рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, лёгких, молочной железы, почек и мочевого пузыря, простаты, меланомы и лимфома Ходжкина) и шестью неиммуногенными (рак печени, матки, яичников, мозга/центральной нервной системы, щитовидной железы, неходжкинская лимфома) видами опухолей, диагностированными за период 2006–2017 гг. Наблюдение продолжалось вплоть до 24.02.2019. Показано, что из числа учтённых H₁-антигистаминных препаратов (цетиризин, клемастин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин и лоратадин) приём дезлоратадина был связан с повышением выживаемости при всех «иммуногенных» (т.е. несущих иммуногенные детерминанты и потому чувствительных к иммунотерапии) опухолях, но не при «неиммуногенных». Лоратадин удлинял выживаемость пациентов лишь с отдельными видами опухолей [157].

Иммуноглобулин E в иммунологическом надзоре за опухолевым ростом

В настоящее время имеется довольно много сведений, характеризующих участие IgE в иммунологическом надзоре за опухолями. О защитной функции IgE в противоопухолевом иммунитете свидетельствуют работы, в которых установлено, что высокие уровни сывороточного IgE связаны со сниженным риском возникновения рака. Метаанализом большой группы пациентов показана обратная связь уровня общего IgE с возникновением рака [158]. Обратная связь установлена также между уровнем антител изотипа IgE к распространённым ингаляционным аллергенам и риском возникновения меланомы как у мужчин, так и у женщин, и риском рака молочной железы и репродуктивных органов у женщин [148]. В целом, у больных раком реже встречаются IgE-опосредованные заболевания, чем в контрольной группе лиц [137]. Более низкое содержание IgE выявляли у больных глиомой по сравнению с лицами группы контроля [159, 160]. В крупном проспективном исследовании показано, что ещё до момента постановки диагноза хронического лимфолейкоза

и множественной миеломы (в интервале до 5 лет) у таких лиц определялся значительно более низкий уровень IgE, чем в группе сравнения [161]. Известные эпидемиологические и другие свидетельства существования связи между IgE-опосредованным иммунным надзором и защитой от опухолевого роста недавно подкреплены новыми данными о связи дефицита IgE с повышением риска озлокачествления. По согласованному мнению большой группы специалистов, сверхнизкие концентрации IgE в сыворотке крови людей могут быть использованы в качестве биомаркера повышенного риска возникновения злокачественных новообразований [162].

Результаты многочисленных исследований, выполненных в экспериментальных условиях на материале человека и животных, подтверждают существование противоопухолевой функции у IgE.

Данные о существовании обратной связи между аллергическими болезнями и малигнизацией подкреплены доказательством способности антител изотипа IgE разрушать опухолевые клетки. Антитела изотипа IgE, специфичные к сверхэкспрессированным опухолевым антигенам, превосходят антитела других классов по показателям антителозависимой клеточной цитотоксичности (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) и фагоцитоза. IgE, неспецифически прикрепленный к опухолевым клеткам, оказался мощным адьювантом развития опухолеспецифической иммунной памяти. Активный иммунитет Th2 также может быть достигнут путём применения пероральной иммунизации с использованием эпитопов, имитирующих опухолевые антигены. Антитела изотипа IgE перекрёстно связываются с антигеном живых клеток опухоли, что сопровождается высвобождением токсичных по отношению к клеткам опухоли медиаторов. В работе сделано заключение о том, что тучные клетки, эозинофилы и макрофаги, вооружённые цитотоксическими IgE, могут быть противоопухолевыми эффекторами, отслеживающими жизнеспособные опухолевые клетки в тканях [163]. Примечательно, что мыши линии KN1 с высоким содержанием IgE обладают врождённой повышенной устойчивостью к индукции опухоли (рака молочной железы, экспериментально индуцируемой клетками D2F2/E2), чем линия с пониженным уровнем IgE (Δ M1M2) или дикий тип мышей (BALB/c) [164].

В результате исследования уровней IgE, низкоаффинного рецептора CD23 (растворимой формы — sCD23) и IgE-антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (IgE-ADCC) у пациентов (12 человек) с раком поджелудочной железы показано значительное увеличение концентрации sCD23 и IgE при сопоставлении с группой сравнения практически здоровых лиц (15 здоровых добровольцев), в то время как не обнаружено различия в содержании других иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG); ADCC (моноклеарными клетками периферической крови) подавлялась анти-IgE-антителами и предварительным иммуноаффинным истощением IgE. По данным проточной

цитометрии и иммунофлуоресцентной микроскопии, в поражённой опухоли ткани поджелудочной железы присутствовали как IgG, так и IgE, но при этом были установлены различия антигенспецифических антител изотипов IgE и IgG: только антитела изотипа IgE распознавали предполагаемый опухолеспецифический белок с молекулярной массой 50 кДа [165].

В другой работе был сконструирован и получен на мышинных миеломных клетках человеческий IgE с вариабельной областью, специфичной для опухолеспецифического белка HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2 — рецептор 2-го типа к человеческому эпидермальному фактору роста) рака молочной железы и яичников человека. (В клетках некоторых опухолей повышена выработка HER2/neu, который, соединяясь с естественным фактором роста, запускает деление опухолевой клетки). На базофилах крысы, экспрессирующих человеческий Fc ϵ R1 (RBL SX-38) и потому фиксировавших этот IgE, в присутствии клеток мышинной карциномы молочной железы, экспрессирующих HER2/neu (D2F2/E2), но не в присутствии растворимого белка HER2/neu, *in vitro* воспроизводилась дегрануляция. Этот сконструированный IgE удлинял выживаемость трансгенных по человеческому Fc ϵ R1 α мышей с опухолью D2F2/E2 [166].

Противоопухолевая способность IgE подтверждалась результатами многих испытаний моноклональных антител изотипа IgE, направленных против опухолюиндуцирующих вирусов и опухолеспецифических антигенов [125]. Эти сведения, обобщённые в цитируемой работе, находились в согласии с приведёнными выше данными и устанавливали разнообразные механизмы противоопухолевого действия IgE. Они включали прямое действие антител этого изотипа на опухоль и опосредованные клетками эффекты, которые осуществляются через рецепторы Fc ϵ R1 и CD23 (Fc ϵ R1I) посредством ADCC, фагоцитоза и цитотоксических медиаторов. Производимое иммуноглобулином E задействие моноцитов и альтернативно активируемых M2-макрофагов может сопровождаться поляризацией клеток в сторону M1-подобных, классически активируемых макрофагов и повышением рекрутирования макрофагов в ткань опухоли. Кроме того, IgE способствует представлению антигена дендритными и В-клетками и активации CD4 и CD8 Т-клеток, создавая таким образом цитотоксическое окружение опухоли [125]. На примере ряда модельных испытаний показано, что противоопухолевая активность антител изотипа IgE выступала не только как дополнение к действию антител изотипа IgG1, но и превышала его [167, 168].

Естественно, что заметные противоопухолевые свойства IgE ставили вопрос о возможности использования соответствующих IgE-моноклональных антител с лечебной целью. В настоящее время интенсивно проводятся расширенные доклинические исследования противораковых IgE-моноклональных антител с целью выбора кандидатов для клинического использования в лечебных целях [169]. Особое место среди этих кандидатов занимают химерные

IgE-моноклональные антитела, специфичные по отношению к опухольассоциированному антигену, рецептору альфа фолиевой кислоты (folate receptor alpha, FR α), который экспрессируется более чем в 70% случаев у пациенток с раком яичника, а также при ряде других типов опухолей. Эти антитела (Mov18-IgE) проходят клинические испытания и, по предварительным данным, имеют хорошую переносимость с противоопухолевым действием в дозе 0,7 мг, проявляющимся уменьшением внутрибрюшинных метастазов и снижением сывороточного уровня основного онкомаркера рака яичника и его метастазов — CA125 [125, 169].

Учитывая противоопухолевое действие IgE, трудно не согласиться с мнением о том, что длительное поддержание очень низкого сывороточного уровня IgE может повлечь за собой снижение противоопухолевого иммунитета и повысить риск возникновения злокачественных новообразований [162]. В двух работах не были подтверждены ранее полученные данные о возможной связи лечения анти-IgE-препаратом омализумабом с прогрессированием опухолевого роста [170, 171]. В другой работе авторы пришли к выводу, что по данным, полученным ими на обследованной группе пациентов, недостаточно сведений для того, чтобы однозначно установить, связано ли длительное лечение омализумабом с развитием или прогрессированием солидных раковых опухолей [172]. В недавно опубликованной работе обращалось внимание на то, что в проведённых исследованиях допущены некоторые ограничения в формировании групп обследуемых лиц, а сама структура анализа не всегда оказывалась адекватной цели установления связи риска малигнизации с продолжительным использованием омализумаба. В цитируемом сообщении рассмотрены эти ограничения и представлен углубленный анализ имеющихся глобальных сведений, полученных в реальной клинической практике и включённых в международную базу данных ВОЗ по фармаконадзору за нежелательными реакциями VigiBase (г. Уппсала, Швеция). Результаты выполненного исследования позволили авторам прийти к заключению о том, что использование омализумаба может быть связано с повышенным риском малигнизации [173]. До того времени, пока не будут получены данные, подтверждающие безопасность применения анти-IgE-терапии в условиях длительных наблюдений (авторы не уточняют рекомендуемую продолжительность таких исследований), необходимо учитывать приведённые сведения для оценки соотношения риск/польза при выборе анти-IgE-терапии аллергических заболеваний.

Клетки эффекторного звена аллергического ответа в противоопухолевой устойчивости

Микроокружение опухолей представлено изменчивым по составу и функции сообществом резидентных и нерезидентных клеток хозяина, взаимодействующих друг с другом и с клетками опухоли посредством медиаторов и клеточных контактов. Это микроокружение является,

таким образом, средой клеток опухоли, имеющей отношение к запуску и развитию злокачественных новообразований [174]. Клеточный состав микроокружения разнообразен и включает различные клетки иммунного ответа (опухольассоциированные макрофаги, миелоидные клетки, инфильтрирующие опухоль дендритные клетки, фолликулярные хелперные Т-клетки, NK-клетки, NK Т-клетки, опухольассоциированные фибробласты) [17, 26, 175, 176]. Функции, которые приписывают этим клеткам микроокружения, могут быть направлены либо на ограничение опухолевого роста, либо, напротив, способствовать ему [26]. Их участие в опухолевом процессе реализуется за счёт поддержания пролиферативного сигналинга (в частности, посредством хронического воспаления), устойчивости к апоптозу, индукции ангиогенеза, уклонения от иммунного надзора, репрограммирования энергетического метаболизма [175]. В число клеток микроокружения опухолей входят также клетки, которым традиционно приписывается основная функция обеспечения эффекторного звена аллергической реакции и поддержания аллергического воспаления — тучные клетки/базофилы [17] и эозинофилы [24]. У этих клеток сравнительно недавно описаны неизвестные ранее свойства относительно их участия в развитии рака.

Участие тучных клеток в опухолевом процессе, как и других клеток, может быть двояким, способствующим, с одной стороны, росту опухоли, с другой — тормозящим его. По мере накопления научных знаний общее мнение исследователей склонилось к тому, что направленность этого участия зависит по крайней мере от двух обстоятельств. Во-первых, от вида опухоли и, во-вторых, расположения тучных клеток относительно опухолевых клеток. Тучные клетки присутствуют в микроокружении многих солидных и гематологических опухолей человека. В некоторых опухолях, таких как рак щитовидной железы, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, в карциноме Меркеля, лимфоме Ходжкина, неходжкинской лимфоме и плазмцитоме присутствие тучных клеток связывают с неблагоприятным прогнозом [26]. Иная обстановка складывается при раке молочной железы. При этом новообразовании тучные клетки оказывают, скорее, противоопухолевое действие [26, 177]. Есть указания на то, что тучные клетки имеют противоопухолевое действие при некоторых опухолях, чувствительных к фактору некроза опухоли альфа (TNF α) [178, 179]. Отмечают также, что повышение плотности расположения тучных клеток в опухолевой ткани может быть ассоциировано с лучшим прогнозом у больных раком толстого кишечника [180] или раком простаты [181]. В последнем случае отмечено также и подавление роста опухоли [181], но околоопухолевое расположение тучных клеток было связано с усилением роста рака простаты человека [181].

Помимо того, что характер участия тучных клеток зависит от вида опухоли, он различается на разных стадиях опухолевого роста. Низкая плотность тучных клеток

при инвазивной меланоме ассоциирована с плохим прогнозом, но число тучных клеток не связано с выживаемостью пациентов с поверхностной меланомой [182]. При раке простаты сначала тучные клетки проявляют проопухоловое действие, но утрачивают его в поздних стадиях процесса [183, 184]. В I стадии немелкоклеточного рака лёгких плотность представительства тучных клеток в перипухоловом расположении (но не внутри опухоли) соответствует более продолжительному выживанию пациентов (по материалам, полученным от 65 пациентов) [185]. На материале, полученном от 72 пациентов с колоректальным раком, показано, что высокая плотность тучных клеток в раковой ткани коррелировала с большей продолжительностью выживания таких больных независимо от других факторов риска колоректального рака [180].

Разные результаты получены на примере одного и того же типа опухолей у человека и животных. Тучные клетки способствуют развитию меланомы человека, и в участках кожи, подвергаемых ультрафиолетовому облучению, продукты этих клеток участвуют в запуске и развитии злокачественной меланомы кожи у человека [186]. Однако в экспериментальных условиях показано, что тучные клетки проявляют противоопухоловую активность (за счёт действия протеаз), подавляя у мышей метастазирование меланомы в лёгкие [187].

Вполне вероятно, что противоопухоловая активность может осуществляться за счёт содружественного действия тучных клеток и других клеток врождённого иммунитета (например, эозинофилов). Ультраструктурные исследования образцов диффузной карциномы желудка, инфильтрированных эозинофилами и тучными клетками, представили свидетельства «переговоров» и активации этих клеток, но толкование этих взаимодействий не дало однозначного объяснения [188]. Электронно-микроскопическая картина состояла в том, что в строме опухоли обнаруживались кластеры в виде одной тучной клетки и одного-трёх эозинофилов. В этих кластерах выявлялись соединения между клетками, в области которых заметен был экзоцитоз гранул тучных клеток. У эозинофилов в области контактов с тучными клетками тоже были признаки активации, характеризующиеся увеличением размера и числа гранул, цитоплазматических вакуолей и внеклеточным расположением гранул.

Противоопухоловое действие тучных клеток связывают с торможением клеточного роста, усилением противоопухоловой воспалительной реакции, индукцией апоптоза, снижением клеточной мобильности, привлечением эозинофилов высвобождаемыми из тучных клеток протеазами и IL-5 [17, 189, 190]. Функцию противоопухоловых медиаторов тучных клеток могут выполнять химаза, триптаза, TNF α , IL-1, IL-6, которые подавляют рост меланомы, а простаглицлин, образуемый эндотелиальными клетками в ответ на действие гистамина, является сильным ингибитором метастазирования [190]. Эти же медиаторы проявляют как про-, так и противоопухоловую активность,

что зависит от их концентрации, присутствия кофакторов, местоположения клеток. Так, известно, что около- или внутриопухоловое расположение тучных клеток может иметь противоположные эффекты [190].

Таким образом, проявляющаяся функциональная пластичность тучных клеток заставляет признать, что при разработке способов воздействия на тучные клетки для обеспечения противоопухолового эффекта следует получить более чёткие сведения о том, в каких конкретных случаях следовало бы подавить функциональную активность этих клеток, а в каких — усилить [17]. Эти обстоятельства следует принимать во внимание и при попытках использования средств, существенно подавляющих/выключающих на продолжительное время функцию тучных клеток с целью лечения патологии, связанной с активацией этих клеток.

Хорошо известно, что эозинофилы представлены в микроокружении опухолевого очага. Скопление эозинофилов в самой ткани опухоли принято рассматривать как эозинофилию, ассоциированную с тканью опухоли (ЭАТО). На ЭАТО несколько десятилетий тому назад специально было обращено внимание, и эти сведения подробно рассматривались в ряде последних обзорных работ [191, 192]. Наличие прямых взаимодействий эозинофилов с раковыми клетками проиллюстрировано и подробно охарактеризовано на примере аденокарциномы желудка. Присутствующие в строме опухоли эозинофилы образуют контакты с клетками опухоли и, по данным световой и электронной микроскопии, в этих участках обнаруживается поступление специфических эозинофильных гранул в цитоплазму карциномы желудка [188, 193].

Наблюдения, сделанные в последнее время, позволяют считать, что эозинофилы, инфильтрирующие разные виды опухолей, обладают способами регуляции опухолевого процесса прямым путём, воздействуя непосредственно на клетки опухоли, и непрямым, изменяя состояние микроокружения [194]. Эозинофилы в ответ на действие разных стимулов синтезируют и секретируют разнообразные биологически активные вещества, которые способны уничтожать клетки опухоли. Вместе с тем эозинофилы могут секретировать медиаторы, стимулирующие ангиогенез и регулирующие ремоделирование тканевого матрикса, что способствует росту опухоли.

Эозинофилия обнаруживается при различных солидных опухолях эпителиального происхождения (например, при колоректальном раке, раке молочной железы, слизистой оболочки полости рта, раке пищевода, носоглотки, гортани, мочевого пузыря, простаты), причём ЭАТО связывают с хорошим прогнозом. Противоположная картина имеет место при лимфоме Ходжкина, при которой ЭАТО свидетельствует о плохом прогнозе [195]. Есть материалы, которые показывают, что эозинофилы могут и не влиять на опухолевый процесс (рак головного мозга) [24].

Увеличение содержания эозинофилов в первичном очаге определённых опухолей связывают с более благоприятным течением заболевания. В проспективном

исследовании, включавшем анализ данных 647 пациентов, перенёвших хирургическое удаление раковой опухоли желудка, показано 5-летнее выживание у 56% лиц, у которых инфильтрация опухоли эозинофилами превышала 100 клеток в поле зрения при увеличении 400, в то время как при числе эозинофилов менее 100 в поле зрения выживало только 38,6% [196].

Эозинофилы способны оказывать прямое токсическое действие на клетки опухоли, что было воспроизведено в экспериментальных условиях. Такое действие эозинофилов сравнительно давно было установлено *in vitro* на клетках лимфомы LSTRA, поддерживаемых внутрибрюшинным переносом на мышах BALB/c. Эозинофилы выделяли из асцитической жидкости морских свинок, еженедельно получавших внутрибрюшинные инъекции полимиксина В [197].

Кроме того, в большинстве исследований отмечено, что повышение содержания эозинофилов в периферической крови ассоциируется с более благоприятным прогнозом течения рака молочной железы [191]. Следует также упомянуть, что результаты недавних исследований могли быть истолкованы таким образом, что количество эозинофилов, находящихся в микроокружении опухоли и выполняющих роль иммунологических эффекторов и регуляторов, может иметь отношение к оценке прогноза течения разных форм раковых опухолей человека [192].

Противоопухолевое действие эозинофилов проявляется при колоректальном раке у человека и в экспериментальных условиях у мышей [198]. По данным исследования биопсийного материала больных людей, продемонстрирована обратная связь между количеством эозинофилов в ткани опухоли и стадией заболевания. У мышей генотипа *Arc^{min/+}*, у которых спонтанно возникают опухоли кишечника, эозинофилы вовлекались в ткань опухоли во время индуцированного воспалением колоректального рака. Инфильтрирующие опухоль эозинофилы имели признаки дегрануляции и осуществляли отторжение опухоли без участия CD8⁺-Т-клеток.

В исследовании на 134 больных немелкоклеточным раком лёгких установлена чёткая прямая связь между общей продолжительностью выживания пациентов и содержанием эозинофилов в периферической крови. Увеличение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более 150 клеток/мл было связано с более продолжительным выживанием без прогрессирования заболевания и с общей выживаемостью больных, леченных противоопухолевым анти-PD-1 (PD-1 — programmed cell death 1, или CD279) моноклональным антителом ниволумабом. Тем самым была обоснована возможность использования определения числа эозинофилов в периферической крови в качестве биомаркера лечебной эффективности препарата [199].

Свидетельства противоопухолевого действия эозинофилов найдены у больных плоскоклеточной карциномой полости рта: пациенты с более низкими значениями ЭАТО имели более короткий период выживаемости, на основании

чего высказано допущение, что выраженность ЭАТО может быть прогностическим показателем плоскоклеточного рака полости рта [200]. Правда, выводы этого исследования расходятся с результатами экспериментальной работы, в которой показано, что отсутствие эозинофилов защищало мышей от возникновения плоскоклеточного рака языка, вызванного приёмом раствора канцерогена (4-нитрохиолин-1-оксида) в течение 28 недель [201].

ЭАТО встречается у 3,7% больных раком молочной железы, преимущественно на ранней стадии заболевания, без определённой связи с подтипом опухоли, определяемым на основе рецепторной характеристики. ЭАТО имела тенденцию положительной связи с продолжительностью выживаемости без симптомов заболевания после лечения, но не с общей выживаемостью [202].

Часто ЭАТО в выраженной степени проявляется при лечении ингибиторами контрольных точек иммунитета (immune checkpoint inhibitors, ICIs). К ICIs относятся мембранные белки PD-1 и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, или CD152) суперсемейства иммуноглобулинов, активация которых подавляет иммунный ответ. При исследовании клинических, тканевых и других биомаркеров у больных метастазирующей меланомой показано, что такая эозинофилия имеет значение для оценки терапевтического действия соответствующих моноклональных антител, блокирующих ICIs: число эозинофилов в периферической крови коррелировало с клиническим эффектом и продолжительностью выживания [203]. Эти данные позволили предполагать, что эозинофилы можно рассматривать в качестве возможного биомаркера для предсказания эффективности иммунотерапии рака [192].

В исследованиях с участием довольно большой группы пациентов с метастазирующей меланомой показано, что повышение содержания эозинофилов в периферической крови соответствует хорошему прогнозу при блокаде CTLA-4 моноклональными антителами ипилимумабом [204, 205] или PD-1 пембролизумабом [206]. Кроме того, оказалось, что и вне зависимости от вида лечения 173 пациентов (86 больных с иммунотерапией и 87 без иммунотерапии) с метастазирующей меланомой эозинофилия периферической крови была хорошим прогностическим признаком в оценке общей выживаемости [207].

В ряде работ показана связь повышенного уровня эозинофилов в периферической крови с благоприятным прогнозом, а также с ответом на неадекватную химиотерапию при гормон-рецептор-отрицательном/HER2-положительном и тройном отрицательном (отсутствие рецепторов эстрогена и прогестерона, а также HER2) раке молочной железы [191]. Кроме этих данных о благоприятном участии эозинофилов в патогенезе рака молочной железы, имеются сведения об их влиянии на метастазы опухоли. В метастазах рака молочной железы в лёгкие присутствуют резидентные и рекрутированные эозинофилы. Они могут обладать опосредованным лимфоцитами действием на метастазы. Активированные цитокинами (TNF α или IFN γ) эозинофилы

облегчают инфильтрацию очагов метастазов опухоли CD4⁺ CD8⁺ Т-клетками, способствуя тем самым противоопухолевому иммунному ответу [208].

Помимо приведённых выше примеров противоопухолевого действия, эозинофилы могут способствовать развитию опухолевого процесса. Замечены признаки того, что увеличение содержания эозинофилов в микроокружении опухоли связано с укорочением периода выживаемости больных раком шейки матки [209]. Высказано предположение, что микроокружение опухоли этого типа видоизменяет поведение эозинофилов за счёт изменения их фенотипа [210].

Роль эозинофилов в развитии гематологических опухолей по-прежнему недостаточно понятна и остаётся предметом обсуждения противоречивых результатов [192].

Таким образом, общая картина способности эозинофилов проявлять противоопухолевую или способствующую развитию опухоли активность напоминает ту, которая описана для тучных клеток. Функциональная направленность эозинофилов определяется, с одной стороны, местоположением эозинофилов по отношению к клеткам опухоли, их фенотипом, с другой — зависит от свойств самой опухоли, т.е. её типа и, возможно, стадии развития.

Итак, приведённые в статье сведения позволяют подвести итог следующим образом. Участие аллергической реакции, её главных составляющих элементов (IgE, тучных клеток/базофилов, эозинофилов) в поддержании разных видов гомеостатической функции в настоящее время становится всё более очевидным. Это показано на примере таких эволюционных приобретений, как противопаразитарная и противоопухолевая устойчивость организма высокоорганизованных видов животных. В эти формы сохранения гомеостаза могут вовлекаться все три участника аллергической реакции, чем объясняется всё более часто высказываемое опасение, что длительное поддержание блокады активности этих участников и тем более их устранение может сопровождаться нежелательными последствиями в виде подавления специфических механизмов гомеостаза, что следует учитывать при внедрении в клиническую практику новых групп противоаллергических средств, ориентированных на длительное, а то и пожизненное применение [211]. Сказанное заставляет предъявлять особые требования к доказательности безопасности использования таких средств. Прежде всего понадобится серьёзная корректировка доклинического изучения в условиях продолжительных испытаний (возможно, и не на одном поколении экспериментальных животных) на моделях тех гомеостатических функций, полноценность которых обеспечивается и поддерживается участниками аллергического процесса.

Обращение к использованию противоаллергических средств, устраняющих участников аллергического ответа, приобретённых в ходе эволюции и выполняющих гомеостатические функции, происходит, скорее, от безысходности положения при лечении больных с тяжёлым течением

заболевания, устойчивым к другим методам противоаллергической терапии. Принимая во внимание всё возрастающую фармакологическую нагрузку на человека, нельзя не опасаться риска возникновения агрессивной терапевтической среды, создающей проблемы для поддержания гомеостатических функций. Это обстоятельство заставляет больше уделять внимания совершенствованию существующих и созданию принципиально новых и стратегически оправданных методов предотвращения **не самой возможности, а необходимости** развития аллергического ответа. На сегодня такими методами, как уже упоминалось выше, являются восстановление полноценности барьерных систем, аллергенспецифическая иммунотерапия, использование естественных способов ограничения, остановки и обратного развития (разрешения) аллергической реакции. Мнение о том, что прежде всего функциональное восстановление барьерных тканей окажется одним из наиболее перспективных направлений в создании способов противоаллергического лечения, исключая необходимость развития аллергического ответа [7], подкрепляется недавно сделанным открытием [212]. Группа исследователей обнаружила, что у человека и мышей пептиды, участвующие в образовании межклеточных плотных соединений (tight junctions, TJs), обеспечивающих барьерную функцию, соответствуют фрагменту с 35-го по 42-й С-концевых аминокислотных остатков α -1-антитрипсина (противовоспалительного белка острой фазы). Эти пептиды (TJ-inducing peptides, JIPs) включаются в плазматическую мембрану эпителиальных клеток, способствуя образованию TJs за счёт прямой активации гетеротримерного G-белка G13. У мышей на модели эпителиального повреждения кишечника полисахаридом декстраном сульфата натрия введение мышинных или человеческих JIPs восстанавливало целостность TJs и препятствовало развитию колита. Таким образом, были выявлены противовоспалительные физиологические пептиды, которые вызывают репарацию ткани и могут быть потенциальными средствами восстановления барьерной функции. Тем самым обоснована стратегическая перспективность одного из потенциальных способов контроля аллергического ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клеточные и молекулярные функциональные единицы, составляющие патогенетические звенья аллергического ответа, выполняют в организме важные гомеостатические функции. Длительное подавление активности или устранение этих функциональных единиц с целью противоаллергического воздействия может быть сопряжено с тяжёлыми нежелательными последствиями. Поэтому стратегически перспективным направлением разработки противоаллергических способов лечения и профилактики являются совершенствование существующих и создание новых методов, направленных на исключение

не возможности, а необходимости развития аллергического ответа (например, восстановление функции барьерных систем, аллергенспецифическая иммунотерапия, поддержание естественных механизмов сдерживания и разрешения аллергического процесса).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проводилась без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И.С. Гуцин — сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание и редактирование статьи; Р.М. Хаитов — анализ литературных данных и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства

международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. I.S. Gushchin — search and analysis of literary sources, preparation, writing and editing the article; R.M. Khaïtov — analysis of literary sources and editing an article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д. Общая аллергология (руководство для врачей). 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1978. 464 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 520 с. doi: 10.33029/9704-6398-7-ИММ-2021-1-520
3. Гуцин И.С. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979. № 4. С. 3–11.
4. Гуцин И.С. Эволюционное предупреждение: аллергия // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014. Т. 58, № 1. С. 57–67.
5. Гуцин И.С. Аллергия — поздний продукт эволюции иммунной системы // Иммунология. 2019. Т. 40, № 2. С. 43–57. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12007
6. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармарус Принт Меди, 2010. 228 с.
7. Гуцин И.С. Алергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии // Пульмонология. 2006. № 3. С. 5–13.
8. Гуцин И.С. Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов — вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении // Иммунология. 2021. Т. 42, № 3. С. 277–292. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292
9. Tan H.T., Sugita K., Akdis C.A. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma // Curr Allergy Asthma Rep. 2016. Vol. 16, N 10. P. 70. doi: 10.1007/s11882-016-0650-5
10. Karra L., Berent-Maoz B., Ben-Zimra M., Levi-Schaffer F. Are we ready to downregulate mast cells? // Curr Opin Immunol. 2009. Vol. 21, N 6. P. 708–714. doi: 10.1016/j.coi.2009.09.010
11. Siebenhaar F., Redegeld F.A., Bischoff S.C., et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets // Trends Immunol. 2018. Vol. 39, N 2. P. 151–162. doi: 10.1016/j.it.2017.10.005
12. Schanin J., Gebremeskel S., Korver W., et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation

- and inhibits IgE-independent mast cell activation // Mucosal Immunol. 2021. Vol. 14, N 2. P. 366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
13. Kay A.B., Bousquet J., Holt P.G., Kaplan A.P., ed. Allergy and Allergic Diseases, 2 Volume Set. 2nd ed. New York: Wiley-Blackwell; 2008. 2184 p.
14. Akdis C.A., Agache I. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.
15. Galli S.J. The mast Cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis // Am J Pathol. 2016. Vol. 186, N 2. P. 212–224. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.025
16. Burton O.T., Oettgen H.C. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases // Immunol Rev. 2011. Vol. 242, N 1. P. 128–143. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01024.x
17. Dudeck A., Köberle M., Goldmann O., et al. Mast cells as protectors of health // J Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 144, N 4S. P. S4–S18. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.054
18. Mukai K., Tsai M., Starkl P., et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms // Semin Immunopathol. 2016. Vol. 38, N 5. P. 581–603. doi: 10.1007/s00281-016-0565-1
19. Yoshikawa S., Miyake K., Kamiya A., Karasuyama H. The role of basophils in acquired protective immunity to tick infestation // Parasite Immunol. 2021. Vol. 43, N 5. P. e12804. doi: 10.1111/pim.12804
20. Marshall J.S., Portales-Cervantes L., Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, N 17. P. 4241. doi: 10.3390/ijms20174241
21. Lu F., Huang S. The roles of mast cells in parasitic protozoan infections // Front Immunol. 2017. Vol. 8. P. 363. doi: 10.3389/fimmu.2017.00363
22. Conti P., Caraffa A., Ronconi G., et al. Recent progress on pathophysiology, inflammation and defense mechanism of mast cells against invading microbes: inhibitory effect of IL-37 // Cent Eur J Immunol. 2019. Vol. 44, N 4. P. 447–454. doi: 10.5114/cej.2019.92807
23. Simon H.U., Yousefi S., Germic N., et al. The cellular functions of eosinophils: collegium internationale allergologicum (CIA) update

- 2020 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2020. Vol. 181, N 1. P. 11–23. doi: 10.1159/000504847
24. Klion A.D., Ackerman S.J., Bochner B.S. Contributions of eosinophils to human health and disease // *Annu Rev Pathol*. 2020. Vol. 15. P. 179–209. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
25. Palm N.W., Rosenstein R.K., Medzhitov R. Allergic host defences // *Nature*. 2012. Vol. 484, N 7395. P. 465–472. doi: 10.1038/nature11047
26. Varricchi G., Rossi F.W., Galdiero M.R., et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2019. Vol. 179, N 4. P. 247–261. doi: 10.1159/000500088
27. Chauhan J., McCraw A.J., Nakamura M., et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety // *Antibodies (Basel)*. 2020. Vol. 9, N 4. P. 55. doi: 10.3390/antib9040055
28. Pritchard D.I., Falcone F.H., Mitchell P.D. The evolution of IgE-mediated type I hypersensitivity and its immunological value // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 1024–1040. doi: 10.1111/all.14570
29. Duarte J., Deshpande P., Guiyedi V., et al. Total and functional parasite specific IgE responses in *Plasmodium falciparum*-infected patients exhibiting different clinical status // *Malar J*. 2007. Vol. 6. P. 1. doi: 10.1186/1475-2875-6-1
30. Mossalayi M.D., Arock M., Mazier D., et al. The human immune response during cutaneous leishmaniasis: NO problem // *Parasitol Today*. 1999. Vol. 15, N 8. P. 342–345. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01477-5
31. Wright J.E., Werkman M., Dunn J.C., Anderson R.M. Current epidemiological evidence for predisposition to high or low intensity human helminth infection: a systematic review // *Parasit Vectors*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 65. doi: 10.1186/s13071-018-2656-4
32. Al Amin A.S., Wadhwa R. Helminthiasis. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
33. Capron A., Dessaint J.P., Haque A., Capron M. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against parasites // *Prog Allergy*. 1982. Vol. 31. P. 234–267.
34. Finkelman F.D., Shea-Donohue T., Morris S.C., et al. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites // *Immunol Rev*. 2004. Vol. 201. P. 139–155. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00192.x
35. Capron A., Dessaint J.P. Effector and regulatory mechanisms in immunity to schistosomes: a heuristic view // *Annu Rev Immunol*. 1985. Vol. 3. P. 455–476. doi: 10.1146/annurev.iy.03.040185.002323
36. Vignali D.A., Bickle Q.D., Taylor M.G. Immunity to *Schistosoma mansoni* in vivo: contradiction or clarification? // *Immunol Today*. 1989. Vol. 10, N 12. P. 410–416. doi: 10.1016/0167-5699(89)90038-8
37. Capron M., Spiegelberg H.L., Prin L., et al. Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils // *J Immunol*. 1984. Vol. 132, N 1. P. 462–468.
38. Auriault C., Damonville M., Verwaerde C., et al. Rat IgE directed against schistosomula-released products is cytotoxic for *Schistosoma mansoni* schistosomula in vitro // *Eur J Immunol*. 1984. Vol. 14, N 2. P. 132–138. doi: 10.1002/eji.1830140206
39. Hagan P., Blumenthal U.J., Dunn D., et al. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium* // *Nature*. 1991. Vol. 349, N 6306. P. 243–245. doi: 10.1038/349243a0
40. Rihet P., Demeure C.E., Bourgois A., et al. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels // *Eur J Immunol*. 1991. Vol. 21, N 11. P. 2679–2686. doi: 10.1002/eji.1830211106
41. Dunne D.W., Butterworth A.E., Fulford A.J., et al. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection // *Eur J Immunol*. 1992. Vol. 22, N 6. P. 1483–1494. doi: 10.1002/eji.1830220622
42. Spencer L.A., Porte P., Zetoff C., Rajan T.V. Mice genetically deficient in immunoglobulin E are more permissive hosts than wild-type mice to a primary, but not secondary, infection with the filarial nematode *Brugia malayi* // *Infect Immun*. 2003. Vol. 71, N 5. P. 2462–2467. doi: 10.1128/IAI.71.5.2462-2467.2003
43. Gurish M.F., Bryce P.J., Tao H., et al. IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis* // *J Immunol*. 2004. Vol. 172, N 2. P. 1139–1145. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1139
44. Schwartz C., Turqueti-Neves A., Hartmann S., et al. Basophil-mediated protection against gastrointestinal helminths requires IgE-induced cytokine secretion // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. Vol. 111, N 48. P. E5169–5177. doi: 10.1073/pnas.1412663111
45. Cruz A.A., Lima F., Sarinho E., et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection // *Clin Exp Allergy*. 2007. Vol. 37, N 2. P. 197–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x
46. Pelaia C., Calabrese C., Terracciano R., et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness // *Ther Adv Respir Dis*. 2018. Vol. 12. P. 1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192
47. Matsumoto M., Sasaki Y., Yasuda K., et al. IgG and IgE collaboratively accelerate expulsion of *Strongyloides venezuelensis* in a primary infection // *Infect Immun*. 2013. Vol. 81, N 7. P. 2518–2527. doi: 10.1128/IAI.00285-13
48. Watanabe N., Katakura K., Kobayashi A., et al. Protective immunity and eosinophilia in IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis* // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988. Vol. 85, N 12. P. 4460–4462. doi: 10.1073/pnas.85.12.4460
49. Watanabe N. Impaired protection against *Trichinella spiralis* in mice with high levels of IgE // *Parasitol Int*. 2014. Vol. 63, N 2. P. 332–336. doi: 10.1016/j.parint.2013.12.004
50. Pritchard D.I. Immunity to helminths: is too much IgE parasite--rather than host-protective? // *Parasite Immunol*. 1993. Vol. 15, N 1. P. 5–9. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00566.x
51. Pritchard D.I., Hewitt C., Moqbel R. The relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths // *Parasitology*. 1997. Vol. 115, Suppl. C. S33–44. doi: 10.1017/s0031182097001996
52. Amiri P., Haak-Frendscho M., Robbins K., et al. Anti-immunoglobulin E treatment decreases worm burden and egg production in *Schistosoma mansoni*-infected normal and interferon gamma knockout mice // *J Exp Med*. 1994. Vol. 180, N 1. P. 43–51. doi: 10.1084/jem.180.1.43
53. King C.L., Xianli J., Malhotra I., et al. Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with *Schistosoma mansoni* // *J Immunol*. 1997. Vol. 158, N 1. P. 294–300.
54. Jankovic D., Kullberg M.C., Dombrowicz D., et al. Fc epsilonRI-deficient mice infected with *Schistosoma mansoni* mount normal Th2-type responses while displaying enhanced liver pathology // *J Immunol*. 1997. Vol. 159, N 4. P. 1868–1875.

55. Martin R.K., Damle S.R., Valentine Y.A., et al. B1 Cell IgE impedes mast cell-mediated enhancement of parasite expulsion through B2 IgE blockade // *Cell Rep.* 2018. Vol. 22, N 7. P. 1824–1834. doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.048
56. Griffin D.O., Holodick N.E., Rothstein T.L. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70- // *J Exp Med.* 2011. Vol. 208, N 1. P. 67–80. doi: 10.1084/jem.20101499
57. Pennock J.L., Grecnis R.K. The mast cell and gut nematodes: damage and defence // *Chem Immunol Allergy.* 2006. Vol. 90. P. 128–140. doi: 10.1159/000088885.
58. Abe T., Sugaya H., Ishida K., et al. Intestinal protection against *Strongyloides ratti* and mastocytosis induced by administration of interleukin-3 in mice // *Immunology.* 1993. Vol. 80, N 1. P. 116–121.
59. Sasaki Y., Yoshimoto T., Maruyama H., et al. IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity // *J Exp Med.* 2005. Vol. 202, N 5. P. 607–616. doi: 10.1084/jem.20042202
60. Grecnis R.K., Else K.J., Huntley J.F., Nishikawa S.I. The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode *Trichinella spiralis* in mice // *Parasite Immunol.* 1993. Vol. 15, N 1. P. 55–59. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00572.x
61. Donaldson L.E., Schmitt E., Huntley J.F., et al. A critical role for stem cell factor and c-kit in host protective immunity to an intestinal helminth // *Int Immunol.* 1996. Vol. 8, N 4. P. 559–67. doi: 10.1093/intimm/8.4.559
62. Lantz C.S., Boesiger J., Song C.H., et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature* // 1998. Vol. 392, N 6671. P. 90–93. doi: 10.1038/32190
63. Koyama K., Ito Y. Mucosal mast cell responses are not required for protection against infection with the murine nematode parasite *Trichuris muris* // *Parasite Immunol.* 2000. Vol. 22, N 1. P. 13–20. doi: 10.1046/j.1365-3024.2000.00270.x
64. Knight P.A., Wright S.H., Lawrence C.E., et al. Delayed expulsion of the nematode *Trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1 // *J Exp Med.* 2000. Vol. 192, N 12. P. 1849–1856. doi: 10.1084/jem.192.12.1849
65. McKean P.G., Pritchard D.I. The action of a mast cell protease on the cuticular collagens of *Necator americanus* // *Parasite Immunol.* 1989. Vol. 11, N 3. P. 293–297. doi: 10.1111/j.1365-3024.1989.tb00667.x
66. Marzio L., Blennerhassett P., Vermillion D., et al. Distribution of mast cells in intestinal muscle of nematode-sensitized rats // *Am J Physiol.* 1992. Vol. 262, N 3, Pt 1. P. G477–482. doi: 10.1152/ajpgi.1992.262.3.G477
67. Madden K.B., Whitman L., Sullivan C., et al. Role of STAT6 and mast cells in IL-4- and IL-13-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function // *J Immunol.* 2002. Vol. 169, N 8. P. 4417–4422. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4417
68. McDermott J.R., Bartram R.E., Knight P.A., et al. Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003. Vol. 100, N 13. P. 7761–7766. doi: 10.1073/pnas.1231488100
69. Maruyama H., Yabu Y., Yoshida A., et al. A role of mast cell glycosaminoglycans for the immunological expulsion of intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis* // *J Immunol.* 2000. Vol. 164, N 7. P. 3749–3754. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3749
70. Ohnmacht C., Voehringer D. Basophils protect against reinfection with hookworms independently of mast cells and memory Th2 cells // *J Immunol.* 2010. Vol. 184, N 1. P. 344–350. doi: 10.4049/jimmunol.0901841
71. Ohnmacht C., Schwartz C., Panzer M., et al. Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths // *Immunity.* 2010. Vol. 33, N 3. P. 364–374. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.011
72. Sullivan B.M., Liang H.E., Bando J.K., et al. Genetic analysis of basophil function in vivo // *Nat Immunol.* 2011. Vol. 12, N 6. P. 527–535. doi: 10.1038/ni.2036
73. Linnemann L.C., Reitz M., Feyerabend T.B., et al. Limited role of mast cells during infection with the parasitic nematode *Litomosoides sigmodontis* // *PLoS Negl Trop Dis.* 2020. Vol. 14, N 7. P. e0008534. doi: 10.1371/journal.pntd.0008534
74. Гуштин ИС. Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе // *Российский Аллергологический Журнал.* 2020. Т. 17, № 2. С. 5–17. doi: 10.36691/RJA1363
75. Behm C.A., Ovington K.S. The role of eosinophils in parasitic helminth infections: insights from genetically modified mice // *Parasitol Today.* 2000. Vol. 16, N 5. P. 202–209. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01620-8
76. Butterworth A.E. Cell-mediated damage to helminths // *Adv Parasitol.* 1984. Vol. 23. P. 143–235. doi: 10.1016/s0065-308x(08)60287-0
77. Hagan P., Wilkins H.A., Blumenthal U.J., et al. Eosinophilia and resistance to *Schistosoma haematobium* in man // *Parasite Immunol.* 1985. Vol. 7, N 6. P. 625–632. doi: 10.1111/j.1365-3024.1985.tb00106.x
78. Sturrock R.F., Kimani R., Cottrell B.J., et al. Observations on possible immunity to reinfection among Kenyan schoolchildren after treatment for *Schistosoma mansoni* // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983. Vol. 77, N 3. P. 363–371. doi: 10.1016/0035-9203(83)90166-9
79. Butterworth A.E. The eosinophil and its role in immunity to helminth infection // *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977. Vol. 77. P. 127–168. doi: 10.1007/978-3-642-66740-4_5
80. Motran C.C., Silvano L., Chiapello L.S., et al. Helminth infections: recognition and modulation of the immune response by innate immune cells // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 664. doi: 10.3389/fimmu.2018.00664
81. Sasaki O., Sugaya H., Ishida K., Yoshimura K. Ablation of eosinophils with anti-IL-5 antibody enhances the survival of intracranial worms of *Angiostrongylus cantonensis* in the mouse // *Parasite Immunol.* 1993. Vol. 15, N 6. P. 349–354. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00619.x
82. Ehrens A., Rüdiger N., Heepmann L., et al. Eosinophils and neutrophils eliminate migrating *strongyloides ratti* larvae at the site of infection in the context of extracellular DNA trap formation // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 715766. doi: 10.3389/fimmu.2021.715766
83. Turner J.D., Pionnier N., Furlong-Silva J., et al. Interleukin-4 activated macrophages mediate immunity to filarial helminth infection by sustaining CCR3-dependent eosinophilia // *PLoS Pathog.* 2018. Vol. 14, N 3. P. e1006949. doi: 10.1371/journal.ppat.1006949
84. Frohberger S.J., Ajendra J., Surendar J., et al. Susceptibility to *L. sigmodontis* infection is highest in animals lacking IL-4R/IL-5 compared to single knockouts of IL-4R, IL-5 or eosinophils // *Parasit Vectors.* 2019. Vol. 12, N 1. P. 248. doi: 10.1186/s13071-019-3502-z
85. Eriksson J., Reimert C.M., Kabatereine N.B., et al. The 434(G>C) polymorphism within the coding sequence of Eosinophil Cationic Protein (ECP) correlates with the natural course of *Schistosoma*

- mansoni infection // *Int J Parasitol.* 2007. Vol. 37, N 12. P. 1359–1366. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.04.001
- 86.** Swartz J.M., Dyer K.D., Cheever A.W., et al. Schistosoma mansoni infection in eosinophil lineage-ablated mice // *Blood.* 2006. Vol. 108, N 7. P. 2420–2427. doi: 10.1182/blood-2006-04-015933
- 87.** Sher A., Coffman R.L., Hieny S., Cheever A.W. Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity against Schistosoma mansoni in the mouse // *J Immunol.* 1990. Vol. 145, N 11. P. 3911–3916.
- 88.** Fabre V., Beiting D.P., Bliss S.K., et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection // *J Immunol.* 2009. Vol. 182, N 3. P. 1577–1583. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1577
- 89.** Klion A.D., Nutman T.B. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113, N 1. P. 30–37. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.050
- 90.** Kanda A., Yasutaka Y., Van Bui D., et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? // *Biol Pharm Bull.* 2020. Vol. 43, N 1. P. 20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
- 91.** Mpairwe H., Amoah A.S. Parasites and allergy: Observations from Africa // *Parasite Immunol.* 2019. Vol. 41, N 6. P. e12589. doi: 10.1111/pim.12589
- 92.** Fitzsimmons C.M., Falcone F.H., Dunne D.W. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity // *Front Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061
- 93.** Grecnis R.K., Humphreys N.E., Bancroft A.J. Immunity to gastrointestinal nematodes: mechanisms and myths // *Immunol Rev.* 2014. Vol. 260, N 1. P. 183–205. doi: 10.1111/imr.12188
- 94.** Anthony R.M., Rutitzky L.I., Urban J.F., et al. Protective immune mechanisms in helminth infection // *Nat Rev Immunol.* 2007. Vol. 7, N 12. P. 975–987. doi: 10.1038/nri2199
- 95.** Зеля О.П., Кукина И.В. Бабезиоз человека // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020. Т. 15, № 3. С. 449–455. doi: 10.14300/mnnc.2020.15107
- 96.** Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Пантюхов В.Б., Борисевич С.В. Острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом: заболевание, вызываемое новым флебовирусом // *Вопросы вирусологии.* 2017. Т. 62, № 2. С. 60–65. doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-2-60-65
- 97.** Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Онухова М.П., и др. Некоторые эпидемиологические аспекты инфекций, передающихся иксодовыми клещами, на территории мегаполиса // *Архивъ внутренней медицины.* 2017. Т. 7, № 6. С. 423–432. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-423-432
- 98.** Keshavarz B., Erickson L.D., Platts-Mills T.A., Wilson J.M. Lessons in innate and allergic immunity from dust mite feces and tick bites // *Front Allergy.* 2021. Vol. 2. P. 692643. doi: 10.3389/falgy.2021
- 99.** Commins S.P. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients // *Expert Rev Clin Immunol.* 2020. Vol. 16, N 7. P. 667–677. doi: 10.1080/1744666X.2020.1782745
- 100.** Trager W. Acquired immunity to ticks // *J Parasitol.* 1939. Vol. 25, N 1. P. 57–81.
- 101.** Wikel S.K. Host immunity to ticks // *Annu Rev Entomol.* 1996. Vol. 41. P. 1–22. doi: 10.1146/annurev.en.41.010196.000245
- 102.** Allen J.R. Immunology of interactions between ticks and laboratory animals // *Exp Appl Acarol.* 1989. Vol. 7, N 1. P. 5–13. doi: 10.1007/BF01200448
- 103.** Wikel S.K. Tick modulation of host immunity: an important factor in pathogen transmission // *Int J Parasitol.* 1999. Vol. 29, N 6. P. 851–859. doi: 10.1016/s0020-7519(99)00042-9
- 104.** Kazimírová M., Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission // *Front Cell Infect Microbiol.* 2013. Vol. 3. P. 43. doi: 10.3389/fcimb.2013.00043
- 105.** Burke G., Wikel S.K., Spielman A., et al.; Tick-borne Infection Study Group. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk // *Emerg Infect Dis.* 2005. Vol. 11, N 1. P. 36–41. doi: 10.3201/eid1101.040303
- 106.** Wikel S.K., Allen J.R. Acquired resistance to ticks. I. Passive transfer of resistance // *Immunology.* 1976. Vol. 30, N 3. P. 311–316.
- 107.** Brown S.J., Askenase P.W. Amblyomma americanum: requirement for host Fc receptors in antibody-mediated acquired immune resistance to ticks // *Exp Parasitol.* 1985. Vol. 59, N 2. P. 248–256. doi: 10.1016/0014-4894(85)90079-7
- 108.** Askenase P.W., Bagnall B.G., Worms M.J. Cutaneous basophil-associated resistance to ectoparasites (ticks). I. Transfer with immune serum or immune cells // *Immunology.* 1982. Vol. 45, N 3. P. 501–511.
- 109.** Matsuda H., Watanabe N., Kiso Y., et al. Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval Haemaphysalis longicornis ticks in mice // *J Immunol.* 1990. Vol. 144, N 1. P. 259–262.
- 110.** Wada T., Ishiwata K., Koseki H., et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks // *J Clin Invest.* 2010. Vol. 120, N 8. P. 2867–2875. doi: 10.1172/JCI42680
- 111.** Allen J.R. Tick resistance: basophils in skin reactions of resistant guinea pigs // *Int J Parasitol.* 1973. Vol. 3, N 2. P. 195–200. doi: 10.1016/0020-7519(73)90024-6
- 112.** Brown S.J., Askenase P.W. Cutaneous basophil responses and immune resistance of guinea pigs to ticks: passive transfer with peritoneal exudate cells or serum // *J Immunol.* 1981. Vol. 127, N 5. P. 2163–2167.
- 113.** Kimura R., Sugita K., Ito A., et al. Basophils are recruited and localized at the site of tick bites in humans // *J Cutan Pathol.* 2017. Vol. 44, N 12. P. 1091–1093. doi: 10.1111/cup.13045
- 114.** Brown S.J., Galli S.J., Gleich G.J., Askenase P.W. Ablation of immunity to Amblyomma americanum by anti-basophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs // *J Immunol.* 1982. Vol. 129, N 2. P. 790–796.
- 115.** Matsuda H., Fukui K., Kiso Y., Kitamura Y. Inability of genetically mast cell-deficient W/W^v mice to acquire resistance against larval Haemaphysalis longicornis ticks // *J Parasitol.* 1985. Vol. 71, N 4. P. 444–448.
- 116.** Matsuda H., Nakano T., Kiso Y., Kitamura Y. Normalization of anti-tick response of mast cell-deficient W/W^v mice by intracutaneous injection of cultured mast cells // *J Parasitol.* 1987. Vol. 73, N 1. P. 155–160.
- 117.** Den Hollander N., Allen J.R. Dermacentor variabilis: resistance to ticks acquired by mast cell-deficient and other strains of mice // *Exp Parasitol.* 1985. Vol. 59, N 2. P. 169–179. doi: 10.1016/0014-4894(85)90069-4
- 118.** Steeves E.B., Allen J.R. Tick resistance in mast cell-deficient mice: histological studies // *Int J Parasitol.* 1991. Vol. 21, N 2. P. 265–268. doi: 10.1016/0020-7519(91)90020-8
- 119.** Karasuyama H., Miyake K., Yoshikawa S., et al. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? // *Int Immunol.* 2018. Vol. 30, N 9. P. 391–396. doi: 10.1093/intimm/dxy026

120. Kojima T., Obata K., Mukai K., et al. Mast cells and basophils are selectively activated in vitro and in vivo through CD200R3 in an IgE-independent manner // *J Immunol*. 2007. Vol. 179, N 10. P. 7093–7100. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.7093
121. Wikel S.K. Histamine content of tick attachment sites and the effects of H1 and H2 histamine antagonists on the expression of resistance // *Ann Trop Med Parasitol*. 1982. Vol. 76, N 2. P. 179–185. doi: 10.1080/00034983.1982.11687525
122. Kemp D.H., Bourne A. *Boophilus microplus*: the effect of histamine on the attachment of cattle-tick larvae--studies in vivo and in vitro // *Parasitology*. 1980. Vol. 80, N 3. P. 487–496. doi: 10.1017/s0031182000000950
123. Brossard M. Rabbits infested with adult *Ixodes ricinus* L.: effects of mepyramine on acquired resistance // *Experientia*. 1982. Vol. 38, N 6. P. 702–704. doi: 10.1007/BF01964106
124. Tabakawa Y., Ohta T., Yoshikawa S., et al. Histamine released from skin-infiltrating basophils but not mast cells is crucial for acquired tick resistance in mice // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1540. doi: 10.3389/fimmu.2018.01540
125. McCraw A.J., Chauhan J., Bax H.J., et al. Insights from IgE immune surveillance in allergy and cancer for anti-tumour ige treatments // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 17. P. 4460. doi: 10.3390/cancers13174460
126. Ure D.M. Negative association between allergy and cancer // *Scott Med J*. 1969. Vol. 14, N 2. P. 51–54. doi: 10.1177/003693306901400203
127. Allegra J., Lipton A., Harvey H., et al. Decreased prevalence of immediate hypersensitivity (atopy) in a cancer population // *Cancer Res*. 1976. Vol. 36, N 9, pt. 1. P. 3225–3226.
128. Augustin R., Chandradasa K.D. IgE levels and allergic skin reactions in cancer and non-cancer patients // *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1971. Vol. 41, N 1. P. 141–143. doi: 10.1159/000230505
129. McCormick D.P., Ammann A.J., Ishizaka K., et al. A study of allergy in patients with malignant lymphoma and chronic lymphocytic leukemia // *Cancer*. 1971. Vol. 27, N 1. P. 93–99. doi: 10.1002/1097-0142(197101)27:1<93::aid-cnrc2820270114>3.0.co;2-0
130. Wang H., Diepgen T.L. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies // *Allergy*. 2005. Vol. 60, N 9. P. 1098–1111. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00813.x
131. Turner M.C. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer // *Cancer Immunol Immunother*. 2012. Vol. 61, N 9. P. 1493–1510. doi: 10.1007/s00262-011-1180-6
132. Josephs D.H., Spicer J.F., Corrigan C.J., et al. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer // *Clin Exp Allergy*. 2013. Vol. 43, N 10. P. 1110–1123. doi: 10.1111/cea.12178
133. Hayes M.D., Ward S., Crawford G., et al. Inflammation-induced IgE promotes epithelial hyperplasia and tumour growth // *Elife*. 2020. Vol. 9. P. e51862. doi: 10.7554/eLife.51862
134. Karim A.F., Westenberg L.E., Eurelings L.E., et al. The association between allergic diseases and cancer: a systematic review of the literature // *Neth J Med*. 2019. Vol. 77, N 2. P. 42–66.
135. Wang L., Bierbrier R., Drucker A.M., Chan A.W. Noncutaneous and cutaneous cancer risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol*. 2020. Vol. 156, N 2. P. 158–171. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3786
136. Hemminki K., Försti A., Fallah M., et al. Risk of cancer in patients with medically diagnosed hay fever or allergic rhinitis // *Int J Cancer*. 2014. Vol. 135, N 10. P. 2397–2403. doi: 10.1002/ijc.28873
137. Kozłowska R., Bożek A., Jarząb J. Association between cancer and allergies // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. Vol. 12. P. 39. doi: 10.1186/s13223-016-0147-8
138. Rosenberger A., Bickeböller H., McCormack V., et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium // *Carcinogenesis*. 2012. Vol. 33, N 3. P. 587–597. doi: 10.1093/carcin/bgr307
139. Rittmeyer D., Lorentz A. Relationship between allergy and cancer: an overview // *Int Arch Allergy Immunol*. 2012. Vol. 159, N 3. P. 216–225. doi: 10.1159/000338994
140. Ji J., Shu X., Li X., et al. Cancer risk in hospitalised asthma patients // *Br J Cancer*. 2009. Vol. 100, N 5. P. 829–833. doi: 10.1038/sj.bjc.6604890
141. Arana A., Wentworth C.E., Fernández-Vidaurre C., et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 163, N 5. P. 1036–1043. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09887.x
142. Talbot-Smith A., Fritschi L., Divitini M.L., et al. Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busseton cohort // *Am J Epidemiol*. 2003. Vol. 157, N 7. P. 606–612. doi: 10.1093/aje/kwg020
143. Gandini S., Stanganelli I., Palli D., et al. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis // *J Dermatol Sci*. 2016. Vol. 84, N 2. P. 137–143. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.009
144. Jensen A.O., Svaerke C., Körmendiné Farkas D., et al. Atopic dermatitis and risk of skin cancer: a Danish nationwide cohort study (1977–2006) // *Am J Clin Dermatol*. 2012. Vol. 13, N 1. P. 29–36. doi: 10.2165/11593280-000000000-00000
145. Hwang C.Y., Chen Y.J., Lin M.W., et al. Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan // *Int J Cancer*. 2012. Vol. 130, N 5. P. 1160–1167. doi: 10.1002/ijc.26105
146. Wiemels J.L., Wiencke J.K., Li Z., et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to IgE: a nested case-control study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011. Vol. 20, N 11. P. 2377–2383. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0668
147. Cheng J., Zens M.S., Duell E., et al. History of allergy and atopic dermatitis in relation to squamous cell and Basal cell carcinoma of the skin // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015. Vol. 24, N 4. P. 749–754. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1243
148. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H., et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival // *Oncoimmunology*. 2016. Vol. 5, N 6. P. e1154250. doi: 10.1080/2162402X.2016.1154250
149. Halling-Overgaard A.S., Ravnborg N., Silverberg J.I., et al. Atopic dermatitis and cancer in solid organs: a systematic review and meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, N 2. P. e81–e82. doi: 10.1111/jdv.15230
150. Merrill R.M., Isakson R.T., Beck R.E. The association between allergies and cancer: what is currently known? // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007. Vol. 99, N 2. P. 102–116; quiz 117–9, 150. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60632-1
151. Bosetti C., Talamini R., Franceschi S., et al. Allergy and the risk of selected digestive and laryngeal neoplasms // *Eur J Cancer Prev*. 2004. Vol. 13, N 3. P. 173–176. doi: 10.1097/01.cej.0000130016.85687.cf
152. Fereidouni M., Ferns G.A., Bahrami A. Current status and perspectives regarding the association between allergic disorders and cancer // *IUBMB Life*. 2020. Vol. 72, N 7. P. 1322–1339. doi: 10.1002/iub.2285

- 153.** Vesterinen E., Pukkala E., Timonen T., Aromaa A. Cancer incidence among 78,000 asthmatic patients // *Int J Epidemiol.* 1993. Vol. 22, N 6. P. 976–982. doi: 10.1093/ije/22.6.976
- 154.** Amirian E.S., Marquez-Do D., Bondy M.L., Scheurer M.E. Antihistamine use and immunoglobulin E levels in glioma risk and prognosis // *Cancer Epidemiol.* 2013. Vol. 37, N 6. P. 908–912. doi: 10.1016/j.canep.2013.08.004
- 155.** McCarthy B.J., Rankin K., Il'yasova D., et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011. Vol. 20, N 2. P. 370–378. doi: 10.1158/1055-9965
- 156.** Linos E., Raine T., Alonso A., Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, N 20. P. 1544–1550. doi: 10.1093/jnci/djm170
- 157.** Fritz I., Wagner P., Olsson H. Improved survival in several cancers with use of H₁-antihistamines desloratadine and loratadine // *Transl Oncol.* 2021. Vol. 14, N 4. P. 101029. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101029
- 158.** Van Hemelrijck M., Garmo H., Binda E., et al. Immunoglobulin E and cancer: a meta-analysis and a large Swedish cohort study // *Cancer Causes Control.* 2010. Vol. 21, N 10. P. 1657–1667. doi: 10.1007/s10552-010-9594-6
- 159.** Calboli F.C., Cox D.G., Buring J.E., et al. Prediagnostic plasma IgE levels and risk of adult glioma in four prospective cohort studies // *J Natl Cancer Inst.* 2011. Vol. 103, N 21. P. 1588–1595. doi: 10.1093/jnci/djr361
- 160.** Wiemels J.L., Wiencke J.K., Patoka J., et al. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, N 22. P. 8468–8473. doi: 10.1158/0008-5472
- 161.** Nieters A., Łuczynska A., Becker S., et al. Prediagnostic immunoglobulin E levels and risk of chronic lymphocytic leukemia, other lymphomas and multiple myeloma—results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Carcinogenesis.* 2014. Vol. 35, N 12. P. 2716–2722. doi: 10.1093/carcin/bgu188
- 162.** Ferastraoar D., Bax H.J., Bergmann C., et al. AllergoOncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer—a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) // *Clin Transl Allergy.* 2020. Vol. 10. P. 32. doi: 10.1186/s13601-020-00335-w
- 163.** Jensen-Jarolim E., Achatz G., Turner M.C., et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer // *Allergy.* 2008. Vol. 63, N 10. P. 1255–1266. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01768.x
- 164.** Singer J., Achatz-Straussberger G., Bentley-Lukschal A., et al. AllergoOncology: High innate IgE levels are decisive for the survival of cancer-bearing mice // *World Allergy Organ J.* 2019. Vol. 12, N 7. P. 100044. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100044
- 165.** Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A., et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells // *Clin Exp Immunol.* 2008. Vol. 153, N 3. P. 401–409. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x
- 166.** Daniels T.R., Leuchter R.K., Quintero R., et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells // *Cancer Immunol Immunother.* 2012. Vol. 61, N 7. P. 991–1003. doi: 10.1007/s00262-011-1150-z
- 167.** Karagiannis P., Singer J., Hunt J., et al. Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/neu-positive tumour cells // *Cancer Immunol Immunother.* 2009. Vol. 58, N 6. P. 915–930. doi: 10.1007/s00262-008-0607-1
- 168.** Spillner E., Plum M., Blank S., et al. Recombinant IgE antibody engineering to target EGFR // *Cancer Immunol Immunother.* 2012. Vol. 61, N 9. P. 1565–1573. doi: 10.1007/s00262-012-1287-4
- 169.** Chauhan J., McCraw A.J., Nakamura M., et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety // *Antibodies (Basel).* 2020. Vol. 9, N 4. P. 55. doi: 10.3390/antib9040055
- 170.** Busse W., Buhl R., Fernandez Vidaurre C., et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 129, N 4. P. 983–989.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.033
- 171.** Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J., et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 134, N 3. P. 560–567.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.007
- 172.** Johnston A., Smith C., Zheng C., et al. Influence of prolonged treatment with omalizumab on the development of solid epithelial cancer in patients with atopic asthma and chronic idiopathic urticaria: A systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy.* 2019. Vol. 49, N 10. P. 1291–1305. doi: 10.1111/cea.13457
- 173.** Mota D., Rama T.A., Severo M., Moreira A. Potential cancer risk with omalizumab? A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 10. P. 3209–3211. doi: 10.1111/all.15008
- 174.** Schiavoni G., Gabriele L., Mattei F. The tumor microenvironment: a pitch for multiple players // *Front Oncol.* 2013. Vol. 3. P. 90. doi: 10.3389/fonc.2013.00090
- 175.** Lyons D.O., Pullen N.A. Beyond IgE: Alternative Mast Cell Activation Across Different Disease States // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 4. P. 1498. doi: 10.3390/ijms21041498
- 176.** Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment // *Cancer Cell.* 2012. Vol. 21, N 3. P. 309–322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022. PMID: 22439926
- 177.** Rajput A.B., Turbin D.A., Cheang M.C., et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases // *Breast Cancer Res Treat.* 2008. Vol. 107, N 2. P. 249–257. doi: 10.1007/s10549-007-9546-3
- 178.** Benyon R.C., Bissonnette E.Y., Befus A.D. Tumor necrosis factor-alpha dependent cytotoxicity of human skin mast cells is enhanced by anti-IgE antibodies // *J Immunol.* 1991. Vol. 147, N 7. P. 2253–2258.
- 179.** Dimitriadou V., Koutsilieris M. Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? // *Anticancer Res.* 1997. Vol. 17, N 3A. P. 1541–1549.
- 180.** Mehdawi L., Osman J., Topi G., Sjölander A. High tumor mast cell density is associated with longer survival of colon cancer patients // *Acta Oncol.* 2016. Vol. 55, N 12. P. 1434–1442. doi: 10.1080/0284186X.2016.1198493
- 181.** Johansson A., Rudolfsson S., Hammarsten P., et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy // *Am J Pathol.* 2010. Vol. 177, N 2. P. 1031–1041. doi: 10.2353/ajpath.2010.100070
- 182.** Siiskonen H., Poukka M., Bykachev A., et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma // *Melanoma Res.* 2015. Vol. 25, N 6. P. 479–485. doi: 10.1097/CMR.000000000000192

- 183.** Pittoni P., Tripodo C., Piconese S., et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71, N 18. P. 5987–5997. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1637
- 184.** Pittoni P., Colombo M.P. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer // *Cancer Res.* 2012. Vol. 72, N 4. P. 831–835. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3110
- 185.** Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M., et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance // *Hum Pathol.* 2010. Vol. 41, N 5. P. 697–705. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.029
- 186.** Grimbaldston M.A., Pearce A.L., Robertson B.O., et al. Association between melanoma and dermal mast cell prevalence in sun-unexposed skin // *Br J Dermatol.* 2004. Vol. 150, N 5. P. 895–903. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05966.x
- 187.** Grujic M., Paivandy A., Gustafson A.M., et al. The combined action of mast cell chymase, tryptase and carboxypeptidase A3 protects against melanoma colonization of the lung // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, N 15. P. 25066–25079. doi: 10.18632/oncotarget.15339
- 188.** Caruso R.A., Fedele F., Zuccalà V., et al. Mast cell and eosinophil interaction in gastric carcinomas: ultrastructural observations // *Anticancer Res.* 2007. Vol. 27, N 1A. P. 391–394.
- 189.** Da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell // *J Histochem Cytochem.* 2014. Vol. 62, N 10. P. 698–738. doi: 10.1369/0022155414545334
- 190.** Dyduch G., Kaczmarczyk K., Okoń K. Mast cells and cancer: enemies or allies? // *Pol J Pathol.* 2012. Vol. 63, N 1. P. 1–7.
- 191.** Poncin A., Onesti C.E., Josse C., et al. Immunity and Breast Cancer: Focus on Eosinophils // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, N 9. P. 1087. doi: 10.3390/biomedicines9091087
- 192.** Mattei F., Andreone S., Marone G., et al. Eosinophils in the tumor microenvironment // *Adv Exp Med Biol.* 2020. Vol. 1273. P. 1–28. doi: 10.1007/978-3-030-49270-0_1
- 193.** Caruso R.A., Branca G., Fedele F., et al. Eosinophil-Specific granules in tumor cell cytoplasm: unusual ultrastructural findings in a case of diffuse-type gastric carcinoma // *Ultrastruct Pathol.* 2015. Vol. 39, N 4. P. 226–230. doi: 10.3109/01913123.2014.991886
- 194.** Grisaru-Tal S., Itan M., Klion A.D., Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment // *Nat Rev Cancer.* 2020. Vol. 20, N 10. P. 594–607. doi: 10.1038/s41568-020-0283-9
- 195.** Kanda A., Yasutaka Y., Van Bui D., et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? // *Biol Pharm Bull.* 2020. Vol. 43, N 1. P. 20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
- 196.** Iwasaki K., Torisu M., Fujimura T. Malignant tumor and eosinophils. I. Prognostic significance in gastric cancer // *Cancer.* 1986. Vol. 58, N 6. P. 1321–1327. doi: 10.1002/1097-0142(19860915)58:6<1321::aid-cnrcr2820580623>3.0.co;2-o
- 197.** Jong E.C., Klebanoff S.J. Eosinophil-mediated mammalian tumor cell cytotoxicity: role of the peroxidase system // *J Immunol.* 1980. Vol. 124, N 4. P. 1949–1953.
- 198.** Reichman H., Itan M., Rozenberg P., et al. Activated eosinophils exert antitumor activities in colorectal cancer // *Cancer Immunol Res.* 2019. Vol. 7, N 3. P. 388–400. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0494
- 199.** Tanizaki J., Haratani K., Hayashi H., et al. peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab // *J Thorac Oncol.* 2018. Vol. 13, N 1. P. 97–105. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.030
- 200.** Dorta R.G., Landman G., Kowalski L.P., et al. Tumour-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas // *Histopathology.* 2002. Vol. 41, N 2. P. 152–157. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01437.x
- 201.** Da Silva J.M., Queiroz-Junior C.M., Batista A.C., et al. Eosinophil depletion protects mice from tongue squamous cell carcinoma induced by 4-nitroquinoline-1-oxide // *Histol Histopathol.* 2014. Vol. 29, N 3. P. 387–396. doi: 10.14670/HH-29.387
- 202.** Chouliaras K., Tokumaru Y., Asaoka M., et al. Prevalence and clinical relevance of tumor-associated tissue eosinophilia (TATE) in breast cancer // *Surgery.* 2021. Vol. 169, N 5. P. 1234–1239. doi: 10.1016/j.surg.2020.07.052
- 203.** Buder-Bakhaya K., Hassel J.C. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment—a review from the melanoma perspective and beyond // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1474. doi: 10.3389/fimmu.2018.01474
- 204.** Gebhardt C., Sevko A., Jiang H., et al. Myeloid cells and related chronic inflammatory factors as novel predictive markers in melanoma treatment with ipilimumab // *Clin Cancer Res.* 2015. Vol. 21, N 24. P. 5453–5439. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0676
- 205.** Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, N 12. P. 2908–2918. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412
- 206.** Weide B., Martens A., Hassel J.C., et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, N 22. P. 5487–5496. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0127
- 207.** Moreira A., Leisgang W., Schuler G., Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy // *Immunotherapy.* 2017. Vol. 9, N 2. P. 115–121. doi: 10.2217/imt-2016-0138
- 208.** Grisaru-Tal S., Dulberg S., Beck L., et al. Metastasis-Entrained eosinophils enhance lymphocyte-mediated antitumor immunity // *Cancer Res.* 2021. Vol. 81, N 21. P. 5555–5571. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0839
- 209.** Van Driel W.J., Hogendoorn P.C., Jansen F.W., et al. Tumor-associated eosinophilic infiltrate of cervical cancer is indicative for a less effective immune response // *Hum Pathol.* 1996. Vol. 27, N 9. P. 904–911. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90216-6
- 210.** Xie F., Liu L.B., Shang W.Q., et al. The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell // *Cancer Lett.* 2015. Vol. 364, N 2. P. 106–117. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.029
- 211.** Tan L.D., Schaeffer B., Alismail A. Parasitic (Helminthic) infection while on asthma biologic treatment: not everything is what it seems // *J Asthma Allergy.* 2019. Vol. 12. P. 415–420. doi: 10.2147/JAA.S223402
- 212.** Oda Y., Takahashi C., Harada S., et al. Discovery of anti-inflammatory physiological peptides that promote tissue repair by reinforcing epithelial barrier formation // *Sci Adv.* 2021. Vol. 7, N 47. P. eabj6895. doi: 10.1126/sciadv.abj6895

REFERENCES

1. Ado AD. General allergology (a guide for doctors). 2nd ed., revised and updated. Moscow: Medicine; 1978. 464 p. (In Russ).
2. Khaitov RM. Immunology: textbook. 4th ed., revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 520 p. (In Russ). doi: 10.33029/9704-6398-7-IMM-2021-1-520
3. Gushchin IS. On the elements of biological expediency of allergic reactivity. *Patholog Physiol Experiment Ther.* 1979;(4):3–11. (In Russ).
4. Gushchin IS. Evolutionary warning: allergy. *Patholog Physiol Experiment Ther.* 2014;58(1):57–67. (In Russ).
5. Gushchin IS. Allergy — late product of the immune system evolution. *Immunology.* 2019;40(2):43–57. (In Russ). doi: 10.24411/0206-4952-2019-12007
6. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Pharmarus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ).
7. Gushchin IS. Tissue barrier permeability to allergen — strategic problem of allergology. *Pulmonology.* 2006;(3):5–13. (In Russ).
8. Gushchin IS. Receptors of specialized pro-resolving mediators — a probable target of pharmacological restoration of homeostasis in allergic inflammation. *Immunology.* 2021;42(3):277–292. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292
9. Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(10):70. doi: 10.1007/s11882-016-0650-5
10. Karra L, Berent-Maoz B, Ben-Zimra M, Levi-Schaffer F. Are we ready to downregulate mast cells? *Curr Opin Immunol.* 2009;21(6):708–714. doi: 10.1016/j.coi.2009.09.010
11. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39(2):151–162. doi: 10.1016/j.it.2017.10.005
12. Schanin J, Gebremeskel S, Korver W, et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation and inhibits IgE-independent mast cell activation. *Mucosal Immunol.* 2021;14(2):366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
13. Kay AB, Bousquet J, Holt PG, Kaplan AP, ed. Allergy and Allergic Diseases, 2 Volume Set. 2nd ed. New York: Wiley-Blackwell; 2008. 2184 p.
14. Akdis CA, Agache I. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.
15. Galli SJ. The mast Cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol.* 2016;186(2):212–224. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.025
16. Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev.* 2011;242(1):128–143. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01024.x
17. Dudeck A, Köberle M, Goldmann O, et al. Mast cells as protectors of health. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4S):S4–S18. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.054
18. Mukai K, Tsai M, Starkl P, et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol.* 2016;38(5):581–603. doi: 10.1007/s00281-016-0565-1
19. Yoshikawa S, Miyake K, Kamiya A, Karasuyama H. The role of basophils in acquired protective immunity to tick infestation. *Parasite Immunol.* 2021;43(5):e12804. doi: 10.1111/pim.12804
20. Marshall JS, Portales-Cervantes L, Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4241. doi: 10.3390/ijms20174241
21. Lu F, Huang S. The roles of mast cells in parasitic protozoan infections. *Front Immunol.* 2017;8:363. doi: 10.3389/fimmu.2017.00363
22. Conti P, Caraffa A, Ronconi G, et al. Recent progress on pathophysiology, inflammation and defense mechanism of mast cells against invading microbes: inhibitory effect of IL-37. *Cent Eur J Immunol.* 2019;44(4):447–454. doi: 10.5114/ceji.2019.92807
23. Simon HU, Yousefi S, Germic N, et al. The cellular functions of eosinophils: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):11–23. doi: 10.1159/000504847
24. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179–209. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
25. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature.* 2012;484(7395):465–472. doi: 10.1038/nature11047
26. Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):247–261. doi: 10.1159/000500088
27. Chauhan J, McCraw AJ, Nakamura M, et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety. *Antibodies (Basel).* 2020;9(4):55. doi: 10.3390/antib9040055
28. Pritchard DI, Falcone FH, Mitchell PD. The evolution of IgE-mediated type I hypersensitivity and its immunological value. *Allergy.* 2021;76(4):1024–1040. doi: 10.1111/all.14570
29. Duarte J, Deshpande P, Guiyedi V, et al. Total and functional parasite specific IgE responses in Plasmodium falciparum-infected patients exhibiting different clinical status. *Malar J.* 2007;6:1. doi: 10.1186/1475-2875-6-1
30. Mossalayi MD, Arock M, Mazier D, et al. The human immune response during cutaneous leishmaniasis: NO problem. *Parasitol Today.* 1999;15(8):342–345. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01477-5
31. Wright JE, Werkman M, Dunn JC, Anderson RM. Current epidemiological evidence for predisposition to high or low intensity human helminth infection: a systematic review. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):65. doi: 10.1186/s13071-018-2656-4
32. Al Amin AS, Wadhwa R. Helminthiasis. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
33. Capron A, Dessaint JP, Haque A, Capron M. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against parasites. *Prog Allergy.* 1982;31:234–267.
34. Finkelman FD, Shea-Donohue T, Morris SC, et al. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites. *Immunol Rev.* 2004;201:139–155. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00192.x
35. Capron A, Dessaint JP. Effector and regulatory mechanisms in immunity to schistosomes: a heuristic view. *Annu Rev Immunol.* 1985;3:455–476. doi: 10.1146/annurev.iy.03.040185.002323
36. Vignali DA, Bickle QD, Taylor MG. Immunity to Schistosoma mansoni in vivo: contradiction or clarification? *Immunol Today.* 1989;10(12):410–416. doi: 10.1016/0167-5699(89)90038-8
37. Capron M, Spiegelberg HL, Prin L, et al. Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils. *J Immunol.* 1984;132(1):462–468.
38. Auriault C, Damonville M, Verwaerde C, et al. Rat IgE directed against schistosomula-released products is cytotoxic for Schistosoma mansoni schistosomula in vitro. *Eur J Immunol.* 1984;14(2):132–138. doi: 10.1002/eji.1830140206

39. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, et al. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*. 1991;349(6306):243–245. doi: 10.1038/349243a0
40. Rihet P, Demeure CE, Bourgois A, et al. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels. *Eur J Immunol*. 1991;21(11):2679–2686. doi: 10.1002/eji.1830211106
41. Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, et al. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection. *Eur J Immunol*. 1992;22(6):1483–1494. doi: 10.1002/eji.1830220622
42. Spencer LA, Porte P, Zetoff C, Rajan TV. Mice genetically deficient in immunoglobulin E are more permissive hosts than wild-type mice to a primary, but not secondary, infection with the filarial nematode *Brugia malayi*. *Infect Immun*. 2003;71(5):2462–2467. doi: 10.1128/IAI.71.5.2462-2467.2003
43. Gurish MF, Bryce PJ, Tao H, et al. IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis*. *J Immunol*. 2004;172(2):1139–1145. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1139
44. Schwartz C, Turqueti-Neves A, Hartmann S, et al. Basophil-mediated protection against gastrointestinal helminths requires IgE-induced cytokine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(48):E5169–5177. doi: 10.1073/pnas.1412663111
45. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x
46. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192
47. Matsumoto M, Sasaki Y, Yasuda K, et al. IgG and IgE collaboratively accelerate expulsion of *Strongyloides venezuelensis* in a primary infection. *Infect Immun*. 2013;81(7):2518–2527. doi: 10.1128/IAI.00285-13
48. Watanabe N, Katakura K, Kobayashi A, et al. Protective immunity and eosinophilia in IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis* // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(12):4460–4462. doi: 10.1073/pnas.85.12.4460
49. Watanabe N. Impaired protection against *Trichinella spiralis* in mice with high levels of IgE. *Parasitol Int*. 2014;63(2):332–336. doi: 10.1016/j.parint.2013.12.004
50. Pritchard DI. Immunity to helminths: is too much IgE parasite--rather than host-protective? *Parasite Immunol*. 1993;15(1):5–9. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00566.x
51. Pritchard DI, Hewitt C, Moqbel R. The relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths. *Parasitology*. 1997;115(Suppl):S33–44. doi: 10.1017/s0031182097001996
52. Amiri P, Haak-Frendscho M, Robbins K, et al. Anti-immunoglobulin E treatment decreases worm burden and egg production in *Schistosoma mansoni*-infected normal and interferon gamma knockout mice. *J Exp Med*. 1994;180(1):43–51. doi: 10.1084/jem.180.1.43
53. King CL, Xianli J, Malhotra I, et al. Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J Immunol*. 1997;158(1):294–300.
54. Jankovic D, Kullberg MC, Dombrowicz D, et al. Fc epsilonRI-deficient mice infected with *Schistosoma mansoni* mount normal Th2-type responses while displaying enhanced liver pathology. *J Immunol*. 1997;159(4):1868–1875.
55. Martin RK, Damle SR, Valentine YA, et al. B1 Cell IgE impedes mast cell-mediated enhancement of parasite expulsion through B2 IgE blockade. *Cell Rep*. 2018;22(7):1824–1834. doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.048
56. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J Exp Med*. 2011;208(1):67–80. doi: 10.1084/jem.20101499
57. Pennock JL, Grecis RK. The mast cell and gut nematodes: damage and defence. *Chem Immunol Allergy*. 2006;90:128–140. doi: 10.1159/000088885
58. Abe T, Sugaya H, Ishida K, et al. Intestinal protection against *Strongyloides ratti* and mastocytosis induced by administration of interleukin-3 in mice. *Immunology*. 1993;80(1):116–21.
59. Sasaki Y, Yoshimoto T, Maruyama H, et al. IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J Exp Med*. 2005;202(5):607–616. doi: 10.1084/jem.20042202
60. Grecis RK, Else KJ, Huntley JF, Nishikawa SI. The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode *Trichinella spiralis* in mice. *Parasite Immunol*. 1993;15(1):55–59. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00572.x
61. Donaldson LE, Schmitt E, Huntley JF, et al. A critical role for stem cell factor and c-kit in host protective immunity to an intestinal helminth. *Int Immunol*. 1996;8(4):559–567. doi: 10.1093/intimm/8.4.559
62. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature*. 1998;392(6671):90–93. doi: 10.1038/32190
63. Koyama K, Ito Y. Mucosal mast cell responses are not required for protection against infection with the murine nematode parasite *Trichuris muris*. *Parasite Immunol*. 2000;22(1):13–20. doi: 10.1046/j.1365-3024.2000.00270.x
64. Knight PA, Wright SH, Lawrence CE, et al. Delayed expulsion of the nematode *Trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1. *J Exp Med*. 2000;192(12):1849–1856. doi: 10.1084/jem.192.12.1849
65. McKean PG, Pritchard DI. The action of a mast cell protease on the cuticular collagens of *Necator americanus*. *Parasite Immunol*. 1989;11(3):293–297. doi: 10.1111/j.1365-3024.1989.tb00667.x
66. Marzio L, Blennerhassett P, Vermillion D, et al. Distribution of mast cells in intestinal muscle of nematode-sensitized rats. *Am J Physiol*. 1992;262(3 Pt 1):G477–482. doi: 10.1152/ajpgi.1992.262.3.G477
67. Madden KB, Whitman L, Sullivan C, et al. Role of STAT6 and mast cells in IL-4- and IL-13-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function. *J Immunol*. 2002;169(8):4417–4422. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4417
68. McDermott JR, Bartram RE, Knight PA, et al. Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(13):7761–7766. doi: 10.1073/pnas.1231488100
69. Maruyama H, Yabu Y, Yoshida A, et al. A role of mast cell glycosaminoglycans for the immunological expulsion of intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*. *J Immunol*. 2000;164(7): 3749–3754. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3749

- 70.** Ohnmacht C, Voehringer D. Basophils protect against reinfection with hookworms independently of mast cells and memory Th2 cells. *J Immunol.* 2010;184(1):344–350. doi: 10.4049/jimmunol.0901841
- 71.** Ohnmacht C, Schwartz C, Panzer M, et al. Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths. *Immunity.* 2010;33(3):364–374. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.011
- 72.** Sullivan BM, Liang HE, Bando JK, et al. Genetic analysis of basophil function in vivo. *Nat Immunol.* 2011;12(6):527–535. doi: 10.1038/ni.2036
- 73.** Linnemann LC, Reitz M, Feyerabend TB, et al. Limited role of mast cells during infection with the parasitic nematode *Litomosoides sigmodontis*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(7):e0008534. doi: 10.1371/journal.pntd.0008534
- 74.** Gushchin IS. Interactions of mast cells and eosinophils in allergic response. *Russ J Allergy.* 2020;17(2):5–17. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1363
- 75.** Behm CA, Ovington KS. The role of eosinophils in parasitic helminth infections: insights from genetically modified mice. *Parasitol Today.* 2000;16(5):202–209. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01620-8
- 76.** Butterworth AE. Cell-mediated damage to helminths. *Adv Parasitol.* 1984;23:143–235. doi: 10.1016/s0065-308x(08)60287-0
- 77.** Hagan P, Wilkins HA, Blumenthal UJ, et al. Eosinophilia and resistance to *Schistosoma haematobium* in man. *Parasite Immunol.* 1985;7(6):625–632. doi: 10.1111/j.1365-3024.1985.tb00106.x
- 78.** Sturrock RF, Kimani R, Cottrell BJ, et al. Observations on possible immunity to reinfection among Kenyan schoolchildren after treatment for *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(3):363–371. doi: 10.1016/0035-9203(83)90166-9
- 79.** Butterworth AE. The eosinophil and its role in immunity to helminth infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;77:127–168. doi: 10.1007/978-3-642-66740-4_5
- 80.** Motran CC, Silvane L, Chiapello LS, et al. Helminth infections: recognition and modulation of the immune response by innate immune cells. *Front Immunol.* 2018;9:664. doi: 10.3389/fimmu.2018.00664
- 81.** Sasaki O, Sugaya H, Ishida K, Yoshimura K. Ablation of eosinophils with anti-IL-5 antibody enhances the survival of intracranial worms of *Angiostrongylus cantonensis* in the mouse. *Parasite Immunol.* 1993;15(6):349–354. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00619.x
- 82.** Ehrens A, Rüdiger N, Heepmann L, et al. Eosinophils and neutrophils eliminate migrating strongyloides ratti larvae at the site of infection in the context of extracellular DNA trap formation. *Front Immunol.* 2021;12:715766. doi: 10.3389/fimmu.2021.715766
- 83.** Turner JD, Pionnier N, Furlong-Silva J, et al. Interleukin-4 activated macrophages mediate immunity to filarial helminth infection by sustaining CCR3-dependent eosinophilia // *PLoS Pathog.* 2018;14(3):e1006949. doi: 10.1371/journal.ppat.1006949
- 84.** Frohberger SJ, Ajendra J, Surendar J, et al. Susceptibility to *L. sigmodontis* infection is highest in animals lacking IL-4R/IL-5 compared to single knockouts of IL-4R, IL-5 or eosinophils. *Parasit Vectors.* 2019;12(1):248. doi: 10.1186/s13071-019-3502-z
- 85.** Eriksson J, Reimert CM, Kabatereine NB, et al. The 434(G>C) polymorphism within the coding sequence of Eosinophil Cationic Protein (ECP) correlates with the natural course of *Schistosoma mansoni* infection. *Int J Parasitol.* 2007;37(12):1359–1366. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.04.001
- 86.** Swartz JM, Dyer KD, Cheever AW, et al. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil lineage-ablated mice. *Blood.* 2006;108(7):2420–2427. doi: 10.1182/blood-2006-04-015933
- 87.** Sher A, Coffman RL, Hieny S, Cheever AW. Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity against *Schistosoma mansoni* in the mouse. *J Immunol.* 1990;145(11):3911–3916.
- 88.** Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol.* 2009;182(3):1577–1583. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1577
- 89.** Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):30–37. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.050
- 90.** Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D, et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
- 91.** Mpairwe H, Amoah AS. Parasites and allergy: Observations from Africa. *Parasite Immunol.* 2019;41(6):e12589. doi: 10.1111/pim.12589
- 92.** Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity. *Front Immunol.* 2014;5:61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061
- 93.** Grecis RK, Humphreys NE, Bancroft AJ. Immunity to gastrointestinal nematodes: mechanisms and myths. *Immunol Rev.* 2014;260(1):183–205. doi: 10.1111/imr.12188
- 94.** Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(12):975–979. doi: 10.1038/nri2199
- 95.** Zelya OP, Kukina IV. Human babesiosis. *Med News North Caucasus.* 2020;15(3):449–455. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2020.15107
- 96.** Sizikova TE, Lebedev VN, Pantukhov VB, Borisevich SV. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: the disease, caused by the novel phlebovirus. *Problems Virol.* 2017;62(2):60–65. (In Russ). doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-2-60-65
- 97.** Yankovskaya YD, Chernobrovkina TY, Onuhova MP, et al. Some epidemiological aspects associated with infections transmitted by ixodid ticks in metropolitan city. *Archive Int Med.* 2017;7(6):423–432. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-423-432
- 98.** Keshavarz B, Erickson LD, Platts-Mills TA, Wilson JM. Lessons in innate and allergic immunity from dust mite feces and tick bites front. *Allergy.* 2021;2:692643. doi: 10.3389/falgy.2021
- 99.** Commins SP. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(7):667–677. doi: 10.1080/1744666X.2020.1782745
- 100.** Trager W. Acquired immunity to ticks. *J Parasitol.* 1939;25(1):57–81.
- 101.** Wikel SK. Host immunity to ticks. *Annu Rev Entomol.* 1996;41:1–22. doi: 10.1146/annurev.en.41.010196.000245
- 102.** Allen JR. Immunology of interactions between ticks and laboratory animals. *Exp Appl Acarol.* 1989;7(1):5–13. doi: 10.1007/BF01200448
- 103.** Wikel SK. Tick modulation of host immunity: an important factor in pathogen transmission. *Int J Parasitol.* 1999;29(6):851–859. doi: 10.1016/s0020-7519(99)00042-9
- 104.** Kazimírová M, Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:43. doi: 10.3389/fcimb.2013.00043
- 105.** Burke G, Wikel SK, Spielman A, et al.; Tick-borne Infection Study Group. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(1):36–41. doi: 10.3201/eid1101.040303

- 106.** Wikel SK, Allen JR. Acquired resistance to ticks. I. Passive transfer of resistance. *Immunology*. 1976;30(3):311–316.
- 107.** Brown SJ, Askenase PW. *Amblyomma americanum*: requirement for host Fc receptors in antibody-mediated acquired immune resistance to ticks. *Exp Parasitol*. 1985;59(2):248–256. doi: 10.1016/0014-4894(85)90079-7
- 108.** Askenase PW, Bagnall BG, Worms MJ. Cutaneous basophil-associated resistance to ectoparasites (ticks). I. Transfer with immune serum or immune cells. *Immunology*. 1982;45(3):501–511.
- 109.** Matsuda H, Watanabe N, Kiso Y, et al. Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. *J Immunol*. 1990;144(1):259–262.
- 110.** Wada T, Ishiwata K, Koseki H, et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest*. 2010;120(8):2867–2875. doi: 10.1172/JCI42680
- 111.** Allen JR. Tick resistance: basophils in skin reactions of resistant guinea pigs. *Int J Parasitol*. 1973;3(2):195–200. doi: 10.1016/0020-7519(73)90024-6
- 112.** Brown SJ, Askenase PW. Cutaneous basophil responses and immune resistance of guinea pigs to ticks: passive transfer with peritoneal exudate cells or serum. *J Immunol*. 1981;127(5):2163–2167.
- 113.** Kimura R, Sugita K, Ito A, et al. Basophils are recruited and localized at the site of tick bites in humans. *J Cutan Pathol*. 2017;44(12):1091–1093. doi: 10.1111/cup.13045
- 114.** Brown SJ, Galli SJ, Gleich GJ, Askenase PW. Ablation of immunity to *Amblyomma americanum* by anti-basophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs. *J Immunol*. 1982;129(2):790–796.
- 115.** Matsuda H, Fukui K, Kiso Y, Kitamura Y. Inability of genetically mast cell-deficient W/W^v mice to acquire resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. *J Parasitol*. 1985;71(4):443–448.
- 116.** Matsuda H, Nakano T, Kiso Y, Kitamura Y. Normalization of anti-tick response of mast cell-deficient W/W^v mice by intracutaneous injection of cultured mast cells. *J Parasitol*. 1987;73(1):155–160.
- 117.** Den Hollander N, Allen JR. *Dermacentor variabilis*: resistance to ticks acquired by mast cell-deficient and other strains of mice. *Exp Parasitol*. 1985;59(2):169–179. doi: 10.1016/0014-4894(85)90069-4
- 118.** Steeves EB, Allen JR. Tick resistance in mast cell-deficient mice: histological studies. *Int J Parasitol*. 1991;21(2):265–268. doi: 10.1016/0020-7519(91)90020-8
- 119.** Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, et al. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? *Int Immunol*. 2018;30(9):391–396. doi: 10.1093/intimm/dxy026
- 120.** Kojima T, Obata K, Mukai K, et al. Mast cells and basophils are selectively activated in vitro and in vivo through CD200R3 in an IgE-independent manner. *J Immunol*. 2007;179(10):7093–7100. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.7093
- 121.** Wikel SK. Histamine content of tick attachment sites and the effects of H1 and H2 histamine antagonists on the expression of resistance. *Ann Trop Med Parasitol*. 1982;76(2):179–85. doi: 10.1080/00034983.1982.11687525
- 122.** Kemp DH, Bourne A. *Boophilus microplus*: the effect of histamine on the attachment of cattle-tick larvae—studies in vivo and in vitro. *Parasitology*. 1980;80(3):487–496. doi: 10.1017/s003118200000950
- 123.** Brossard M. Rabbits infested with adult *Ixodes ricinus* L.: effects of mepyramine on acquired resistance. *Experientia*. 1982;38(6):702–704. doi: 10.1007/BF01964106
- 124.** Tabakawa Y, Ohta T, Yoshikawa S, et al. Histamine released from skin-infiltrating basophils but not mast cells is crucial for acquired tick resistance in mice. *Front Immunol*. 2018;9:1540. doi: 10.3389/fimmu.2018.01540
- 125.** McCraw AJ, Chauhan J, Bax HJ, et al. Insights from IgE immune surveillance in allergy and cancer for anti-tumour ige treatments. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4460. doi: 10.3390/cancers13174460
- 126.** Ure DM. Negative association between allergy and cancer. *Scott Med J*. 1969;14(2):51–54. doi: 10.1177/003693306901400203
- 127.** Allegra J, Lipton A, Harvey H, et al. Decreased prevalence of immediate hypersensitivity (atopy) in a cancer population. *Cancer Res*. 1976;36(9 pt.1):3225–3226.
- 128.** Augustin R, Chandradasa KD. IgE levels and allergic skin reactions in cancer and non-cancer patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1971;41(1):141–143. doi: 10.1159/000230505
- 129.** McCormick DP, Ammann AJ, Ishizaka K, et al. A study of allergy in patients with malignant lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1971;27(1):93–99. doi: 10.1002/1097-0142(197101)27:1<93::aid-cnrc2820270114>3.0.co;2-0
- 130.** Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy*. 2005;60(9):1098–1111. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00813.x
- 131.** Turner MC. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(9):1493–1510. doi: 10.1007/s00262-011-1180-6
- 132.** Josephs DH, Spicer JF, Corrigan CJ, et al. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(10):1110–1123. doi: 10.1111/cea.12178
- 133.** Hayes MD, Ward S, Crawford G, et al. Inflammation-induced IgE promotes epithelial hyperplasia and tumour growth. *Elife*. 2020;9:e51862. doi: 10.7554/eLife.51862
- 134.** Karim AF, Westenberg LE, Eurelings LE, et al. The association between allergic diseases and cancer: a systematic review of the literature. *Neth J Med*. 2019;77(2):42–66.
- 135.** Wang L, Bierbrier R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and cutaneous cancer risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):158–171. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3786
- 136.** Hemminki K, Försti A, Fallah M, et al. Risk of cancer in patients with medically diagnosed hay fever or allergic rhinitis. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2397–2403. doi: 10.1002/ijc.28873
- 137.** Kozłowska R, Bożek A, Jarzab J. Association between cancer and allergies. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:39. doi: 10.1186/s13223-016-0147-8
- 138.** Rosenberger A, Bickeböller H, McCormack V, et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*. 2012;33(3):587–597. doi: 10.1093/carcin/bgr307
- 139.** Rittmeyer D, Lorentz A. Relationship between allergy and cancer: an overview. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(3):216–225. doi: 10.1159/000338994
- 140.** Ji J, Shu X, Li X, et al. Cancer risk in hospitalised asthma patients. *Br J Cancer*. 2009;100(5):829–833. doi: 10.1038/sj.bjc.6604890
- 141.** Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without

- atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(5):1036–1043. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09887.x
- 142.** Talbot-Smith A, Fritschi L, Divitini ML, et al. Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busseton cohort. *Am J Epidemiol*. 2003;157(7):606–612. doi: 10.1093/aje/kwg020
- 143.** Gandini S, Stanganelli I, Palli D, et al. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2016;84(2):137–143. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.009
- 144.** Jensen AO, Svaerke C, Körmendiné Farkas D, et al. Atopic dermatitis and risk of skin cancer: a Danish nationwide cohort study (1977–2006). *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(1):29–36. doi: 10.2165/11593280-000000000-00000
- 145.** Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cancer*. 2012;130(5):1160–1167. doi: 10.1002/ijc.26105
- 146.** Wiemels JL, Wiencke JK, Li Z, et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to IgE: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(11):2377–2383. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0668
- 147.** Cheng J, Zens MS, Duell E, et al. History of allergy and atopic dermatitis in relation to squamous cell and Basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(4):749–754. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1243
- 148.** Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology*. 2016;5(6):e1154250. doi: 10.1080/2162402X.2016.1154250
- 149.** Halling-Overgaard AS, Ravnborg N, Silverberg JI, et al. Atopic dermatitis and cancer in solid organs: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e81–e82. doi: 10.1111/jdv.15230
- 150.** Merrill RM, Isakson RT, Beck RE. The association between allergies and cancer: what is currently known? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(2):102–116; quiz 117–9, 150. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60632-1
- 151.** Bosetti C, Talamini R, Franceschi S, et al. Allergy and the risk of selected digestive and laryngeal neoplasms. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):173–176. doi: 10.1097/01.cej.0000130016.85687.cf
- 152.** Fereidouni M, Ferns GA, Bahrami A. Current status and perspectives regarding the association between allergic disorders and cancer. *IUBMB Life*. 2020;72(7):1322–1339. doi: 10.1002/iub.2285
- 153.** Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, Aromaa A. Cancer incidence among 78,000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):976–982. doi: 10.1093/ije/22.6.976
- 154.** Amirian ES, Marquez-Do D, Bondy ML, Scheurer ME. Antihistamine use and immunoglobulin E levels in glioma risk and prognosis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(6):908–912. doi: 10.1016/j.canep.2013.08.004
- 155.** McCarthy BJ, Rankin K, Il'yasova D, et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(2):370–378. doi: 10.1158/1055-9965
- 156.** Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(20):1544–1550. doi: 10.1093/jnci/djm170
- 157.** Fritz I, Wagner P, Olsson H. Improved survival in several cancers with use of H₁-antihistamines desloratadine and loratadine. *Transl Oncol*. 2021;14(4):101029. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101029
- 158.** Van Hemelrijck M, Garmo H, Binda E, et al. Immunoglobulin E and cancer: a meta-analysis and a large Swedish cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1657–1667. doi: 10.1007/s10552-010-9594-6
- 159.** Calboli FC, Cox DG, Buring JE, et al. Prediagnostic plasma IgE levels and risk of adult glioma in four prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1588–1595. doi: 10.1093/jnci/djr361
- 160.** Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, et al. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls. *Cancer Res*. 2004;64(22):8468–8473. doi: 10.1158/0008-5472
- 161.** Nieters A, Łuczyńska A, Becker S, et al. Prediagnostic immunoglobulin E levels and risk of chronic lymphocytic leukemia, other lymphomas and multiple myeloma-results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2716–2722. doi: 10.1093/carcin/bgu188
- 162.** Ferastraoararu D, Bax HJ, Bergmann C, et al. AllergoOncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer—a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Clin Transl Allergy*. 2020;10:32. doi: 10.1186/s13601-020-00335-w
- 163.** Jensen-Jarolim E, Achatz G, Turner MC, et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer. *Allergy*. 2008;63(10):1255–1266. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01768.x
- 164.** Singer J, Achatz-Straussberger G, Bentley-Lukschal A, et al. AllergoOncology: High innate IgE levels are decisive for the survival of cancer-bearing mice. *World Allergy Organ J*. 2019;12(7):100044. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100044
- 165.** Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(3):401–409. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x
- 166.** Daniels TR, Leuchter RK, Quintero R, et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(7):991–1003. doi: 10.1007/s00262-011-1150-z
- 167.** Karagiannis P, Singer J, Hunt J, et al. Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/neu-positive tumour cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(6):915–930. doi: 10.1007/s00262-008-0607-1
- 168.** Spillner E, Plum M, Blank S, et al. Recombinant IgE antibody engineering to target EGFR. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(9):1565–1573. doi: 10.1007/s00262-012-1287-4
- 169.** Chauhan J, McCraw AJ, Nakamura M, et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(4):55. doi: 10.3390/antib9040055
- 170.** Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):983–989.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.033
- 171.** Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560–567.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.007
- 172.** Johnston A, Smith C, Zheng C, et al. Influence of prolonged treatment with omalizumab on the development of solid epithelial cancer in patients with atopic asthma and chronic idiopathic urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(10):1291–1305. doi: 10.1111/cea.13457

173. Mota D, Rama TA, Severo M, Moreira A. Potential cancer risk with omalizumab? A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Allergy*. 2021;76(10):3209–3211. doi: 10.1111/all.15008
174. Schiavoni G, Gabriele L, Mattei F. The tumor microenvironment: a pitch for multiple players. *Front Oncol*. 2013;3:90. doi: 10.3389/fonc.2013.00090
175. Lyons DO, Pullen NA. Beyond IgE: Alternative Mast Cell Activation Across Different Disease States. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1498. doi: 10.3390/ijms21041498
176. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21(3):309–322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
177. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(2):249–257. doi: 10.1007/s10549-007-9546-3
178. Benyon RC, Bissonnette EY, Befus AD. Tumor necrosis factor- α dependent cytotoxicity of human skin mast cells is enhanced by anti-IgE antibodies. *J Immunol*. 1991;147(7):2253–2258.
179. Dimitriadou V, Koutsilieris M. Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? *Anticancer Res*. 1997;17(3A):1541–1549.
180. Mehdawi L, Osman J, Topi G, Sjölander A. High tumor mast cell density is associated with longer survival of colon cancer patients. *Acta Oncol*. 2016;55(12):1434–1442. doi: 10.1080/0284186X.2016.1198493
181. Johansson A, Rudolfsson S, Hammarsten P, et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am J Pathol*. 2010;177(2):1031–1041. doi: 10.2353/ajpath.2010.100070
182. Siiskonen H, Poukka M, Bykachev A, et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma. *Melanoma Res*. 2015;25(6):479–485. doi: 10.1097/CMR.0000000000000192
183. Pittoni P, Tripodo C, Piconese S, et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res*. 2011;71(18):5987–5997. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1637
184. Pittoni P, Colombo MP. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer. *Cancer Res*. 2012;72(4):831–835. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3110
185. Carlini MJ, Dalurzo MC, Lastiri JM, et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*. 2010;41(5):697–705. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.029
186. Grimbaldston MA, Pearce AL, Robertson BO, et al. Association between melanoma and dermal mast cell prevalence in sun-unexposed skin. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):895–903. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05966.x
187. Grujic M, Paivandy A, Gustafson AM, et al. The combined action of mast cell chymase, tryptase and carboxypeptidase A3 protects against melanoma colonization of the lung. *Oncotarget*. 2017;8(15):25066–25079. doi: 10.18632/oncotarget.15339
188. Caruso RA, Fedele F, Zuccalà V, et al. Mast cell and eosinophil interaction in gastric carcinomas: ultrastructural observations. *Anticancer Res*. 2007;27(1A):391–394.
189. Da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(10):698–738. doi: 10.1369/0022155414545334
190. Dyduch G, Kaczmarczyk K, Okoń K. Mast cells and cancer: enemies or allies? *Pol J Pathol*. 2012;63(1):1–7.
191. Poncin A, Onesti CE, Josse C, et al. Immunity and Breast Cancer: Focus on Eosinophils. *Biomedicine*. 2021;9(9):1087. doi: 10.3390/biomedicine9091087
192. Mattei F, Andreone S, Marone G, et al. Eosinophils in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1273:1–28. doi: 10.1007/978-3-030-49270-0_1
193. Caruso RA, Branca G, Fedele F, et al. Eosinophil-Specific granules in tumor cell cytoplasm: unusual ultrastructural findings in a case of diffuse-type gastric carcinoma. *Ultrastruct Pathol*. 2015;39(4):226–230. doi: 10.3109/01913123.2014.991886
194. Grisaru-Tal S, Itan M, Klion AD, Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(10):594–607. doi: 10.1038/s41568-020-0283-9
195. Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D, et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biol Pharm Bull*. 2020;43(1):20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
196. Iwasaki K, Torisu M, Fujimura T. Malignant tumor and eosinophils. I. Prognostic significance in gastric cancer. *Cancer*. 1986;58(6):1321–1327. doi: 10.1002/1097-0142(19860915)58:6<1321::aid-cnrc2820580623>3.0.co;2-o
197. Jong EC, Klebanoff SJ. Eosinophil-mediated mammalian tumor cell cytotoxicity: role of the peroxidase system. *J Immunol*. 1980;124(4):1949–1953.
198. Reichman H, Itan M, Rozenberg P, et al. Activated eosinophils exert antitumorigenic activities in colorectal cancer. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(3):388–400. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0494
199. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, et al. Peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13(1):97–105. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.030
200. Dorta RG, Landman G, Kowalski LP, et al. Tumour-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *Histopathology*. 2002;41(2):152–157. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01437.x
201. da Silva JM, Queiroz-Junior CM, Batista AC, et al. Eosinophil depletion protects mice from tongue squamous cell carcinoma induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Histol Histopathol*. 2014;29(3):387–396. doi: 10.14670/HH-29.387
202. Chouliaras K, Tokumaru Y, Asaoka M, et al. Prevalence and clinical relevance of tumor-associated tissue eosinophilia (TATE) in breast cancer. *Surgery*. 2021;169(5):1234–1239. doi: 10.1016/j.surg.2020.07.052
203. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment—a review from the melanoma perspective and beyond. *Front Immunol*. 2018;9:1474. doi: 10.3389/fimmu.2018.01474
204. Gebhardt C, Sevko A, Jiang H, et al. Myeloid cells and related chronic inflammatory factors as novel predictive markers in melanoma treatment with ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5453–5459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0676
205. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):2908–2918. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412

- 206.** Weide B, Martens A, Hassel JC, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5487–5496. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0127
- 207.** Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy.* 2017;9(2):115–121. doi: 10.2217/imt-2016-0138
- 208.** Grisaru-Tal S, Dulberg S, Beck L, et al. Metastasis-Entrained eosinophils enhance lymphocyte-mediated antitumor immunity. *Cancer Res.* 2021;81(21):5555–5571. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0839
- 209.** Van Driel WJ, Hogendoorn PC, Jansen FW, et al. Tumor-associated eosinophilic infiltrate of cervical cancer is indicative for a less effective immune response. *Hum Pathol.* 1996;27(9):904–911. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90216-6
- 210.** Xie F, Liu LB, Shang WQ, et al. The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell. *Cancer Lett.* 2015;364(2):106–117. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.029
- 211.** Tan LD, Schaeffer B, Alismail A. Parasitic (Helminthic) infection while on asthma biologic treatment: not everything is what it seems. *J Asthma Allergy.* 2019;12:415–420. doi: 10.2147/JAA.S223402
- 212.** Oda Y, Takahashi C, Harada S, et al. Discovery of anti-inflammatory physiological peptides that promote tissue repair by reinforcing epithelial barrier formation. *Sci Adv.* 2021;7(47):eabj6895. doi: 10.1126/sciadv.abj6895

ОБ АВТОРАХ

*** Гушин Игорь Сергеевич,**

д.м.н., профессор, член-корр. РАН;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <http://orcid.com/0000-0002-4465-6509>;
eLibrary SPIN: 1905-4758; e-mail: igushchin@yandex.ru

Хаитов Рахим Мусаевич,

д.м.н., профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>;
eLibrary SPIN: 4004-6561; e-mail: rkhaitov@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Igor S. Gushchin,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of Russian Academy of Sciences;
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.com/0000-0002-4465-6509>;
eLibrary SPIN: 1905-4758; e-mail: igushchin@yandex.ru

Rakhim M. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>;
eLibrary SPIN: 4004-6561; e-mail: rkhaitov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author