

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

Иммуномодулирующее действие гемозоина *Opisthorchis felineus* и его участие в снижении аллергического воспаления через активацию инфламмасы

А.П. Мелентьева, Т.А. Паршуткина, Л.М. Огородова, О.С. Фёдорова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Молекулы экскреторно-секреторного продукта, возникшие в результате совместной эволюции хозяина и паразита, могут подавлять иммунный ответ 2-го типа, и при этом активировать ответы 1-го и 17-го типов. Эту способность изменять иммунный ответ можно использовать для подавления воспаления при аллергических заболеваниях, в связи с чем поиск гельминтассоциированных молекул, обладающих наряду с иммуногенностью и низкой токсичностью иммуномодулирующим действием, представляется актуальной задачей.

Гемозоин — тёмно-коричневый нерастворимый биокристалл, экскреторный продукт ряда гематофаговых паразитов (*Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum* и *Opisthorchis felineus*). Данное вещество является перспективным для изучения соединением паразитарного происхождения, обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. Для формирования представления о гемозоине *Opisthorchis felineus* и его свойствах требуется тщательное изучение литературы.

В настоящем обзоре представлен анализ накопленных данных в отношении влияния трематоды *Opisthorchis felineus* на иммунную систему хозяина. Проанализированы данные об иммуномодулирующем действии гемозоина различного происхождения. Представлены современные сведения об иммунных механизмах активации инфламмасы и возможной роли гемозоина в уменьшении аллергического воспаления посредством данного механизма.

Согласно результатам исследований, систематизированным в данной статье, экскреторно-секреторная молекула печёночной двуустки является перспективным для будущих исследований продуктом паразитарного происхождения с выраженным иммуномодулирующим действием. Экстракт *Opisthorchis felineus* увеличивает экспрессию Т-регуляторных клеток и подавляет Th2-иммунный ответ.

Гемозоин *Opisthorchis felineus*, как и гемозоин *Plasmodium falciparum*, может принимать участие в уменьшении активности аллергического воспаления через активацию инфламмасы. Понимание того, как гемозоин взаимодействует с иммунной системой хозяина, может быть использовано для коррекции состояний, ассоциированных с Th2-поляризацией иммунного ответа, к которым в первую очередь относятся atopические заболевания.

Изучение механизмов воспаления поможет в поиске биологической мишени с целью создания вакцины для предотвращения распространённости atopических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

Ключевые слова: гельминтные инвазии; описторхоз; бронхиальная астма; цитокины; иммуномодуляция; инфламма-масса; гемозоин.

Как цитировать:

Мелентьева А.П., Паршуткина Т.А., Огородова Л.М., Фёдорова О.С. Иммуномодулирующее действие гемозоина *Opisthorchis felineus* и его участие в снижении аллергического воспаления через активацию инфламмасы // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 295–304. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

Immunomodulatory effect of hemozoin from *Opisthorchis felineus* and its participation in reducing allergic inflammation through activation of the inflammasome

Anastasiya P. Melenteva, Tamara A. Parshutkina, Ludmila M. Ogorodova, Olga S. Fedorova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Molecules of the excretory-secretory product arising as a result of co-evolution of a host and a parasite are able to inhibit the type 2 immune response, while activating the type 1 and the type 17 responses. The ability to alter the immune response can be used to inhibit inflammation in allergic diseases. In this regard, a search for helminth-associated molecules both with an immunomodulatory effect and immunogenicity and low toxicity is represented as a topical task.

Hemozoin being a dark brown insoluble biocrystal is an excretory product of a number of hematophagous parasites (*Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum* and *Opisthorchis felineus*). This substance as a compound of parasitic origin with explicit immunomodulatory properties has prospects for deep research.

Lots of relevant literature has been studied carefully before developing a concept about *Opisthorchis felineus* hemozoin and its unique properties.

Thus, the current review presents an analysis of the accumulated data regarding the effect of *Opisthorchis felineus* trematode on the host immune system. Also the data on the immunomodulatory effect of hemozoin of various origins is analyzed. The current knowledge on the immune mechanisms of inflammasome activation and the possible role of hemozoin in reducing allergic inflammation through this mechanism is represented in this article.

According to the systemized research results the excretory-secretory molecule of the liver fluke is a product of parasitic origin with an explicit immunomodulatory effect which is promising for prospective scientific study. *Opisthorchis felineus* extract increases the expression of T-regulatory cells and inhibits the Th2-immune response.

Hemozoin produced by *Opisthorchis felineus*, like one produced by *Plasmodium falciparum*, may be involved in reducing the activity of allergic inflammation through activation of the inflammasome. Comprehension of the mechanism of how hemozoin interacts with the host immune system can be applied for correction of conditions associated with Th2-polarization of the immune response, which primarily include atopic diseases.

Studying the mechanism of inflammation will help by the search for a biological target to create a vaccine to prevent the spread of atopic diseases, including bronchial asthma.

Keywords: helminthic invasions; opisthorchiasis; bronchial asthma; cytokines; immunomodulation; inflammasome; hemozoin.

To cite this article:

Melenteva AP, Parshutkina TA, Ogorodova LM, Fedorova OS. Immunomodulatory effect of hemozoin from *Opisthorchis felineus* and its participation in reducing allergic inflammation through activation of the inflammasome. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):295–304. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16930>

ВВЕДЕНИЕ

Астма остаётся наиболее распространённым заболеванием во всём мире [1]. Согласно данным эпидемиологических исследований, наблюдается увеличение распространённости симптомов астмы в наиболее густонаселённых частях мира (Африка, Латинская Америка, некоторые части Азии). Ситуация усугубляется резким ростом заболеваемости аллергией в новых индустриальных странах Азии и Латинской Америки [2], что является результатом изменения тенденций рациона питания, снижения подверженности инфекциям, широкомасштабных программ дегельминтизации и массовой миграции [3].

Современные научные исследования фокусируются на иммуномодулирующем и иммунорегуляторном потенциале гельминтов и экскреторных продуктов их жизнедеятельности, имеющих потенциал для фарминдустрии [4–10]. Известно, что паразит в организме хозяина способен уклоняться от иммунного ответа, может подавлять, изменять и модифицировать текущие иммунные реакции организма хозяина, вырабатывая иммуномодулирующие вещества [4–10]. В контексте персонализированной медицины актуален поиск биологической мишени с целью создания вакцины для предотвращения распространённости атопических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

В 2015 году обнаружен экскреторный продукт *Opisthorchis felinus* — гемозоин [11]. Это биокристалл, который продуцируется гематофаговыми паразитами *Rhodnius prolixus*, *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum*, *Echinostoma trivolvis*, *Haemoproteus columbae*, *Clonorchis sinensis* [11, 12].

Доказано иммуномодулирующее действие гемозоина *P. falciparum* и его участие в активации пути инфлам-масомы. Химические свойства и инфракрасные спектры кристаллов, выделенных из *O. felinus*, идентичны гемозоину *P. falciparum* [12]. Возможно, механизмы действия на иммунную систему гемозоина малярийного плазмодия и печёночной двуустки идентичны.

ВЛИЯНИЕ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ НА АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ

Роль *O. felinus* в модификации течения воспалительных заболеваний отмечена рядом учёных [13–23].

По данным эпидемиологических исследований, инвазия *O. felinus* отрицательно коррелирует с распространённостью и тяжестью аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия) [17, 18]. Проведены единичные исследования, которые показывают, что наличие сопутствующего хронического описторхоза у пациентов с симптомами пищевой аллергии является протективным фактором в отношении повторных рецидивов атопического заболевания [20]. Хроническая инвазия *O. felinus* у больных астмой

характеризуется высокой концентрацией интерлейкина (IL) 10, трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и низким уровнем IL-4, IL-5, что сопряжено с меньшей степенью реактивности дыхательных путей [13, 14]. На фоне хронической описторхозной инвазии отмечается тенденция к лёгкому течению атопического дерматита, а применение антигельминтной терапии приводит к рецидиву симптомов болезни. Содержание CD4+CD25high T-регуляторных клеток у больных атопическим дерматитом, сочетанным с хронической описторхозной инвазией, сопоставимо с аналогичным показателем в группе больных изолированным атопическим дерматитом, а уровень CD4+FOXP3+ статистически значимо преобладает в группе пациентов с сочетанной патологией. Дегельминтизация приводит к более выраженной экспрессии CD4+FOXP3+ и сниженной экспрессии CD4+CD25high, что свидетельствует о компенсаторном усилении активности T-регуляторных клеток [21, 22]. При бронхиальной астме на фоне инвазии *O. felinus* наблюдается более высокий уровень CD4+CD25high и CD4+FOXP3+ регуляторных T-клеток по сравнению с показателями, полученными при изолированной астме и в контроле, что демонстрирует модифицирующее влияние печёночной двуустки на иммунный ответ при аллергическом воспалении [21].

При астме наблюдается выраженная экспрессия молекулы CD86 на поверхности дендритных клеток по сравнению с показателями у здоровых лиц. При *in vitro* стимуляции дендритных клеток пациентов с бронхиальной астмой экстрактом *O. felinus* наблюдается сниженная экспрессия CD86 [23]. Данная молекула рассматривается как возможная фармакологическая мишень для терапии аллергических болезней [23].

Такие данные могут свидетельствовать о возможном влиянии описторхозной инвазии на активность воспаления, в частности аллергического, и требуют дальнейшего изучения.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЕМОЗОИНА

Гемозоин *P. falciparum* перспективен для изучения, поскольку обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами [15, 24–26]. Гемозоин представляет собой тёмно-коричневый нерастворимый биокристалл, который синтезируется в процессе жизнедеятельности гематофаговых паразитов для детоксикации метаболитов гема [10–12]. Образование гемозоина является основным путём детоксикации гема у малярийного паразита *P. falciparum*, а также некоторых других гематофагов, включая *R. prolixus*, *S. mansoni*, *E. trivolvis*, *H. columbae*, *C. sinensis* и *O. felinus* [11, 12, 27–30].

Гемозоин состоит из димера гема, является железопорфири-протеиноидным комплексом [10, 11]. При переваривании в процессе лизиса эритроцитов паразитами до 95% гема гемоглобин превращается в гемозоин. Такое

изменение гема является защитной реакцией паразитов от окислительного повреждения [31–33].

Для кристаллов гемозоина разного происхождения данные об иммуномодулирующем действии противоречивы. В частности, показано, что кристаллы гемозоина малярийного и синтетического происхождения обладают различными иммуномодулирующими свойствами как *in vitro*, так и *in vivo* [34–41].

Гемозоин участвует в патогенезе острого повреждения лёгких при малярии, с разрушением альвеолярного эпителия, эндотелия и ускоренным разрушением гематогазового барьера. Он запускает выработку IL-1 β моноцитами и вызывает апоптоз пневмоцитов II типа по пути CARD9 [42]. Согласно ряду исследований, поглощение гемозоина макрофагами вызывает изменение продукции цитокинов, хемокинов и эффекторных молекул, среди которых фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-12, IL-10, макрофагальный воспалительный белок (MIP)-1 α , MIP-1 β , оксид азота (NO), а также подавление продукции простагландинов PGE-2 [43–45].

При стимуляции гемозоином моноциты и макрофаги малярийного плазмодия секретируют высокие уровни IL-10, IL-1 β и TNF- α и низкие уровни IL-2, IL-12 и интерферона гамма (IFN- γ) [45–47]. *In vitro* гемозоин индуцирует снижение экспрессии IL-2 [35]. Фагоцитоз гемозоина способствует быстрому высвобождению IL-1 β *in vitro*. Он инициирует продукцию ряда цитокинов, среди которых IL-6, IL-12, IL-1 β [32, 34, 45, 48]. При внутривенном введении гемозоина *P. falciparum* мышам без малярии наблюдалось увеличение секреции IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF и TGF- β [49, 50].

Поглощение гемозоина моноцитами, макрофагами и нейтрофилами приводит к снижению экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC II), а также костимулирующих молекул CD54, CD11c, CD83, CD80, CD54, CD40, CD1a дендритными клетками [51, 52]. Напротив, по результатам другого исследования, макрофаги и миелоидные дендритные клетки, нагруженные гемозоином, демонстрируют более высокие уровни маркеров созревания дендритных клеток CD80, CD86, MHC II [53].

При изучении гемозоина *Schistosoma japonicum* выявлено, что он не оказывает влияния на развитие и активность мышинных миелоидных дендритных клеток в отличие от гемозоина *P. falciparum*, который способствует увеличению экспрессии CD40 и усиливает секрецию IL-12p40 в ответ на IFN γ /ЛПС [54].

В систематическом обзоре 2021 года проанализированы механизмы действия на иммунную систему экскреторно-секреторных продуктов различных гельминтов, в том числе гемозоина печёночной двуустки. Согласно информации, которая указана в Приложении 1, модель для гемозоина *O. felineus* так и не определена и требует дальнейшего изучения [55]. Большинство молекул гельминтов обладают иммуносупрессивными свойствами, воздействуя на Treg-клетки. Доказано, что количество Treg-клеток увеличивается при заражении гельминтами [55]. Молекулы,

полученные из гельминтов, могут регулировать фенотип и функцию дендритных клеток, поверхностные маркеры (молекулы MHC II, CD80, CD86) и цитокины (IL-12, TGF- β , IL-10) [55]. При стимуляции дендритных клеток пациентов с бронхиальной астмой гемозоином *O. felineus* наблюдались более высокие уровни IL-10 и IL-12 β [15].

Полученные данные свидетельствуют о том, что гемозоин *P. falciparum* и *O. felineus* способствует продукции IL-10, IL-1 β , IL-12 β , при этом IL-10 ассоциирован со сниженной продукцией IL-12 посредством активации макрофагов и натуральных киллеров, что приводит к уменьшению аллергического воспаления в дыхательных путях и способствует облегчению симптомов аллергической астмы [55, 56].

ИНФЛАММАСОМА (NLRP3) И АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ЛЁГКИХ

Повышенная продукция IL-1 β связана с активацией NLRP3 инфламмасомы, что является особенностью взаимодействия с иммунной системой гемозоина малярийного происхождения [34, 57].

Инфламмасома — это крупные мультипротеиновые сигнальные платформы, которые контролируют ответ иммунной системы и координируют противомикробную защиту хозяина. Они собираются паттернраспознающими рецепторами (PRR) после обнаружения патогенных микроорганизмов и сигналов опасности в цитозоле клеток хозяина, активируют воспалительные каспазы, цистеинзависимые аспаратнаправленные протеазы, которые активируют пироптоз и способствуют созреванию цитокинов IL-1 β и IL-18 [58].

Инфламмасомы — первая, неспецифическая линия защиты организма. Они быстро активируют иммунный ответ на появление антигена. Роль инфламмасомы заключается в обнаружении сигнала опасности, в качестве которого может выступать множество молекулярных структур [59].

Несмотря на расположение инфламмасом в цитозоле клеток, они способны запускать эффективный иммунный ответ против внеклеточных, вакуолярных и внутриклеточных бактерий, грибков и вирусов. Помимо этого, инфламмасомы способны активироваться вне зависимости от наличия инфекционных агентов в ответ на кристаллические вещества (кремнезём, квасцы, гемозоин), эндогенные сигналы опасности, эндогенные молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (например, аденозинтрифосфат, кристаллы мочевой кислоты, амилоид, активные формы кислорода) [55, 56]. Инфламмасома резко отличается от других механизмов активации воспаления своей уникальной возможностью распознавать широкий спектр антигенных структур в сверхмалом количестве [60].

Клиническое значение инфламмасом выходит за рамки инфекционных заболеваний, так как дисрегуляция их активности связана с многочисленными наследственными

и приобретёнными воспалительными нарушениями. Так, нарушение регуляции активации инфламмосом связано с развитием онкологических, аутоиммунных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний (атеросклероз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, рак и др.) [58].

Цистеиновая протеаза каспаза-1 (Casp-1) способствует повышению врождённого иммунитета посредством сборки провоспалительных сом NLRP3, NLRC4, AIM2 и NLRP6. Недавние исследования показали, что активация каспазы-1 воспалительной сомой NLRP3 ослабляет IL-33-зависимое аллергическое воспаление в лёгких [60–62]. Foxp3+ регуляторные Т-клетки (Treg), экспрессирующие рецептор IL-33 ST2, опосредуют восстановление тканей в ответ на высокий уровень IL-33 [63]. Изменение уровня Treg в периферической крови при астме подтверждает вклад иммунорегуляторных клеточных механизмов в контроль аллергической астмы [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экскреторно-секреторная молекула печёночной дуктальной железы является перспективным для будущих исследований продуктом паразитарного происхождения с выраженным иммуномодулирующим действием. Экстракт *O. felineus* увеличивает экспрессию Т-регуляторных клеток и подавляет Th2-иммунный ответ. Проведённые исследования, систематизированные в данной статье, свидетельствуют о том, что гемозоин *O. felineus*, как и гемозоин *P. falciparum*, может принимать участие в уменьшении активности аллергического воспаления через активацию инфламмосомы. Понимание того, как гемозоин взаимодействует с иммунной системой хозяина, может быть использовано для коррекции состояний, ассоциированных с Th2-поляризацией иммунного ответа, к которым в первую очередь относятся атопические заболевания. Изучение механизмов воспаления может помочь в поиске биологической мишени с целью создания вакцины для предотвращения распространённости атопических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vasileiadou S., Ekerljung L., Bjerg A., Goksör E. Asthma increased in young adults from 2008–2016 despite stable allergic rhinitis and reduced smoking // PLoS One. 2021. Vol. 16, N 6. P. e0253322. EDN: VTRWEP doi: 10.1371/journal.pone.0253322
2. Windsor J.W., Kaplan G.G. Evolving epidemiology of IBD // Curr Gastroenterol Rep. 2019. Vol. 21, N 8. P. 40. EDN: KHUTQP doi: 10.1007/s11894-019-0705-6
3. Biagioni B., Vitiello G., Bormioli S., et al. Migrants and allergy: A new view of the atopic march // Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 51, N 3. P. 100–114. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.96
4. Khosravi M., Mirsamadi E.S., Mirjalali H., Zali M.R. Isolation and functions of extracellular vesicles derived from parasites: The promise of a new era in immunotherapy, vaccination, and diagnosis //

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Приложение 1. Классификация молекул гельминтного происхождения (адаптировано из S. Wenjie и соавт. [55]) doi: 10.36691/RJA16930-166158

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена за счёт гранта Российского научного фонда (№ 23-25-00432).

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.П. Мелентьева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Т.А. Паршуткина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Л.М. Огородова, О.С. Фёдорова — написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplement 1. Classification of molecules of helminth origin (adapted from S. Wenjie et al. [55]) doi: 10.36691/RJA16930-166158

Funding source. This article was supported by the Research Foundation Flanders (grant № 23-25-00432).

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

Authors' contribution. 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. A.P. Melentyeva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; T.A. Parshutkina — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; L.M. Ogorodova, O.S. Fedorova — writing the text and editing the article.

Int J Nanomedicine. 2020. N 15. P. 2957–2969. EDN: MJUUBP doi: 10.2147/IJN.S250993

5. Lothstein K.E., Gause W.C. Mining helminths for novel therapeutics // Trends Mol Med. 2021. Vol. 27, N 4. P. 345–364. doi: 10.1016/j.molmed.2020.12.010

6. Wenjie S., Ning X., Xuelin W., et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives // J Inflamm Res. 2022. N 15. P. 475–491. EDN: HLEQUG doi: 10.2147/JIR.S348079

7. Hendrik J.P., van der Zande., Zawistowska-Deniziak A., Guigas B. Immune regulation of metabolic homeostasis by helminths and their molecules // Trends Parasitol. 2019. Vol. 35, N 10. P. 795–808. doi: 10.1016/j.pt.2019.07.014

Приложение 1. Классификация молекул гельминтного происхождения (адаптировано из S. Wenje и соавт. [55])
 Supplement 1. Classification of molecules of helminth origin (adapted from S. Wenje et al. [55])

Молекула	Гельминт	Источник	Иммунные клетки	Иммунный ответ	Модель
IPSE/альфа-1		<i>S. mansoni</i> eggs	Базофилы	Th2	-
Тиоредоксин пероксидаза-2		<i>T. spiralis</i>	Макрофаги → Th2	Th2	-
Омега-1		<i>S. mansoni</i> eggs	Дендритные → Th2	Th2	-
Цистатин		<i>A. viteae</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Аллергические заболевания, вызванные пылью, и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Молекулы защиты от гельминтов		<i>F. hepatica</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Модель астмы, индуцированная <i>D. Pteropusinus</i>
Пероксиредоксины		<i>S. mansoni</i> u	Макрофаги → Th2	Th2	-
Сериновые протеазы		<i>T. spiralis</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Цистатин		<i>T. spiralis</i>	Th2 и Treg	Ингибируют Th1-иммунный ответ	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
Гемозин		<i>O. felineus</i>	Дендритные	Иммуносупрессивный	-
Цистатин		<i>A. lumbricoides</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Аллергические заболевания, вызванные <i>Blotiatropicis</i> , и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Рекомбинантный Sj16		<i>S. japonicum</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
SJME1 пептид		<i>S. japonicum</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной овалальбумином (OVA), и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
TGF-β миметик		<i>H. polygyrus</i>	CD4+T	Иммуносупрессивный	Отторжение аллотрансплантата и колит, вызванный декстраном сульфата натрия
Кателсин B1 протеаза		<i>S. mansoni</i>	Макрофаги	Ингибируют Th1-иммунный ответ	-
Цистатин		<i>S. japonicum</i>	Treg	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновой кислотой
FheCl1 протеазы		<i>F. hepatica</i>	Макрофаги	Ингибируют Th1-иммунный ответ	-
Fh12		<i>F. hepatica</i>	PBMCs	Иммуносупрессивный	-
Антиген B		<i>E. granulosus</i>	Предшественники моноцитов	Иммуносупрессивный	-
Антиген B		<i>E. granulosus</i>	Дендритные	Th2	-
Противовоспалительный протеин-2		<i>A. caninum</i>	CD103 + Дендритные → Treg	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной овалальбумином (OVA)

Приложение 1. Классификация молекул гельминтного происхождения (адаптировано из S. Wenje и соавт. [55]). Окончание
Supplement 1. Classification of molecules of helminth origin (adapted from S. Wenje et al. [55]). Ending

Молекула	Гельминт	Источник	Иммунные клетки	Иммунный ответ	Модель
Цистатин		<i>B. malayi</i>	Перитонеальный макрофаг	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновооной кислотой
R43		<i>T. muris</i>	-	Ингибирует IL-13-зависимый иммунный ответ	-
Sm200 и SmKI-1		<i>S. mansoni</i>	Моноциты	Иммуносупрессивный	Аллергические заболевания, вызванные Blotiatropicis
HrBARI		<i>H. polygus</i>	ST2-экспрессирующие	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной овалальбумином (OVA) и аллергенами обычного гриба <i>Alteugia</i>
Ингибитор сериновой протеазы		<i>T. spiralis</i>	Макрофаги	Иммуносупрессивный	Колит, вызванный тринитробензолсульфоновооной кислотой
Ферментативная активность хитиназы		<i>T. suis</i>	Макрофаги	Ингибируют Th2-иммунный ответ	Модель аллергической астмы, индуцированной овалальбумином (OVA)
HrARI		<i>H. polygus</i>	Некротические	Ингибируют Th2-иммунный ответ	Модель аллергической астмы, индуцированной аллергенами обычного гриба <i>Alteugia</i>
Карбогидрат		Лакто-N-фукопентоза III	Дендритные → Th2	Th2	-
Lewisx		<i>S. mansoni</i> eggs	Дендритные	Th2	-
Липид		Лизофосфатидил серин	Дендритные → Treg	Иммуносупрессивный	-
РНК		miRNAs	-	Иммуносупрессивный	Модель аллергической астмы, индуцированной аллергенами обычного гриба <i>Alteugia</i>
Органические молекулы		Двухцепочечные РНК	Дендритные	Th1	-
		Сукцинат	Пучковые клетки кишечника	-	-
		<i>N. brasiliensis</i>			

8. Wu Z., Wang L., Tang Y., Sun X. Parasite-derived proteins for the treatment of allergies and autoimmune diseases // *Front Microbiol.* 2017. N 8. P. 2164. doi: 10.3389/fmicb.2017.02164
9. Maruszewska-Cheruiyot M., Szewczak L., Krawczak-Wójcik K., et al. The production of excretory-secretory molecules from *Heligmosomoides polygyrus bakeri* fourth stage larvae varies between mixed and single sex cultures // *Parasit Vectors.* 2021. Vol. 14, N 1. P. 1–10. EDN: NOZQIY doi: 10.1186/s13071-021-04613-9
10. Zakeri A., Hansen E.P., Andersen S.D., et al. Immunomodulation by helminths: Intracellular pathways and extracellular vesicles // *Front Immunol* 2018. N 9. P. 2349. doi: 10.3389/fimmu.2018.02349
11. Pershina A.G., Saltykova I.V., Ivanov V.V., et al. Hemozoin "knobs" in *O. felineus* infected liver // *Parasit Vectors.* 2015. N 8. P. 459. EDN: UZZGJT doi: 10.1186/s13071-015-1061-5
12. Lvova M., Zhukova M., Kiseleva E., et al. Hemozoin is a product of heme detoxification in the gut of the most medically important species of the family Opisthorchiidae // *Int J Parasitol.* 2016. Vol. 46, N 3. P. 147–156. doi: 10.1016/j.ijpara.2015.12.003
13. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние хронической описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при atopической бронхиальной астме у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2005. Т. 84, № 6. С. 12–17. EDN: HSTFKZ
14. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., и др. Влияние инвазии *Opisthorchis felineus* на иммунный ответ при бронхиальной астме // *Бюллетень сибирской медицины.* 2010. Т. 9, № 3. С. 85–90. EDN: MSMIQD doi: 10.20538/1682-0363-2010-3-85-90
15. Saltykova I.V., Ittiprasert W., Nevskaya K.V., et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felineus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients // *Front Vet Sci.* 2019. N 6. P. 332. EDN: PDCHOC doi: 10.3389/fvets.2019.00332
16. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., и др. Изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии и их взаимосвязи у населения Томской области // *Бюллетень сибирской медицины.* 2006. Т. 5, № 4. С. 48–51. EDN: HVQRGH doi: 10.20538/1682-0363-2006-4-48-51
17. Ogorodova L.M., Freidin M.B., Sazonov A.E., et al. A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchosis and their relationship in people of Tomsk Oblast // *Parasitol Res.* 2007. Vol. 101, N 4. P. 1165–1168. doi: 10.1007/s00436-007-0588-6
18. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., et al. *O. felineus* negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 7. P. 1096–1104. EDN: XMXPYP doi: 10.1111/all.13120
19. Фёдорова О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза // *Бюллетень сибирской медицины.* 2010. Т. 9, № 5. С. 102–107. EDN: MVJFYX doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
20. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Y., et al. *O. felineus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma // *Acta Trop.* 2014. N 139. P. 53–56. EDN: UEMZWL doi: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004
21. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э., и др. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень сибирской медицины.* 2011. Т. 10, № 1. С. 48–54. EDN: MKRKHY doi: 10.20538/1682-0363-2011-1-48-54
22. Гонсорунова Д.С., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., и др. Участие Т-регуляторных клеток в иммунном ответе при atopическом дерматите // *Бюллетень сибирской медицины.* 2011. Т. 10, № 4. С. 82–88. EDN: OFNNVD doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-82-88
23. Kremer E.E., Ogorodova L.M., Kirillova N.A., et al. [Immunophenotypic characteristic of dendritic cells in bronchial asthma in conditions of extract *O. felineus* in vitro. (In Russ)] // *Annals Russ Academ Med Sci.* 2013. N 5. P. 66–70. EDN: QCUWIL doi: 10.15690/vramn.v68i5.665
24. Pack A.D., Schwartzhoff P.V., Zacharias Z.R., et al. Hemozoin-mediated inflammasome activation limits long-lived anti-malarial immunity // *Cell Rep.* 2021. Vol. 36, N 8. P. 109586. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109586
25. Fontana M.F., Saphire E.O., Pepper M. Plasmodium infection disrupts the T follicular helper cell response to heterologous immunization // *Elife.* 2023. N 12. P. e83330. doi: 10.7554/eLife.83330
26. Surette F.A., Guthmiller J.J., Li L., et al. Extrafollicular CD4 T cell-derived IL-10 functions rapidly and transiently to support anti-Plasmodium humoral immunity // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17, N 2. P. e1009288. doi: 10.1371/journal.ppat.1009288
27. Chen M.M., Shi L., Sullivan D.J. Haemoproteus and schistosoma synthesize heme polymers similar to plasmodium hemozoin and beta-hematin // *Mol Biochem Parasitol.* 2001. Vol. 113, N 1. P. 1–8. doi: 10.1016/s0166-6851(00)00365-0
28. Hoang A.N., Ncokazi K.K., de Villiers K.A., et al. Crystallization of synthetic haemozoin (beta-haematin) nucleated at the surface of lipid particles // *Dalton Trans.* 2010. Vol. 39, N 5. P. 1235–1244. doi: 10.1039/b914359a
29. Coronado L.M., Nadovich C.T., Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool // *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1840, N 6. P. 2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
30. Xiao S.H., Sun J. Schistosoma hemozoin and its possible roles // *Int J Parasitol.* 2017. Vol. 47, N 4. P. 171–183. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.10.005
31. Egan T.J. Haemozoin formation // *Mol Biochem Parasitol.* 2008. Vol. 157, N 2. P. 127–136. doi: 10.1016/j.molbiopara.2007.11.005
32. Dostert C., Guarda G., Romero J.F., et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal // *PLoS One.* 2009. Vol. 4, N 8. P. e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510
33. Uraki R., Das S.C., Hatta M., et al. Hemozoin as a novel adjuvant for inactivated whole virion influenza vaccine // *Vaccine.* 2014. Vol. 32, N 41. P. 5295–5300. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.079
34. Griffith J.W., Sun T., McIntosh M.T., Bucala R. Pure hemozoin is inflammatory in vivo and activates the NALP3 inflammasome via release of uric acid // *J Immunol.* 2009. Vol. 183, N 8. P. 5208–5220. doi: 10.4049/jimmunol.0713552
35. Jaramillo M., Gowda D.C., Radzioch D., Olivier M. Hemozoin increases IFN-gamma-inducible macrophage nitric oxide generation through extracellular signal-regulated kinase- and NF-kappa B-dependent pathways // *J Immunol.* 2003. Vol. 171, N 8. P. 4243–4253. doi: 10.4049/jimmunol.171.8.4243
36. Urban B.C., Todryk S. Malaria pigment paralyzes dendritic cells // *J Biol.* 2006. Vol. 5, N 2. P. 4. doi: 10.1186/jbiol37
37. Jiang Y., Xue X., Chen X., et al. Hemozoin from *Schistosoma japonicum* does not affect murine myeloid dendritic cell function // *Parasitol Res.* 2010. Vol. 106, N 3. P. 653–659. doi: 10.1007/s00436-009-1717-1
38. Truscott M., Evans D.A., Gunn M., Hoffmann K.F. *Schistosoma mansoni* hemozoin modulates alternative activation of macrophages via specific suppression of retlna expression and secretion // *Infect Immun.* 2013. Vol. 81, N 1. P. 133–142. doi: 10.1128/IAI.00701-12

39. Lee M.S., Igari Y., Tsukui T., et al. Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, N 18. P. 2055–2061. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.064
40. Bobade D., Khandare A.V., Deval M., et al. Hemozoin-induced activation of human monocytes toward M2-like phenotype is partially reversed by antimalarial drugs-chloroquine and artemisinin // *Microbiologyopen*. 2019. Vol. 8, N 3. P. e00651. doi: 10.1002/mbo3.651
41. Maknitikul S., Luplertlop N., Chaisri U., et al. Featured article: Immunomodulatory effect of hemozoin on pneumocyte apoptosis via CARD9 pathway, a possibly retarding pulmonary resolution // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018. Vol. 243, N 5. P. 395–407. doi: 10.1177/1535370218757458
42. Keller C.C., Yamo O., Ouma C., et al. Acquisition of hemozoin by monocytes down-regulates interleukin-12 p40 (IL-12p40) transcripts and circulating IL-12p70 through an IL-10-dependent mechanism: In vivo and in vitro findings in severe malarial anemia // *Infect Immun*. 2006. Vol. 74, N 9. P. 5249–5260. doi: 10.1128/IAI.00843-06
43. Sherry B.A., Alava G., Tracey K.J., et al. Malaria-specific metabolite hemozoin mediates the release of several potent endogenous pyrogens (TNF, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta) in vitro, and altered thermoregulation in vivo // *J Inflamm*. 1995. Vol. 45, N 2. P. 85–96.
44. Ranjan R., Karpurapu M., Rani A., et al. Hemozoin regulates inos expression by modulating the transcription factor nf-kb in macrophages // *Biochem Mol Biol J*. 2016. Vol. 2, N 2. P. 10. doi: 10.21767/2471-8084.100019
45. Dostert C., Guarda G., Romero J.F., et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, N 8. P. e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510
46. Perkins D.J., Moore J.M., Otieno J., et al. In vivo acquisition of hemozoin by placental blood mononuclear cells suppresses PGE2, TNF-alpha, and IL-10 // *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. Vol. 311, N 4. P. 839–846. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.073
47. Shio M.T., Eisenbarth S.C., Savaria M., et al. Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases // *PLoS Pathog*. 2009. Vol. 5, N 8. P. e1000559. doi: 10.1371/journal.ppat.1000559
48. Saltykova I.V., Ittiprasert W., Nevskaya K.V., et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felinus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients // *Front Vet Sci*. 2019. N 6. P. 332. doi: 10.3389/fvets.2019.00332
49. Schwarzer E., Skorokhod O.A., Barrera V., Arese P. Hemozoin and the human monocyte: A brief review of their interactions // *Parassitologia*. 2008. Vol. 50, N 1-2. P. 143–145.
50. Deroost K., Tyberghein A., Lays N., et al. Hemozoin induces lung inflammation and correlates with malaria-associated acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013. Vol. 48, N 5. P. 589–600. doi: 10.1165/rcmb.2012-04500C
51. Skorokhod O.A., Alessio M., Mordmüller B., et al. Hemozoin (malarial pigment) inhibits differentiation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells: A peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated effect // *J Immunol*. 2004. Vol. 173, N 6. P. 4066–4074. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4066
52. Schwarzer E., Alessio M., Ulliers D., Arese P. Phagocytosis of the malarial pigment, hemozoin, impairs expression of major histocompatibility complex class II antigen, CD54, and CD11c in human monocytes // *Infect Immun*. 1998. Vol. 66, N 4. P. 1601–1606. doi: 10.1128/IAI.66.4.1601-1606.1998
53. Waseem S., Ur-Rehman K., Kumar R., Mahmood T. Hemozoin enhances maturation of murine bone marrow derived macrophages and myeloid dendritic cells // *Iran J Immunol*. 2016. Vol. 13, N 1. P. 1–8.
54. Cambos M., Bazinet S., Abed E., et al. The IL-12p70/IL-10 interplay is differentially regulated by free heme and hemozoin in murine bone-marrow-derived macrophages // *Int J Parasitol*. 2010. Vol. 40, N 9. P. 1003–1012. doi: 10.1016/j.ijpara.2010.02.007
55. Shi W., Xu N., Wang X., et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives // *J Inflamm Res*. 2022. N 15. P. 475–491. doi: 10.2147/JIR.S348079
56. Liu J.Y., Li L.Y., Yang X.Z., et al. Adoptive transfer of dendritic cells isolated from helminth-infected mice enhanced T regulatory cell responses in airway allergic inflammation // *Parasite Immunol*. 2011. N 33. P. 525–534. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01308.x
57. Coronado L.M., Nadovich C.T., Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool // *Biochim Biophys Acta*. 2014. Vol. 1840, N 6. P. 2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
58. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling // *Nat Rev Immunol*. 2016. Vol. 16, N 7. P. 407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58
59. Toldo S., Mauro A.G., Cutter Z., Abbate A. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018. Vol. 315, N 6. P. H1553–H1568. doi: 10.1152/ajpheart.00158.2018
60. De Queiroz G.A., da Silva R.R., de Pires A.O., et al. New variants in NLRP3 inflammasome genes increase risk for asthma and blomia tropicalis-induced allergy in a Brazilian population // *Cytokine X*. 2020. Vol. 2, N 3. P. 100032. doi: 10.1016/j.cyttox.2020.100032
61. Madouri F., Guillou N., Fauconnier L., et al. Caspase-1 activation by NLRP3 inflammasome dampens IL-33-dependent house dust mite-induced allergic lung inflammation // *J Mol Cell Biol*. 2015. Vol. 7, N 4. P. 351–365. doi: 10.1093/jmcb/mjv012
62. Préfontaine D., Lajoie-Kadoch S., Foley S., et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: Evidence of expression by airway smooth muscle cells // *J Immunol*. 2009. Vol. 183, N 8. P. 5094–5103. doi: 10.4049/jimmunol.0802387
63. Faustino L.D., Griffith J.W., Rahimi R.A., et al. Luster interleukin-33 activates regulatory T cells to suppress innate $\gamma\delta$ T cell responses in the lung // *Nat Immunol*. 2020. Vol. 21, N 11. P. 1371–1383. doi: 10.1038/s41590-020-0785-3

REFERENCES

1. Vasileiadou S, Ekerljung L, Bjerg A, Goksör E. Asthma increased in young adults from 2008–2016 despite stable allergic rhinitis and reduced smoking. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253322. EDN: VTRWEP doi: 10.1371/journal.pone.0253322
2. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. EDN: KHUTQP doi: 10.1007/s11894-019-0705-6
3. Biagioni B, Vitiello G, Bormioli S, et al. Migrants and allergy: A new view of the atopic march. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(3):100–114. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.96
4. Khosravi M, Mirsamadi ES, Mirjalali H, Zali MR. Isolation and functions of extracellular vesicles derived from parasites: The promise of a new era in immunotherapy, vaccination, and diagnosis. *Int J Nanomedicine*. 2020;(15):2957–2969. EDN: MJUUBP doi: 10.2147/IJN.S250993
5. Lothstein KE, Gause WC. Mining helminths for novel therapeutics. *Trends Mol Med*. 2021;27(4):345–364. doi: 10.1016/j.molmed.2020.12.010
6. Wenjie S, Ning X, Xuelin W, et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives. *J Inflamm Res*. 2022;(15):475–491. EDN: HLEQUG doi: 10.2147/JIR.S348079
7. Hendrik JP, van der Zande, Zawistowska-Deniziak A, Guigas B. Immune regulation of metabolic homeostasis by helminths and their molecules. *Trends Parasitol*. 2019;35(10):795–808. doi: 10.1016/j.pt.2019.07.014
8. Wu Z, Wang L, Tang Y, Sun X. Parasite-derived proteins for the treatment of allergies and autoimmune diseases. *Front Microbiol*. 2017;(8):2164. doi: 10.3389/fmicb.2017.02164
9. Maruszewska-Cheruiyot M, Szewczak L, Krawczak-Wójcik K, et al. The production of excretory-secretory molecules from *Heligmosomoides polygyrus bakeri* fourth stage larvae varies between mixed and single sex cultures. *Parasit Vectors*. 2021;14(1):1–10. EDN: NOZQIY doi: 10.1186/s13071-021-04613-9
10. Zakeri A, Hansen EP, Andersen SD, et al. Immunomodulation by helminths: Intracellular pathways and extracellular vesicles. *Front Immunol*. 2018;(9):2349. doi: 10.3389/fimmu.2018.02349
11. Pershina AG, Saltykova IV, Ivanov VV, et al. Hemozoin "knobs" in *O. felineus* infected liver. *Parasit Vectors*. 2015;(8):459. EDN: UZZGJT doi: 10.1186/s13071-015-1061-5
12. Lvova M, Zhukova M, Kiseleva E, et al. Hemozoin is a product of heme detoxification in the gut of the most medically important species of the family Opisthorchiidae. *Int J Parasitol*. 2016;46(3):147–156. doi: 10.1016/j.ijpara.2015.12.003
13. Evdokimova TA, Ogorodova LM. Influence of chronic opisthorchis invasion upon immune response and clinical presentations of pediatric bronchial asthma. *Pediatrics: zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2005;84(6):12–17. EDN: HSTFKZ
14. Ogorodova LM, Freidin MB, Sazonov AE, et al. Opisthorchis felinus invasion influence on immunity in bronchial asthma. *Bulletin Siberian Med*. 2010;9(3):85–90. EDN: MSMIQD doi: 10.20538/1682-0363-2010-3-85-90.
15. Saltykova IV, Ittiprasert W, Nevskaya KV, et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felineus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients. *Front Vet Sci*. 2019;(6):332. EDN: PDCHOC doi: 10.3389/fvets.2019.00332
16. Ogorodova LM, Freidin MB, Sazonov AE, et al. Study of occurrence and correlation between allergic diseases and opisthorchiasis in the population of the Tomsk Region. *Bulletin Siberian Med*. 2006;5(4):48–51. EDN: HVQRGH doi: 10.20538/1682-0363-2006-4-48-51
17. Ogorodova LM, Freidin MB, Sazonov AE, et al. A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchiasis and their relationship in people of Tomsk Oblast. *Parasitol Res*. 2007;101(4):1165–1168. doi: 10.1007/s00436-007-0588-6
18. Fedorova OS, Janse JJ, Ogorodova LM, et al. *O. felineus* negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy*. 2017;72(7):1096–1104. EDN: XMXYPY doi: 10.1111/all.13120
19. Fyodorova OS. Food allergy prevalence in children of opisthorchiasis world region. *Bulletin Siberian Med*. 2010;9(5):102–107. EDN: MVJFYX doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
20. Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY, et al. *O. felineus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Trop*. 2014;(139):53–56. EDN: UEMZWL doi: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004
21. Kirillova NA, Deyev IA, Kremer YE, et al. T-regulatory cells subpopulation in bronchial asthma and heterogeneous phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Siberian Med*. 2011;10(1):48–54. EDN: MKRKHY doi: 10.20538/1682-0363-2011-1-48-54
22. Gonsoronova DS, Ogorodova LM, Fyodorova OS, et al. T-regulatory cells in atopic dermatitis immune response. *Bulletin Siberian Med*. 2011;10(4):82–88. EDN: OFNNVD doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-82-88
23. Kremer EÉ, Ogorodova LM, Kirillova NA, et al. [Immunophenotypic characteristic of dendritic cells in bronchial asthma in conditions of extract *O. felineus* in vitro. (In Russ)]. *Annals Russ Academ Med Sci*. 2013;(5):66–70. EDN: QCUWIL doi: 10.15690/vramn.v68i5.665
24. Pack AD, Schwartzhoff PV, Zacharias ZR, et al. Hemozoin-mediated inflammasome activation limits long-lived anti-malarial immunity. *Cell Rep*. 2021;36(8):109586. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109586
25. Fontana MF, Saphire EO, Pepper M. Plasmodium infection disrupts the T follicular helper cell response to heterologous immunization. *Elife*. 2023(12):e83330. doi: 10.7554/eLife.83330
26. Surette FA, Guthmiller JJ, Li L, et al. Extrafollicular CD4 T cell-derived IL-10 functions rapidly and transiently to support anti-Plasmodium humoral immunity. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009288. doi: 10.1371/journal.ppat.1009288
27. Chen MM, Shi L, Sullivan DJ. Haemoproteus and schistosoma synthesize heme polymers similar to plasmodium hemozoin and beta-hematin. *Mol Biochem Parasitol*. 2001;113(1):1–8. doi: 10.1016/s0166-6851(00)00365-0
28. Hoang AN, Ncokazi KK, de Villiers KA, et al. Crystallization of synthetic haemozoin (beta-haematin) nucleated at the surface of lipid particles. *Dalton Trans*. 2010;39(5):1235–1244. doi: 10.1039/b914359a
29. Coronado LM, Nadovich CT, Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(6):2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
30. Xiao SH, Sun J. Schistosoma hemozoin and its possible roles. *Int J Parasitol*. 2017;47(4):171–183. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.10.005
31. Egan TJ. Haemozoin formation. *Mol Biochem Parasitol*. 2008;157(2):127–36. doi: 10.1016/j.molbiopara.2007.11.005
32. Dostert C, Guarda G, Romero JF, et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. *PLoS One*. 2009;4(8):e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510

- 33.** Uraki R, Das SC, Hatta M, et al. Hemozoin as a novel adjuvant for inactivated whole virion influenza vaccine. *Vaccine*. 2014;32(41):5295–5300. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.079
- 34.** Griffith JW, Sun T, McIntosh MT, Bucala R. Pure Hemozoin is inflammatory in vivo and activates the NALP3 inflammasome via release of uric acid. *J Immunol*. 2009;183(8):5208–5220. doi: 10.4049/jimmunol.0713552
- 35.** Jaramillo M, Gowda DC, Radzioch D, Olivier M. Hemozoin increases IFN-gamma-inducible macrophage nitric oxide generation through extracellular signal-regulated kinase- and NF-kappa B-dependent pathways. *J Immunol*. 2003;171(8):4243–4253. doi: 10.4049/jimmunol.171.8.4243
- 36.** Urban BC, Todryk S. Malaria pigment paralyzes dendritic cells. *J Biol*. 2006;5(2):4. doi: 10.1186/jbiol37
- 37.** Jiang Y, Xue X, Chen X, et al. Hemozoin from *Schistosoma japonicum* does not affect murine myeloid dendritic cell function. *Parasitol Res*. 2010;106(3):653–659. doi: 10.1007/s00436-009-1717-1
- 38.** Truscott M, Evans DA, Gunn M, Hoffmann KF. *Schistosoma mansoni* hemozoin modulates alternative activation of macrophages via specific suppression of retNla expression and secretion. *Infect Immun*. 2013;81(1):133–142. doi: 10.1128/IAI.00701-12
- 39.** Lee MS, Igari Y, Tsukui T, et al. Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation. *Vaccine*. 2016;34(18):2055–2061. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.064
- 40.** Bobade D, Khandare AV, Deval M, et al. Hemozoin-induced activation of human monocytes toward M2-like phenotype is partially reversed by antimalarial drugs-chloroquine and artemisinin. *Microbiologyopen*. 2019;8(3):e00651. doi: 10.1002/mbo3.651
- 41.** Maknitikul S, Luplertlop N, Chaisri U, et al. Featured article: Immunomodulatory effect of hemozoin on pneumocyte apoptosis via CARD9 pathway, a possibly retarding pulmonary resolution. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(5):395–407. doi: 10.1177/1535370218757458
- 42.** Keller CC, Yamo O, Ouma C, et al. Acquisition of hemozoin by monocytes down-regulates interleukin-12 p40 (IL-12p40) transcripts and circulating IL-12p70 through an IL-10-dependent mechanism: In vivo and in vitro findings in severe malarial anemia. *Infect Immun*. 2006;74(9):5249–5260. doi: 10.1128/IAI.00843-06
- 43.** Sherry BA, Alava G, Tracey KJ, et al. Malaria-specific metabolite hemozoin mediates the release of several potent endogenous pyrogens (TNF, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta) in vitro, and altered thermoregulation in vivo. *J Inflamm*. 1995;45(2):85–96.
- 44.** Ranjan R, Karpurapu M, Rani A, et al. Hemozoin regulates inos expression by modulating the transcription factor NF-KB in macrophages. *Biochem Mol Biol J*. 2016;2(2):10. doi: 10.21767/2471-8084.100019
- 45.** Dostert C, Guarda G, Romero JF, et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. *PLoS One*. 2009;4(8):e6510. doi: 10.1371/journal.pone.0006510
- 46.** Perkins DJ, Moore JM, Otieno J, et al. In vivo acquisition of hemozoin by placental blood mononuclear cells suppresses PGE2, TNF-alpha, and IL-10. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311(4):839–846. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.073
- 47.** Shio MT, Eisenbarth SC, Savaria M, et al. Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases. *PLoS Pathog*. 2009;5(8):e1000559. doi: 10.1371/journal.ppat.1000559
- 48.** Saltykova IV, Ittiprasert W, Nevskaya KV, et al. Hemozoin from the liver fluke, *O. felineus*, modulates dendritic cell responses in bronchial asthma patients. *Front Vet Sci*. 2019;6:332. doi: 10.3389/fvets.2019.00332
- 49.** Schwarzer E, Skorokhod OA, Barrera V, Arese P. Hemozoin and the human monocyte: A brief review of their interactions. *Parassitologia*. 2008;50(1-2):143–145.
- 50.** Deroost K, Tyberghein A, Lays N, et al. Hemozoin induces lung inflammation and correlates with malaria-associated acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(5):589–600. doi: 10.1165/rcmb.2012-04500C
- 51.** Skorokhod OA, Alessio M, Mordmüller B, et al. Hemozoin (malarial pigment) inhibits differentiation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells: A peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated effect. *J Immunol*. 2004;173(6):4066–4074. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4066
- 52.** Schwarzer E, Alessio M, Ulliers D, Arese P. Phagocytosis of the malarial pigment, hemozoin, impairs expression of major histocompatibility complex class II antigen, CD54, and CD11c in human monocytes. *Infect Immun*. 1998;66(4):1601–1606. doi: 10.1128/IAI.66.4.1601-1606.1998
- 53.** Waseem S, Ur-Rehman K, Kumar R, Mahmood T. Hemozoin enhances maturation of murine bone marrow derived macrophages and myeloid dendritic cells. *Iran J Immunol*. 2016;13(1):1–8.
- 54.** Cambos M, Bazinet S, Abed E, et al. The IL-12p70/IL-10 interplay is differentially regulated by free heme and hemozoin in murine bone-marrow-derived macrophages. *Int J Parasitol*. 2010;40(9):1003–1012. doi: 10.1016/j.ijpara.2010.02.007
- 55.** Shi W, Xu N, Wang X, et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: Current and future perspectives. *J Inflamm Res*. 2022;15:475–491. doi: 10.2147/JIR.S348079
- 56.** Liu JY, Li LY, Yang XZ, et al. Adoptive transfer of dendritic cells isolated from helminth-infected mice enhanced T regulatory cell responses in airway allergic inflammation. *Parasite Immunol*. 2011;33:525–534. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01308.x
- 57.** Coronado LM, Nadovich CT, Spadafora C. Malarial hemozoin: From target to tool. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(6):2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009
- 58.** Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58
- 59.** Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, Abbate A. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(6):H1553–H1568. doi: 10.1152/ajpheart.00158.2018
- 60.** De Queiroz GA, da Silva RR, de Pires AO, et al. New variants in NLRP3 inflammasome genes increase risk for asthma and *Blomia tropicalis*-induced allergy in a Brazilian population. *Cytokine X*. 2020;2(3):100032. doi: 10.1016/j.cytox.2020.100032
- 61.** Madouri F, Guillou N, Fauconnier L, et al. Caspase-1 activation by NLRP3 inflammasome dampens IL-33-dependent house dust mite-induced allergic lung inflammation. *J Mol Cell Biol*. 2015;7(4):351–365. doi: 10.1093/jmcb/mjv012
- 62.** Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: Evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol*. 2009;183(8):5094–5103. doi: 10.4049/jimmunol.0802387
- 63.** Faustino LD, Griffith JW, Rahimi RA, et al. Luster interleukin-33 activates regulatory T cells to suppress innate $\gamma\delta$ T cell responses in the lung. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1371–1383. doi: 10.1038/s41590-020-0785-3

ОБ АВТОРАХ

*** Мелентьева Анастасия Павловна;**

адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
ORCID: 0009-0009-5600-5760;
e-mail: anastasiymelenteva@gmail.com

Паршуткина Тамара Андреевна;

ORCID: 0009-0008-3948-3608;
e-mail: tamara.parshutkina@gmail.com

**Огородова Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор,
член-корр. РАН;**

ORCID: 0000-0002-2962-1076;
e-mail: edu@tomsk.gov.ru

Фёдорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-7130-9609;
eLibrary SPIN: 5285-4593;
e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Anastasiay P. Melenteva;**

address: 2 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, Russia;
ORCID: 0009-0009-5600-5760;
e-mail: anastasiymelenteva@gmail.com

Tamara A. Parshutkina;

ORCID: 0009-0008-3948-3608;
e-mail: tamara.parshutkina@gmail.com

**Ludmila M. Ogorodova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences;**

ORCID: 0000-0002-2962-1076;
e-mail: edu@tomsk.gov.ru

Olga S. Fedorova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-7130-9609;
eLibrary SPIN: 5285-4593;
e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author