

## АЛЛЕРГИЯ И РАК

\*Ю.А. Кузьмин

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы

(\*Корреспондирующий автор: Ю.А. Кузьмин. E-mail: yrkuz@mail.ru)

### Аннотация

Многие исследователи указывают на значительное снижение риска онкологической патологии у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями. В настоящее время возросло понимание ключевой роли микроокружения в развитии опухоли. К ним относятся опухоль-ассоциированные макрофаги (ТАМ – tumor-associated macrophages), регуляторные Т-лимфоциты (Трег-клетки) и клетки - супрессоры миелоидного происхождения (МС). Известно, что IgE появляются при аллергии и эти антитела способны переформатировать проопухолевые макрофаги и Трег-клетки в сторону провоспалительного состояния и настраивать их на противоопухолевую функцию

**Ключевые слова:** рак, аллергия, микроокружение, антитела IgE.

**Введение.** Несмотря на значительные достижения в современной онкоиммунологии, многие вопросы, в частности взаимоотношение аллергических и злокачественных патологий остаются открытыми. Интерес к этому остается повышенным в связи с тем, что в основе аллергии и рака лежат иммунологические механизмы. Если аллергию рассматривают как проявление усиленного иммунитета (гиперактивность) гуморального иммунитета, то онкология - это прежде всего угнетение клеточного иммунитета. Врожденный и приобретенный, гуморальный и клеточный иммунитет каждого человека не существуют отдельно друг от друга. Все звенья иммунитета взаимосвязаны и взаимозависимы в большей или меньшей степени. Иммунная система едина в своем многообразии. Часто, первичная иммунопатология со стороны гуморального звена иммунитета в конечном итоге приводит к нарушениям и со стороны клеточного звена иммунитета. И наоборот.

Имеются отдельные сведения о повышении риска ряда онкологических заболеваний у больных аллергией, однако, подавляющее большинство исследователей указывают на значительное снижение риска онкологической патологии у лиц, страдающих онкологическими заболеваниями [1]. Анализируя ряд сообщений, Н.М. Бережная отмечает, что доля онкологических больных, страдавших прежде аллергическими заболеваниями, составляет 2,0-4,9 % при общей распространенности аллергозов среди населения от 12,9 до 15 % [2]. Различные виды аллергии могут защитить человека от распространённой разновидности рака мозга. К такому выводу пришли медики, опросившие тысячу пациентов госпиталей США. В исследовании принимали участие 344 больных с глиомой (glioma) – опухолью, развивающейся в головном и спинном мозге, и 612 добровольцев, не имеющих рака. Выяснилось, что аллергия встречалась лишь у 35% онкологических больных, в то время как у здоровых участников опроса аллергию находили в 45% случаев [3].

Анализ смертности от рака, проведённый в США и Канаде, показал, что пациенты с аллергией умирали от

злокачественных образований реже на 10%. Наличие бронхиальной астмы у женщин снижает риск развития рака шейки матки на 44%, а рака яичников – на 40%. Согласно европейским исследованиям, аллергия снижает риск развития рака кожи и молочных желёз, а детей-аллергиков реже достигают лейкемия, злокачественные опухоли кожи и лёгких. Какие защитные механизмы лежат в основе этого явления, до конца неясно. Но, поскольку при аллергии отмечается повышенная иммунная реактивность организма, есть предположение, что это и позволяет иммунитету своевременно находить и обезвреживать раковые клетки [4].

Многие исследователи, наблюдавшие случаи злокачественных новообразований у лиц с аллергическими заболеваниями в анамнезе, отмечают следующую закономерность: симптомы аллергии исчезали за несколько лет до появления опухоли [5]. Интересные сведения приводят киевские онкоиммунологи И. Лернер, Ю. Урманский и С. Якут (1978), длительное время наблюдавшие за семьей, все члены которой на протяжении нескольких поколений умирали от рака в сравнительно молодом возрасте, за исключением двух сестер, страдавших бронхиальной астмой и доживших до глубокой старости [6]. Ряд эпидемиологических метаанализов показывают, что сенсибилизация IgE (аллергия гинекологический рак, рак поджелудочной железы и детский лейкоз [7; 11]). В настоящее время возросло понимание ключевой роли микроокружения в развитии опухоли и лекарственной устойчивости: опухоль больше не рассматривается в качестве производной одной трансформированной клетки, а является результатом взаимодействия различных опухоль-ассоциированных клеточных популяций с аномальным фенотипом и функциями, которые способствуют канцерогенезу. Микроокружение опухоли состоит из белков внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена, а также из широкого спектра опухоль-ассоциированных клеток, в том числе из фибробластов, нейтрофилов, макрофагов и кровеносных сосудов. Данные компо-

ненты играют ключевую роль в поддержании роста и прогрессии опухоли, особенно на начальных стадиях метастазирования, и определяют физиологию опухолевых клеток. Взаимодействие между опухолевыми и опухоль-ассоциированными клетками в микроокружении опухоли не только оказывает стимулирующее действие на рост опухоли, ее метастазирование, но и индуцирует эпителиально-мезенхимный переход и ангиогенез, а также способствует развитию устойчивости к лекарственной и лучевой терапии [12; 13].

Различные типы стромальных клеток микроокружения рекрутируются из смежных с опухолью нормальных тканей. Главным источником стромальных клеток является костный мозг. Основными типами стромальных клеток, участвующими в прогрессии опухоли, являются клетки крови и лимфатической системы, фибробласты и клетки костного мозга, включая нейтрофилы, тучные клетки, моноциты/макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, мезенхимные стволовые клетки, а также эпителиальные и эндотелиальные клетки [14; 15]. Моноциты крови проникают в опухоль и дифференцируются в опухоль-ассоциированные макрофаги (ТАМ – tumor-associated macrophages) с противовоспалительным фенотипом в ответ на сигнальные молекулы, продуцируемые опухолью, такие как интерлейкин IL-4, IL-10 и трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ . Эти сигналы подавляют противоопухолевый иммунитет и стимулируют развитие новых кровеносных сосудов и, следовательно, рост опухоли и метастазирование [16]. Это макрофаги с фенотипом M2 играют важную роль в процессе онкогенеза, подавляя иммунный ответ, ремоделируя внеклеточный матрикс и стимулируя ангиогенез [17]. Макрофаги с фенотипом M1 (классически активированные макрофаги) экспрессируют бактерицидные молекулы и рецепторы. Макрофаги приобретают фенотип M1 в ответ на эндогенные воспалительные стимулы, такие как Th1-ассоциированный цитокин интерферон- $\gamma$ . Они продуцируют провоспалительные цитокины и тем самым стимулируют воспалительную реакцию [18]. Макрофаги M1 играют важную роль во врожденной защите хозяина и в уничтожении опухолевых клеток. Поэтому их считают противоопухолевыми макрофагами. Макрофаги M2 имеют тенденцию проявлять иммуносупрессивный фенотип, способствуя восстановлению тканей и развитию опухоли [19]. Макрофаги M1 способствуют элиминации опухоли, тогда как макрофаги M2 способствуют канцерогенезу. Макрофаги M1 способны убивать и уничтожать раковые клетки в соответствии со своей основной физиологической функцией – устранением чужеродных и вредных веществ. Клетки M1 инициируют выработку цитокинов в микроокружении опухоли и способствуют разрушению раковых клеток, рекрутируя проиммуностимулирующие лейкоциты и фагоцитируя опухолевые клетки [20; 21]. ТАМ являются необходимым фактором, опосредующим инвазию, миграцию и метастазирование опухолевых клеток: после взаимодействия с ТАМ опухолевые клетки проявляют повышенную инвазивную и премеастатическую активность [22]. ТАМ также

способствуют увеличению способности опухолевых клеток адгезироваться к эндотелиальным клеткам [8; 71]. Поскольку повышенная инфильтрация ТАМ связана с плохим прогнозом и терапевтической неудачей при раке, перепрограммирование ТАМ в направлении противоопухолевого фенотипа M1 и подавление ТАМ может предоставить многообещающие стратегии для лечения рака [23; 69]. ТАМ являются самой большой по численности популяцией иммунных клеток в опухолевом микроокружении, и их присутствие коррелирует со снижением продолжительности жизни онкологических больных [70]. Макрофаги M2 играют ведущую роль в распространении опухоли [22]. Макрофаги M2 оказывают заметное влияние на развитие опухоли как в первичных, так и в метастатических очагах [71].

Известно, что IgE-антитела запускают развитие аллергии.

Имуноглобулин E, за продукцию которого отвечают Т-хелперы второго типа, считаются главным посредником всех аллергических реакций. Было показано подавляющее действие этого иммуноглобулина на некоторые виды опухолей. Моноклональные IgE антитела ингибировали рост мышинной модели карциномы яичников на мышах. Инъекции мышам с опухолями IgE приводило к инфильтрации моноцитов в опухолях и увеличению выживаемости мышей. Инкубация очищенных моноцитов и IgE с опухолевыми клетками яичника *in vitro* приводила к гибели опухолевых клеток в результате фагоцитоза этих клеток моноцитами [24].

В ответ на введение мышам с опухолью IgE-антител появляется значительный энергичный иммунный ответ, включая тучные клетки, базофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и эозинофилы. Аналогичная картина, связанная с IgE-антителами наблюдается при аллергиях и паразитозах [25; 26]. Оказалось, что антитела класса IgE способствуют ограничению роста рака на моделях грызунов, связанного со значительной инфильтрацией ТАМ. IgE перепрограммирует альтернативно активированные макрофаги человека в сторону провоспалительных противоопухолевых состояний (27). IgE способен переформатировать альтернативно активированные проопухолевые макрофаги M2 в сторону провоспалительного состояния и настраивать их на противоопухолевую функцию, напоминая фенотип M1 [28; 29; 30; 31].

Доказана роль не только IgE, но и его рецепторов Fc в иммунном надзоре за опухолью. Это низкоаффинный CD23, рецептор Fc IgE. Olteanu et al. [32] и Linderoth et al. [33] отметили значительно более высокую выживаемость у пациентов с лимфомой, раковые клетки которых экспрессировали CD23, по сравнению с теми, которые были CD23-отрицательными, предполагая, что связывание IgE с опухолевыми клетками может приводить к ингибированию или уничтожению клеток опухоли. Ye et al. [34] продемонстрировали с помощью моделей клеточных культур, что взаимодействия IgE с CD23, экспрессируемыми на раковых клетках толстой кишки, могут запускать апоптоз раковых клеток. Взятые вместе, эти данные позволяют

предположить, что антитела IgE с предполагаемой ролью CD23 могут обеспечивать местную длительную противоопухолевую защиту.

Изучался уровень IgE (общих в сыворотке или аллерген-специфичных) на риск появления рака и смертности. Оказалось, что более высокие уровни общего сывороточного IgE коррелируют со снижением риска рака в целом [35; 36; 37]. И более высокие уровни IgE могут коррелировать с более длительной выживаемостью по сравнению с пациентами с низким или даже средним уровнем [38; 39]. В отдельных исследованиях Nigro et al. [40] и Singer et al. [41] каждый использовал модели мышей для представления высоких уровней IgE, обычно наблюдаемых у пациентов с атопией, а также модели мышей с низким или IgE-дефицитом; при этом оба наблюдали повышенную выживаемость у мышей с высоким уровнем IgE. Отсутствие ответа IgE было достаточно для увеличения роста опухоли и снижения выживаемости мышей, даже при предварительной иммунизации их против опухолевых клеток [40]. Точно также, как и на мышах, иммунодефицит IgE у человека (обычно уровень IgE в сыворотке  $<2,5$  kU/L), представляет повышенный риск злокачественных новообразований у взрослых и детей. В серии исследований Ferastraoraru et al. сообщили, что риск появления рака выше у пациентов с дефицитом IgE [42; 43; 44].

Лечение моноклональным человеческим химерным антителом класса IgE и специфичным для опухолево-ассоциированного антигена приводило к рекрутированию макрофагов в опухолевые поражения и было связано со значительным снижением роста опухоли и метастазов в легких крыс [45]. Эти данные свидетельствуют о том, что антитела IgE могут активировать и привлекать макрофаги к опухоли и, таким образом, могут представлять собой подход к лечению рака [46; 47]. Ранее сообщалось, что системное лечение противоопухолевым IgE снижает рост опухоли в различных моделях рака *in vivo*, что связано со значительным привлечением макрофагов к опухолям [45; 48].

Авторы Giulia PellizzariCoran [49] изучали каким образом стимуляция IgE может влиять на активацию макрофагов. С этой целью были получены макрофаги человека, с типичными маркерами фенотипов M1 и M2. Около 40% макрофагов M2 экспрессировали высокоаффинный рецептор IgE FcεRI, в то время как приблизительно 20% клеток в каждой подгруппе M1 и M2 экспрессировали низкоаффинный рецептор IgE CD23.

IgE, связанный с поверхностью клеток макрофагов M2 запускал повышенную экспрессию костимулирующей молекулы CD80, типичного маркера макрофагов M1. Повышение регуляции костимулирующей молекулы CD80 на поверхности антигенпрезентирующих клеток, включая макрофаги, может указывать на нормальное созревание клеток, что обеспечивает более эффективную презентацию антигена и проявление их противоопухолевой активности. Более того, стимуляция IgE не влияла на экспрессию CD163 – маркера M2 в любой популяции макрофагов. Антитела класса IgE способствуют ограничению роста рака на моделях грызунов, связанного со значительной инфильтрацией

TAM. IgE перепрограммирует альтернативно активированные макрофаги человека в сторону провоспалительных противоопухолевых состояний. О противоопухолевом потенциале антител класса IgE сообщалось в многочисленных исследованиях в развивающейся области аллергоонкологии, посвященной связи между ответами Th2 и IgE с раком [50; 51].

Раковые клетки секретируют хемоаттрактанты (например, M-CSF- колониестимулирующий фактор макрофагов, PDGF - фактор роста тромбоцитов), которые привлекают моноциты с периферии к месту опухоли. Моноциты дифференцируются в TAM, обладающие способностью секретировать про-, а также противовоспалительные медиаторы в зависимости от состояния их дифференцировки [52]. В то время как первоначально макрофаги M1 могут ингибировать рост опухоли, более поздние M2-подобные макрофаги создают благоприятное проонкогенное микроокружение и являются источником высоких уровней иммуносупрессивных цитокинов, таких как IL-10 [53; 54; 55]. IL-10, с одной стороны, опосредованно подавляет продукцию IgE [56], а с другой стороны, он ускоряет опосредованное через IL-4 переключение В-клетками продукцию изотипа IgG4 [57]. Таким образом, IL-10 имеет решающее значение для изменения баланса в сторону низкого соотношения IgE / IgG4. Это хорошо известно в контексте IgE-опосредованной аллергии, когда иммунотерапия аллергеном обычно сдвигает ответ в сторону продукции IgG4, процесса, который, как известно, связан с иммунной толерантностью к аллергену. В отличие от IgE, IgG4 вызывает самую слабую активацию FcγR (гамма-рецептор Fc) на эффекторных клетках из всех иммуноглобулинов, и это единственный подкласс / изотип IgG, который не активирует систему комплемента [58]. Присутствие IgG4 может формировать иммуносупрессивное микроокружение [59].

IgG4 является доминирующим подклассом IgG как в сыворотке, так и в опухолевой ткани пациентов с карциномой щитовидной железы [60; 61], меланомы [62] в тканях рака поджелудочной железы [63], раке желудка [64]. Большое количество IgG4-положительных клеток в опухолевых тканях связано обычно с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Экспрессия IgG4 связана с иммунной толерантностью при аллергических заболеваниях [65], и как было показано, увеличивается при длительной или высокой дозе антигенной стимуляции у пациентов с атопией, проходящих иммунотерапию аллергеном. Новые данные также указывают на то, что IgG4 высоко экспрессируется в некоторых типах опухолевой ткани [63; 64] и его наличие коррелирует с плохим прогнозом при некоторых злокачественных новообразованиях.

В отличие от IgG4, перекрестное связывание IgE на опухолевых антигенах, образующих TAM [66] может запускать активацию эффекторных клеток и высвобождение медиаторов, полученных из тучных клеток, таких как TNF-α. Это стимулирует врожденные реакции эффекторных клеток, которые могут способствовать противоопухолевому воспалению. Многообещающие исследования роли IgE в развитии рака привели к соз-

данию новой области алергоонкологии, исследующей многогранные функции IgE при раке. Интересно, что IgE может репрограммировать моноциты и макрофаги в сторону цитотоксических функций [67; 68] и первое терапевтическое применение опухолеспецифического IgE-антитела MOv18 у пациентов с раком яичников в настоящее время продолжается в рамках зарегистрированного клинического испытания [59].

Кроме опухоль-ассоциированных макрофагов в микроокружении опухоли присутствуют другие клетки, проявляющие иммуносупрессивные свойства; важнейшими из них являются регуляторные Т-лимфоциты (Трег-клетки). Это Т-супрессоры - центральные регуляторы иммунного ответа. Основная их функция - контролировать силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (хелперов и киллеров).

Т-лимфоциты-хелперы подразделяются на два типа, каждый из которых выполняет свою функцию. Т-хелперы 1 типа (экспрессирующие цитокины IL-2, IFN- $\gamma$ ) способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя Т-киллеры, которые уничтожают «врага» – будь то микроб, вирус или же генетически измененные (злокачественные) собственные клетки. Т-хелперы 2 типа (продуцирующие цитокины IL-4, IL-5, IL-13) активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа (антител) – защиты организма от бактерий, находящихся во внеклеточном пространстве и крови. Они же запускают и развитие аллергии через иммуноглобулины Е. Точный механизм заставляющий В-клетки продуцировать иммуноглобулины Е неизвестен.

Большинство алергенов небольшие белки и активны в очень низких дозах. Антитела IgE посредством Fc-рецепторов связываются (сенсбилизация) с тучными клетками. Если индивид подвергается повторному воздействию алергена, то происходит перекрестное взаимодействие мембраносвязанного IgE. Это приводит к немедленному высвобождению медиаторов (гистамин, лейкотриены и т.д.) и соответствующей клинической картине: расширение кровеносных сосудов, сокращение гладкой мускулатуры, выделение слизи, отекам. Между Th1 и Th2 существует антагонизм: при повышении активности одних, угнетается функция других. В итоге преобладает или Th1 - Т-клеточный (Т киллеры) или Th2 - В-клеточный (В-лимфоциты-антитела) иммунитет.

Регуляторные Т-клетки в норме присутствуют в организме и препятствуют развитию аутоиммунных реакций. Они образуются в активную фазу иммунного ответа на патогены и ограничивают мощный иммунный ответ, который мог бы повредить здоровым клеткам организма. Вместе с тем накопление этих клеток в опухоли ингибирует противоопухолевый иммунный ответ. Гистологические исследования биоптатов опухолей показывают, что Трег обычно находятся вокруг опухолевой массы, подавляя таким образом противоопухолевый иммунный ответ организма [72].

Трег осуществляют контроль алерген-специфического иммунного ответа посредством нескольких механизмов:

- супрессия дендритных клеток;
- супрессия эффекторных Th1, Th2 и Th17-клеток;
- супрессия алерген-специфических IgE и индукция выработки IgG4 и IgA;
- супрессия тучных клеток, базофилов и эозинофилов;
- супрессия миграции эффекторных Т-клеток в ткани.

Данные типы клеток блокируют иммунный ответ против опухоли посредством нарушения презентации антигена дендритными клетками, ингибированием пролиферации и активации В - и Т-лимфоцитов или цитотоксической активности НК-клеток [73]. При прямом механизме супрессии Трег-клетки взаимодействуют с эффекторными Т-клетками, вызывая апоптоз, что эффективно подавляет пул активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и способствует росту опухоли. Истощение Трег-клеток или ингибирование их функции могут привести к регрессии опухоли под действием гипериммунного ответа [74; 75].

Участие Трег в опухолевом патогенезе подтверждается увеличением их количества в крови и опухолевом микроокружении у пациентов при различных локализациях злокачественного процесса. Известно, что опухоль может активно рекрутировать Трег в опухолевое микроокружение с целью избежать иммунного ответа. Накопление Трег в опухоли связывают с плохим прогнозом [76; 77].

Синтезируемый Трег клетками ИЛ-10 способствует уменьшению выработки алерген-специфических IgE и увеличению образования алерген-специфических IgG4. В итоге подавляется регуляция активации и выживания алергических провоспалительных эффекторных Тh-клеток, а также тучных клеток, базофилов и эозинофилов [78]. Результаты многих исследований показывают, что ИЛ-10 и TGF- $\beta$ , секретируемые Трег, контролируют ответ на алерген у здоровых лиц, истощение Трег способствует усилению алерген-специфического ответа [79; 80]. Содержание Трег в периферической крови пациентов с алергическим ринитом может быть или нормальным, или сниженным [81; 82]. Трег контролируют активность эффекторных клеток алергического воспаления, таких как эозинофилы, базофилы и тучные клетки, например, путем непосредственного ингибирования Fc.R1-зависимой дегрануляции тучных клеток, за счет чего происходит снижение порога активации тучных клеток и базофилов и уменьшение IgE-опосредованного высвобождения гистамина [82; 83].

Показано, что у лиц с сенсбилизацией к пыльце трав отличались пониженной способностью к пролиферации Трег. Более того, супрессорная активность Трег была нарушена в сезон поллинииции, что позволило исследователям сделать вывод о том, что высокие дозы алергенов *in vivo* оказываются достаточным стимулом для подавления иммуносупрессии, опосредуемой регуляторными Т-клетками [84]. В процессе лечения алергии малыми дозами алергена (АСИТ) может произойти иммунная девиация, что сопровождается стимуляцией продукции IgG1 и IgG4 В-клетками. Алерген-специфические IgG1 и IgG4 ранее называли «блокирующими антителами», они

препятствуют IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток и IgE-зависимой презентации аллергена. В процессе АСИТ аллерген-специфические Т-хелперы могут стать анергичными или подвергнуться апоптозу, что в дальнейшем также будет содействовать ограничению Т-клеточной пролиферации и ограничению продукции провоспалительных цитокинов. Это способствует развитию толерантности к аллергену и увеличением количества Treg, способных осуществлять иммуносупрессию как путем непосредственного клеточного контакта, так и посредством таких цитокинов как ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) [78]. В результате несбалансированное преобладание одного типа Т-хелперов служит предпосылкой развития иммунопатологии: преобладание дифференцировки Th2-клеток обуславливает предрасположенность к аллергии, преобладание Th17 - и Th1-клеток повышает риск развития различных типов аутоиммунных процессов, а чрезмерная активность Treg формирует иммунодефицитные состояния и способствует развитию рака.

**Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (МС)** – еще одна популяция клеток микроокружения опухоли. Они представляют собой гетерогенную популяцию клеток миелоидного происхождения, которая включает незрелые гранулоциты, незрелые макрофаги и незрелые дендритные клетки. У здоровых людей эти незрелые клетки, образуемые в костном мозге, дифференцируются в зрелые гранулоциты, макрофаги или дендритные клетки. В патологических состояниях, таких как рак, воспаление и инфекция, эти незрелые клетки обладают способностью сильно подавлять ответы Т-клеток и NK-клеток. Эти клетки обнаруживаются в повышенном количестве в периферической крови и микроокружении солидных опухолей. Известно, что МС подавляют противоопухолевый иммунитет. Также имеются данные, что МС участвуют в ангиогенезе и метастазировании [85].

МС ингибируют эффекторные Т-клетки не только сами по себе, но также за счет индукции и рекрутирования Treg. Внутриопухолевое накопление Treg происходит позже, чем накопление МС, в то время как истощение МС снижает инфильтрацию Treg, что позволяет предположить, что МС могут способствовать развитию Treg [86].

У экспериментальной модели мышей с астмой (иммунизация овалальбумином), мыши показали повышенный процент МС и Th2 с одновременным снижением доли Th1 - и Treg-клеток в спленоцитах и легких. У онкологических больных обычно обнаруживается положительная корреляция между количеством МС и Treg в периферической крови и в месте опухоли. При экспериментальной астме, возможно в результате высокой концентрации уровня ОВА-специфического IgE по сравнению с мышами контроля, имело место подавление Treg-клеток, о чем упоминалось ранее [87].

Известно, что проявления аллергии связано с тучными клетками. После активации посредством перекрестного связывания высокоаффинного рецептора Fc IgE (Fc $\epsilon$ RI) тучные клетки высвобождают предварительно сформированные медиаторы, связанные с гранулами,

включая гистамин. Активированные тучные клетки также продуцируют синтезированные de novo липидные медиаторы (например, простагландины и лейкотриены), обычно в течение нескольких минут после активации, и широкий спектр факторов роста, цитокинов и хемокинов в течение более длительного периода времен. Тучные клетки представляют собой уникальные резидентные в тканях иммунные клетки миелоидной линии, которые уже давно участвуют в патогенезе аллергических и аутоиммунных заболеваний. Совсем недавно тучные клетки были признаны ключевыми организаторами противоопухолевого иммунитета. Хотя они традиционно связаны с аллергией и воспалением, теперь признано, что тучные клетки критически влияют на поведение опухолевых клеток и микроокружение опухоли [88].

Тучные клетки происходят из CD34 + миелоидных предшественников костного мозга, которые циркулируют в крови и мигрируют в периферические ткани, где они развиваются и дифференцируются в зрелые тучные клетки под влиянием тканеспецифичных хемокинов и цитокинов (таких как фактор стволовых клеток и ИЛ-4). Тучные клетки стратегически расположены по всему телу вблизи кровеносных сосудов, лимфатических сосудов и поверхностей слизистых оболочек, таких как кожа и желудочно-кишечный тракт, где они взаимодействуют с внешней средой. Их расположение позволяет им опосредовать системные ответы на местные раздражители и управлять важными аспектами как врожденного, так и адаптивного иммунитета, а также других физиологических процессов [88].

Исследования на мышах показывают, что фенотипы тучных клеток разнообразны и могут изменяться в зависимости от окружающей микросреды, включая воздействие цитокинов, а также стадии развития тучных клеток [89]. Наиболее хорошо изученным механизмом, посредством которого происходит дегрануляция тучных клеток, является сшивание антиген-специфическим иммуноглобулином E (IgE) высокоаффинного IgE-несущего поверхностного рецептора Fc $\epsilon$ RI после воздействия родственного антигена, приводящего к быстрой дегрануляции тучных клеток [90]. Активация и / или дегрануляция тучных клеток может происходить классическим быстрым способом, что приводит к массовому высвобождению медиаторов воспаления и драматическим клиническим проявлениям, таким как анафилаксия и ангионевротический отек. Однако эти процессы также могут происходить постепенно с медленным высвобождением определенных медиаторов, что приводит к хроническим воспалительным и местным тканевым изменениям. Эта последняя форма активации тучных клеток особенно актуальна при раке, где тучные клетки, как было замечено, функционируют как центральные регуляторы ремоделирования тканей и как сигнальные иммунные клетки, которые координируют врожденные и адаптивные иммунные ответы [91].

Связанные с опухолью тучные клетки наблюдались в микросреде солидных опухолей при многих раковых заболеваниях и, что интересно, оказалось благоприятным прогностическим фактором при некоторых

формах рака, таких как аденокарцинома пищевода, рак яичников и диффузная большая В-клеточная лимфома [92], в то время как они связаны с плохим или смешанным прогнозом при других формах рака, таких как рак желудка, рак легких, меланома и рак груди [93; 94]. Из-за многогранной природы тучных клеток и их иммуномодулирующих эффектов при активации или дегрануляции было обнаружено, что тучные клетки обладают как про-, так и противоопухолевыми свойствами. Способность тучных клеток стимулировать или препятствовать онкогенезу зависит от типа опухоли, стадии рака, статуса активации тучных клеток, расположения тучных клеток в микроокружении опухоли и чистого баланса про- и противоопухолевого действия на опухолевые клетки [95]. Например, тучные клетки могут выделять большое количество фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), что приводит к прямой цитотоксичности опухолевых клеток [96], тогда как в других контекстах TNF- $\alpha$  способствует росту опухоли [97].

Гистамин - еще один секретируемый фактор тучных клеток, который оказывает различное воздействие в зависимости от окружающего контекста и от того, какой из его рецепторов (H<sub>1</sub> R, H<sub>2</sub> R, H<sub>3</sub> R и H<sub>4</sub>R) активируется. Этот фактор на раковые клетки оказывал или прямое антипролиферативное или же стимулирующее эффекты [98; 99]. Было показано, что гистамин, секретируемый тучными клетками, опосредует изменения в моноцитах, которые, в свою очередь, снижают иммуносупрессивные сигналы для НК-клеток [100].

Т.О. Известна ключевая роль микроокружения в развитии опухоли и лекарственной устойчивости. Для ТАМ доказано, что антитела класса IgE способствуют ограничению роста рака на моделях грызунов, связанного со значительной инфильтрацией ТАМ. IgE способен переформатировать альтернативно активированные проопухолевые макрофаги M2 в сторону провоспалительного состояния и настраивать их на противоопухолевую функцию, напоминая фенотип M1 [28; 29; 30; 31].

Для Трег - клеточные и цитокиновые процессы связанные с аллергией снижают количество Трег и препятствуют появлению и развитию рака [84].

Таких однозначных выводов взаимоотношений клеток-супрессоров миелоидного ряда (МС) и IgE обнаружено не было.

Тучные клетки, являются основным звеном в развитии аллергии, и некоторые авторы полагают, что они являются ключевыми организаторами противоопухолевого иммунитета и могут критически влиять на поведение опухолевых клеток и микроокружение опухоли [88]. Поэтому последнее время этим клеткам уделяется значительное внимание в развивающейся области алергоонкологии.

#### Список литературы:

1. Флеминг М.В., Климов В.В., Чердынцева Н.В. О взаимовлиянии аллергических реакций и злокачественных процессов (Современное состояние проблемы) - Сибирский онкологический журнал. - 2005. - №1 (13).С.96-101.

2. Бережная Н.М., Ялкуп С.И. Биологическая роль иммуноглобулина Е. Киев: Наук. думка, 1983. С. 90–106.

3. Bridget J. McCarthy, Kristin Rankin «Assessment of Type of Allergy and Antihistamine Use in the Development of Glioma». *Cancer Epidemiology*. 2011 Volume 20, Issue 2.

4. М. Костинов - Еженедельник / Аргументы и Факты. № 16, 2019. - 17 апрель.

5. McCormic D. et al., 1971, цит. по 22. Бережная Н.М., Ялкуп С.И. Биологическая роль иммуноглобулина Е. Киев: Наук. думка, 1983. С. 90-106.

6. Ado В.А. [цит. по 3 3. Васильев Н.В., Волянский Ю.Л., Аллергия и экология: научно-познавательный очерк. Харьков: Основа, 1994. С. 235-250.

7. Wulaningsih W.; Holmberg L.; Garmo H. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology* 2016, 5.

8. Cui Y.; Hill A.W. Atopy and Specific Cancer Sites: A Review of Epidemiological Studies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016, 51, 338–352.

9. Schwartzbaum J.; Seweryn M.; Holloman C. Association between Prediagnostic Allergy-Related Serum Cytokines and Glioma. *PLoS ONE* 2015, 10.

10. Josephs D.H.; Spicer J.F.; Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. *Clin. Exp. Allergy* 2013, 43, 1110–1123.

11. Ferastraoar D.; Rosenstreich D. IgE deficiency is associated with high rates of new malignancies: Results of a longitudinal cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020, 8, 413–415.

12. Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Cell culture based in vitro test systems for anticancer drug screening // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2020. – V. 8. – Art. 322, P. 1–9.

13. А. Атаи, В.В. Соловьева, А.А. Ризванов «Микроокружение Опухоли: Ключевой Фактор Развития Рака, Инвазии И Лекарственной Устойчивости Ученые Записки Казанского Университета. Серия Естественные Науки 2020, Т. 162, кн. 4

14. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Application of mesenchymal stem cells for therapeutic agent delivery in anti-tumor treatment // *Front. Pharmacol.* – 2018. – V. 9. – Art. 259, P. 1–10.

15. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – V. 8. – Art. 402, P. 1–24.

16. Nielsen S.R., Schmid M.C. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017(9624760).

17. Mantovani A., Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: Lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33:1478–1483.

18. Van Ginderachter J.A., Movahedi K., Hassanzadeh Ghassabeh G., Meerschaut S., Beschin A., Raes G., De Baetselier P. Classical and alternative activation of mononuclear phagocytes: Picking the best of both worlds for tumor promotion. *Immunobiology.* 2006; 211:487–501.

19. Zhukova O.V., Kovaleva T. F et al Tumor-associated macrophages: Role in the pathological process of tumorigenesis and prospective therapeutic use (Review) *Biomed Rep.* 2020 Nov; 13 (5): 47.
20. Chen Y., Song Y., Du W., Gong L., Chang H., Zou Z. Tumor-associated macrophages: An accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci.* 2019;26 (78).
21. Jeannin P., Paolini L., Adam C., Delneste Y. The roles of CSFs on the functional polarization of tumor-associated macrophages. *FEBS J.* 2018; 285:680–699.
22. Wang H.W., Joyce J.A. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4: Priming for protumoral functions. *Cell Cycle.* 2010; 9:4824 – 4835.
23. Ding P., Wang W., Wang J., Yang Z., Xue L. Expression of tumor-associated macrophage in progression of human glioma. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 70:1625–1631.
24. Sophia N. Karagiannis, Qin Wang, Nick East, Frances Burke Activity of human monocytes in IgE antibody-dependent surveillance and killing of ovarian tumor cells. *Eur J Immunol.* 2003 Apr; 33 (4):1030-40.
25. Tracy R. Daniels, Otoniel Martínez-Maza, Manuel L Penichet Animal models for IgE-mediated cancer immunotherapy *Cancer Immunol Immunother.* 2012 Sep;61(9): 1535-46.
26. Sophia N. Karagiannis, Debra H. Josephs, Heather J Bax Therapeutic IgE Antibodies: Harnessing a Macrophage-Mediated Immune Surveillance Mechanism against Cancer *Cancer Res.* 2017 Jun 1; 77 (11):2779-2783.
27. Giulia Pellizzari Coran Hoskin Silvia Crescioli Silvia Mele Jelena IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states *EBioMedicine* 43 (2019) 67–81.
28. Josephs D.H.; Bax H.J.; Dodev T.; et al. Anti-Folate Receptor- $\alpha$  IgE but not IgG Recruits Macrophages to Attack Tumors via TNF $\alpha$ /MCP-1 Signaling. *Cancer Res.* 2017, 77, 1127–1141.
29. Pellizzari G.; Hoskin C.; Crescioli S.; et al. IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states. *EBioMedicine* 2019, 43, 67–81.
30. Nakamura M.; Souri E.A.; Osborn G.; et al. IgE Activates Monocytes from Cancer Patients to Acquire a Pro-Inflammatory Phenotype. *Cancers* 2020, 12, 3376.
31. Alex J. McCraw et al Insights from IgE Immune Surveillance in Allergy and Cancer for Anti-Tumour IgE Treatments *Cancers* 2021, 13 (17), 4460.
32. Olteanu H.; Fenske T.S.; Harrington, A.M. CD23 expression in follicular lymphoma: Clinicopathologic correlations. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011, 135, 46–53.
33. Linderth J.; Jerkeman M.; Cavallin-Ståhl, Immunohistochemical expression of CD23 and CD40 may identify prognostically favorable subgroups of diffuse large B-cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group Study. *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 722–728.
34. Ye Z.S., Fan L.N., Wang L., Immunoglobulin E induces colon cancer cell apoptosis via enhancing cyp27b1 expression. *Am. J. Transl. Res.* 2016, 8, 5715–5722.
35. Van Hemelrijck M., Garmo H., Binda E., Immunoglobulin E and cancer: A meta-analysis and a large Swedish cohort study. *Cancer Causes Control.* 2010, 21, 1657–1667.
36. Wulaningsih W., Holmberg L., Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology* 2016, 5.
37. Kozłowska R.; Bożek A.; Jarzab J. Association between cancer and allergies. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016, 12, 39.
38. Matta G.M.; Battaglio S.; Dibello C.; Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 5348–5354.
39. Wrensch M.; Wiencke J.K.; Wiemels J.; et al. Serum IgE, tumor epidermal growth factor receptor expression, and inherited polymorphisms associated with glioma survival. *Cancer Res.* 2006, 66, 4531 – 4541.
40. Nigro E.A.; Brini A.T.; Yenagi, et al. Cutting Edge: IgE Plays an Active Role in Tumor Immunosurveillance in Mice. *J. Immunol.* 2016, 197, 2583–2588.
41. Schlehofer B.; Siegmund B.; Linseisen J.; et al. Primary brain tumours and specific serum immunoglobulin E: A case-control study nested in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Allergy* 2011, 66, 1434–1441.
42. Ferastraoar D.; Rosenstreich D. IgE deficiency and prior diagnosis of malignancy: Results of the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018, 121, 613–618.
43. Ferastraoar D.; Rosenstreich D. IgE deficiency is associated with high rates of new malignancies: Results of a longitudinal cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020, 8, 413–415.
44. Ferastraoar D.; Schwartz D.; Rosenstreich D. Increased Malignancy Rate in Children with IgE Deficiency: A Single-center Experience. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2021, 43, e472–e477.
45. Josephs D.H., Bax H.J., Dodev T., Georgouli M., et al. Anti-Folate receptor- $\alpha$  IgE but not IgG recruits macrophages to attack Tumors via TNF $\alpha$ /MCP-1 Signaling. *Cancer Res* 2017 Mar 1;77(5):1127–41.
46. Karagiannis S.N., Josephs D.H., Bax H.J., Spicer J.F. Therapeutic IgE antibodies: harnessing a macrophage-mediated immune surveillance mechanism against cancer. *Cancer Res* 2017;77(11):2779–2783.
47. Josephs D.H., Nakamura M., Bax H.J., et al. An immunologically relevant rodent model demonstrates safety of therapy using a tumourspecific IgE. *Allergy* 2018 Dec;73(12):2328–41.
48. Karagiannis S.N., Wang Q., East N., Burke F., et al. Activity of human monocytes in IgE antibody-dependent surveillance and killing of ovarian tumor cells. *Eur J Immunol* 2003 Apr; 33 (4):1030–40.
49. Giulia Pellizzari, Coran Hoskin, Silvia Crescioli IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states *EBioMedicine* 43 (2019) 67–81.
50. Jensen-Jarolim E., Bax H.J., Bianchini R., Capron M., et al. Allergo Oncology - the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. *Allergy* 2017 Jun;72 (6):866–87.

51. 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 Jul 30; 61 (7): 991–1003.
52. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006; 66 (2):605–612.
53. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2014; 6(3):1670–12.
54. Ruffell B., Coussens L.M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27(4):462–472.
55. Pollard J.W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4 (1):71–78.
56. Lin A.A., Freeman AF, Nutman TB. IL-10 indirectly downregulates IL-4-induced IgE production by human B cells. *Immunohorizons*. 2018; 2 (11):398–406.
57. Jeannin P., Lecoanet S., Delneste Y., Gauchat J.F., Bonnefoy J.Y. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol*. 1998; 160.
58. Nirula A., Glaser S.M., Kalled S.L., Taylor F.R. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (1): 119–124.
59. Galateja Jordakieva, Rodolfo Bianchini, Daniel Reichhold. IgG4 induces tolerogenic M2-like macrophages and correlates with disease progression in colon cancer. *Oncoimmunology*. 2021; 10 (1): 87.
60. Caturegli P., Kuppers R.C., Mariotti S., Burek C.L., Pinchera A., Ladenson P.W., Rose N.R. IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. 1994; 98 (3):464–469.
61. Lucas S.D., Karlsson-Parra A., Nilsson B., Grimelius L., Akerstrom G., Rastad J., Juhlin C. Tumor-specific deposition of immunoglobulin G and complement in papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 1996; 27(12):1329–1335.
62. Karagiannis P., Gilbert A.E., Josephs D.H., Ali N., Dodev T., Saul L., Correa I., Roberts L., Beddowes E., Koers A., et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1457–1474.
63. Kamisawa T., Chen P.Y., Tu Y., Nakajima H., Egawa N., Tsuruta K., Okamoto A., Hishima T. Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. *World J Gastroenterol*. 2006;12 (38): 6225 - 6228.
64. Miyatani K., Saito H., Murakami Y., Watanabe J., Kuroda H., Matsunaga T., Fukumoto Y., Osaki T., Nakayama Y., Umekita Y., et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Arch*. 2016; 468 (5): 549–557.
65. Mitsias D.I., Xepapadaki P., Makris M., Papadopoulos N.G. Immunotherapy in allergic diseases - improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. *Curr Opin Immunol*. 2020; 66:1–8.
66. Jensen-Jarolim E., Mechtcheriakova D., Pali-Schoell I. The targets of IgE: allergen-associated and tumor-associated molecular patterns. Penichet ML, Jensen-Jarolim E. editors, *Cancer and IgE: introducing the concept of allegro Oncology*. Totowa (NJ): Humana Press; 2010; 231–254.
67. Pellizzari G., Hoskin C., Crescioli S., Mele S., Gotovina J., Chiaruttini G., Bianchini R., Ilieva K., Bax H.J., Papa S., et al. IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states. *EBioMedicine*. 2019; 43:67–81.
68. Nakamura M., Souri E.A., Osborn G., Laddach R., Chauhan J., Stavrika C., Lombardi S., Black A., Khiabany A., Khair D.O., et al. IgE activates monocytes from cancer patients to acquire a pro-inflammatory phenotype. *Cancers (Basel)*. 2020; 12:11.
69. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2014; 6:1670–1690.
70. Богданова И.М. и др. Ключевая роль опухолеассоциированных макрофагов в прогрессировании и метастазировании опухолей Иммунология. Том 40. № 4. 2019, 41-47.
71. Laviron M., Boissonnas A. Ontogeny of tumor-associated macrophages // *Front. Immunol.* – 2019. – V. 10. – Art. 1799, P. 1–7.
72. Nishikawa H., Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity // *Int. J. Cancer.* – 2010. – V. 127, No 4. – P. 759–767.
73. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – V. 8. – Art. 402, P. 1–24.
74. Zhang L., Zhao Y. The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+) CD 25(+) T cells: multiple pathways on the road. *J. Cell. Physiol*. 2007; 211 (3): 590–597.
75. Horne Z.D., Jack R., Gray Z.T., Siegfried J.M., Wilson D.O. et al. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer. *J. Surg Res*. 2011 Nov; 171 (1):1–5.
76. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях сибирский онкологический журнал. 2010. №3 (39), 38-47.
77. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-клетки и канцерогенез Иммунология № 1, 2013, 61-64
78. Смирнов Д.С. Роль изоформ молекулы Foxp3. В регуляции воспаления при поллинозе и прогнозе эффективности аллерген-специфической иммунотерапии Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Москва, 2020 г.
79. Loureiro G., Tavares B., Chieira C. et al. Effect of dermatophagoides specific immunotherapy on cutaneous reactivity // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2007. - №39. – p. 5-8.
80. Maneechotesuwan K., Xin Y., Ito K. Et al. Regulation of The 2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3 // *J. Immunol.* - 2007.- Vol. 178. - Iss. 4. - P. 2491–2498.

81. Lorenzo G., Mansueto P., Pacor M.L. et al. Evaluation of serum sIgE/total IgE ratio in Predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – v.123. - №5. – p. 1103-1110.
82. Пичужкина О.В., Гуцин И.С., Курбачева О.М. Реаранжировка иммунного ответа в результате проведения аллерген-специфической иммунотерапии Иммунология. – 2013. - №1. - С. 43-48.
83. Селютин А.В., Сельков С.А. Методы определения содержания Т- регуляторных клеток в периферической крови. Лаб. Диагностика. – 2008. - № 4. – С.19 - 21.
84. Ling E.M., Smith T., Nguyen X.D. et al. Relation of CD4<sub>+</sub>CD25<sub>+</sub> regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 608 – 615.
85. Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика. *Immunology.* 2016; 37 (1).
86. Yuhui Yang, Chunyan Li, Tao Liu *Front. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Tumors: From Mechanisms to Antigen Specificity and Microenvironmental Regulation. Immunol.*, 22 July 2020. 371.
87. Fei Xue, Mengzhu Yu, Li. Li. Elevated granulocytic myeloid-derived suppressor cells are closely related with elevation of Th17 cells in mice with experimental asthma *Int J Biol Sci* 2020; 16 (12):2072-2083).
88. Jake N. Lichterman, Sangeetha M. Reddy *Mast Cells: A New Frontier for Cancer Immunotherapy Cells* 2021, 10 (6), 1270.
89. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermine O., Sotlar, K.; Sperr, W.R.; Escribano, L.; George, T.I.; et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics* 2020, 10, 10743–10768.
90. Turner H.; Kinet J.P. Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature* 1999, 402, B24–B30.
91. Oldford S.A.; Marshall J.S. Mast cells as targets for immunotherapy of solid tumors. *Mol. Immunol.* 2015, 63, 113–124.
92. Wang B., Li L., Liao, Y.; Li, J.; Yu, X.; Zhang, Y.; Xu, J.; Rao, H.; Chen, S.; Zhang, L.; et al. Mast cells expressing interleukin 17 in the muscularis propria predict a favorable prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013, 62, 1575–1585.
93. Sammarco G., Varricchi G., Ferraro V., Ammendola M., De Fazio M., Altomare D.F., Luposella M., Maltese L., Curro G., Marone G., et al. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2106.
94. Takanami I., Takeuchi K., Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 2000, 88, 2686–2692
95. Theoharides T.C., Conti P. Mast cells: The Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol.* 2004, 25, 235–241.
96. Dery R.E., Lin T.J., Befus A.D., Milne C.D., Moqbel R., Menard G., Bissonnette E.Y. Redundancy or cell-type-specific regulation? Tumour necrosis factor in alveolar macrophages and mast cells. *Immunology* 2000, 99, 427–434.
97. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.* 2008, 29, 1275–1288.
98. Martinel Lamas D.J., Nicoud M.B., Sterle H.A., Cremaschi G.A., Medina V.A. Histamine: A potential cytoprotective agent to improve cancer therapy? *Cell Death Dis.* 2015, 6.
99. Chen J., Hu X.Y. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth, invasion and increases apoptosis via the AR pathway. *Oncol. Lett.* 2018, 16, 4921–4928.
100. Vosskuhl K., Greten T.F., Manns M.P., Korangy F., Wedemeyer J. Lipopolysaccharide-mediated mast cell activation induces IFN-gamma secretion by NK cells. *J. Immunol.* 2010, 185, 119–125.

#### References:

1. Fleming M.V., Klimov V.V., Cherdynceva N.V. O vzaimovlijanii allergicheskikh reakcij i zlokachestvennyh processov (Sovremennoe sostojanie problemy) - Sibirskij onkologicheskij zhurnal. - 2005. - №1 (13). S.96-101. (in Russian)
2. Berezhnaja N.M., Jalkut S.I. *Biologicheskaja rol' immunoglobulina E.* Kiev: Nauk. dumka, 1983. S. 90–106. (in Russian)
3. Bridget J. McCarthy, Kristin Rankin «Assessment of Type of Allergy and Antihistamine Use in the Development of Glioma». *Cancer Epidemiology.* 2011 Volume 20, Issue 2.
4. M. Kostinov - Ezhenedel'nik / Argumenty i Fakty. № 16, 2019. - 17 april'. (in Russian)
5. McCormic D. et al., 1971, cit. po 22. Berezhnaja N.M., Jalkut S.I. *Biologicheskaja rol' immunoglobulina E.* Kiev: Nauk, dumka, 1983. S. 90-106. (in Russian)
6. Ado B.A. [cit. po 3 Z. Vasil'ev N.V., Voljanskij Ju.L., *Allergija i jekologija: nauchno-poznavatel'nyj ocherk.* Har'kov: Osnova, 1994. S. 235-250. (in Russian)
7. Wulaningsih W.; Holmberg L.; Garmo H. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology* 2016, 5.
8. Cui Y.; Hill A.W. Atopy and Specific Cancer Sites: A Review of Epidemiological Studies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016, 51, 338–352.
9. Schwartzbaum J.; Seweryn M.; Holloman C. Association between Prediagnostic Allergy-Related Serum Cytokines and Glioma. *PLoS ONE* 2015, 10.
10. Josephs D.H.; Spicer J.F.; Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. *Clin. Exp. Allergy* 2013, 43, 1110–1123.
11. Ferastraoar D.; Rosenstreich D. IgE deficiency is associated with high rates of new malignancies: Results of a longitudinal cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020, 8, 413–415.
12. Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Cell culture based in vitro test systems for anticancer drug screening // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2020. – V. 8. – Art. 322, P. 1–9.

13. A. Atai, V.V. Solov'eva, A.A. Rizvanov «Mikrookruzhenie Opuholi: Kljuchevoj Faktor Razvitija Raka, Invazii I Lekarstvennoj Ustojchivosti Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Serija Estestvennye Nauki 2020, T. 162, kn. 4. (in Russian)
14. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Application of mesenchymal stem cells for therapeutic agent delivery in anti-tumor treatment // *Front. Pharmacol.* – 2018. – V. 9. – Art. 259, P. 1–10.
15. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – V. 8. – Art. 402, P. 1–24.
16. Nielsen S.R., Schmid M.C. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017(9624760).
17. Mantovani A., Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: Lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33:1478–1483.
18. Van Ginderachter J.A., Movahedi K., Hassanzadeh Ghassabeh G., Meerschaut S., Beschin A., Raes G., De Baetselier P. Classical and alternative activation of mononuclear phagocytes: Picking the best of both worlds for tumor promotion. *Immunobiology.* 2006; 211:487–501.
19. Zhukova O.V., Kovaleva T. F et al Tumor-associated macrophages: Role in the pathological process of tumorigenesis and prospective therapeutic use (Review) *Biomed Rep.* 2020 Nov; 13 (5): 47.
20. Chen Y., Song Y., Du W., Gong L., Chang H., Zou Z. Tumor-associated macrophages: An accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci.* 2019;26 (78).
21. Jeannin P., Paolini L., Adam C., Delneste Y. The roles of CSFs on the functional polarization of tumor-associated macrophages. *FEBS J.* 2018; 285:680–699.
22. Wang H.W., Joyce J.A. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4: Priming for protumoral functions. *Cell Cycle.* 2010; 9:4824 – 4835.
23. Ding P., Wang W., Wang J., Yang Z., Xue L. Expression of tumor-associated macrophage in progression of human glioma. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 70:1625–1631.
24. Sophia N. Karagiannis, Qin Wang, Nick East, Frances Burke Activity of human monocytes in IgE antibody-dependent surveillance and killing of ovarian tumor cells. *Eur J Immunol.* 2003 Apr; 33 (4):1030-40.
25. Tracy R. Daniels, Otoniel Martínez-Maza, Manuel L Penichet Animal models for IgE-mediated cancer immunotherapy *Cancer Immunol Immunother.* 2012 Sep;61(9): 1535-46.
26. Sophia N. Karagiannis, Debra H. Josephs, Heather J Bax Therapeutic IgE Antibodies: Harnessing a Macrophage-Mediated Immune Surveillance Mechanism against Cancer *Cancer Res.* 2017 Jun 1; 77 (11):2779-2783.
27. Giulia Pellizzari Coran Hoskin Silvia Crescioli Silvia Mele Jelena IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states *EBioMedicine* 43 (2019) 67–81.
28. Josephs D.H.; Bax H.J.; Dodev T.; et al. Anti-Folate Receptor- $\alpha$  IgE but not IgG Recruits Macrophages to Attack Tumors via TNF $\alpha$ /MCP-1 Signaling. *Cancer Res.* 2017, 77, 1127–1141.
29. Pellizzari G.; Hoskin C.; Crescioli S.; et al. IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states. *EBioMedicine* 2019, 43, 67–81.
30. Nakamura M.; Sourì E.A.; Osborn G.; et al. IgE Activates Monocytes from Cancer Patients to Acquire a Pro-Inflammatory Phenotype. *Cancers* 2020, 12, 3376.
31. Alex J. McCraw et al Insights from IgE Immune Surveillance in Allergy and Cancer for Anti-Tumour IgE Treatments *Cancers* 2021, 13 (17), 4460.
32. Olteanu H.; Fenske T.S.; Harrington, A.M. CD23 expression in follicular lymphoma: Clinicopathologic correlations. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011, 135, 46–53.
33. Linderoth J.; Jerkeman M.; Cavallin-Ståhl, Immunohistochemical expression of CD23 and CD40 may identify prognostically favorable subgroups of diffuse large B-cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group Study. *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 722–728.
34. Ye Z.S., Fan L.N., Wang L., Immunoglobulin E induces colon cancer cell apoptosis via enhancing cyp27b1 expression. *Am. J. Transl. Res.* 2016, 8, 5715–5722.
35. VanHemelrijck M., Garmo H., Binda E., Immunoglobulin E and cancer: A meta-analysis and a large Swedish cohort study. *Cancer Causes Control.* 2010, 21, 1657–1667.
36. Wulaningsih W., Holmberg L., Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology* 2016, 5.
37. Kozłowska R.; Bożek A.; Jarzab J. Association between cancer and allergies. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016, 12, 39.
38. Matta G.M.; Battaglio S.; Dibello C.; Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 5348–5354.
39. Wrensch M.; Wiencke J.K.; Wiemels J.; et al. Serum IgE, tumor epidermal growth factor receptor expression, and inherited polymorphisms associated with glioma survival. *Cancer Res.* 2006, 66, 4531 – 4541.
40. Nigro E.A.; Brini A.T.; Yenagi, et al. Cutting Edge: IgE Plays an Active Role in Tumor Immunosurveillance in Mice. *J. Immunol.* 2016, 197, 2583–2588.
41. Schlehofer B.; Siegmund B.; Linseisen J.; et al. Primary brain tumours and specific serum immunoglobulin E: A case-control study nested in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Allergy* 2011, 66, 1434–1441.
42. Ferastraoaru D.; Rosenstreich D. IgE deficiency and prior diagnosis of malignancy: Results of the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018, 121, 613–618.
43. Ferastraoaru D.; Rosenstreich D. IgE deficiency is associated with high rates of new malignancies: Results of a longitudinal cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020, 8, 413–415.
44. Ferastraoaru D.; Schwartz D.; Rosenstreich D. Increased Malignancy Rate in Children with IgE Deficiency: A Single-center Experience. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2021, 43, e472–e477.

45. Josephs D.H., Bax H.J., Dodev T., Georgouli M., et al. Anti-Folate receptor- $\alpha$  IgE but not IgG recruits macrophages to attack Tumors via TNF $\alpha$ /MCP-1 Signaling. *Cancer Res* 2017 Mar 1;77(5):1127–41.
46. Karagiannis S.N., Josephs D.H., Bax H.J., Spicer J.F. Therapeutic IgE antibodies: harnessing a macrophage-mediated immune surveillance mechanism against cancer. *Cancer Res* 2017;77(11):2779–2783.
47. Josephs D.H., Nakamura M., Bax H.J., et al. An immunologically relevant rodent model demonstrates safety of therapy using a tumourspecific IgE. *Allergy* 2018 Dec;73(12):2328–41.
48. Karagiannis S.N., Wang Q., East N., Burke F., et al. Activity of human monocytes in IgE antibody-dependent surveillance and killing of ovarian tumor cells. *Eur J Immunol* 2003 Apr; 33 (4):1030–40.
49. Giulia Pellizzari, Coran Hoskin, Silvia Crescioli IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states *EBioMedicine* 43 (2019) 67–81.
50. Jensen-Jarolim E., Bax H.J., Bianchini R., Capron M., et al. Allergo Oncology - the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. *Allergy* 2017 Jun;72 (6):866–87.
51. 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 Jul 30; 61 (7): 991–1003.
52. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006; 66 (2):605–612.
53. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2014; 6(3):1670–12.
54. Ruffell B., Coussens L.M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27(4):462–472.
55. Pollard J.W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4 (1):71–78.
56. Lin A.A., Freeman AF, Nutman TB. IL-10 indirectly downregulates IL-4-induced IgE production by human B cells. *Immunohorizons*. 2018; 2 (11):398–406.
57. Jeannin P., Lecoanet S., Delneste Y., Gauchat J.F., Bonnefoy J.Y. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol*. 1998; 160.
58. Nirula A., Glaser S.M., Kalled S.L., Taylor F.R. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (1): 119–124.
59. Galateja Jordakieva, Rodolfo Bianchini, Daniel Reichhold. IgG4 induces tolerogenic M2-like macrophages and correlates with disease progression in colon cancer. *Oncoimmunology*. 2021; 10 (1): 87.
60. Caturegli P., Kuppers R.C., Mariotti S., Burek C.L., Pinchera A., Ladenson P.W., Rose N.R. IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. 1994; 98 (3):464–469.
61. Lucas S.D., Karlsson-Parra A., Nilsson B., Grimelius L., Akerstrom G., Rastad J., Juhlin C. Tumor-specific deposition of immunoglobulin G and complement in papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 1996; 27(12):1329–1335.
62. Karagiannis P., Gilbert A.E., Josephs D.H., Ali N., Dodev T., Saul L., Correa I., Roberts L., Beddowes E., Koers A., et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1457–1474.
63. Kamisawa T., Chen P.Y., Tu Y., Nakajima H., Egawa N., Tsuruta K., Okamoto A., Hishima T. Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. *World J Gastroenterol*. 2006;12 (38): 6225 - 6228.
64. Miyatani K., Saito H., Murakami Y., Watanabe J., Kuroda H., Matsunaga T., Fukumoto Y., Osaki T., Nakayama Y., Umekita Y., et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Arch*. 2016; 468 (5): 549–557.
65. Mitsias D.I., Xepapadaki P., Makris M., Papadopoulos N.G. Immunotherapy in allergic diseases - improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. *Curr Opin Immunol*. 2020; 66:1–8.
66. Jensen-Jarolim E., Mechtcheriakova D., Pali-Schoell I. The targets of IgE: allergen-associated and tumor-associated molecular patterns. Penichet ML, Jensen-Jarolim E. editors, *Cancer and IgE: introducing the concept of allegro Oncology*. Totowa (NJ): Humana Press; 2010; 231–254.
67. Pellizzari G., Hoskin C., Crescioli S., Mele S., Gotovina J., Chiaruttini G., Bianchini R., Ilieva K., Bax H.J., Papa S., et al. IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states. *EBioMedicine*. 2019; 43:67–81.
68. Nakamura M., Souri E.A., Osborn G., Laddach R., Chauhan J., Stavrika C., Lombardi S., Black A., Khiabany A., Khair D.O., et al. IgE activates monocytes from cancer patients to acquire a pro-inflammatory phenotype. *Cancers (Basel)*. 2020; 12:11.
69. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2014; 6:1670–1690.
70. Bogdanova I.M. i dr. Ključevaja rol' opuhol'-associirovannyh makrofagov v progressirovanii i metastazirovanii opuholej *Immunologija*. Tom 40. № 4. 2019, 41-47. (in Russian)
71. Laviro M., Boissonnas A. Ontogeny of tumor-associated macrophages // *Front. Immunol.* – 2019. – V. 10. – Art. 1799, P. 1–7.
72. Nishikawa H., Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity // *Int. J. Cancer.* – 2010. – V. 127, No 4. – P. 759–767.
73. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – V. 8. – Art. 402, P. 1–24.
74. Zhang L., Zhao Y. The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+) CD 25(+) T cells: multiple pathways on the road. *J. Cell. Physiol*. 2007; 211 (3): 590–597.

75. Horne Z.D., Jack R., Gray Z.T., Siegfried J.M., Wilson D.O. et al. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer. *J. Surg Res.* 2011 Nov; 171 (1):1–5.
76. Sviridova V.S., Klimov V.V., Denisov A.A. Immunoreguljatornye subpopuljacija T-kletok pri opuholevom roste i allergicheskijh zabolovanijah sibirskijh onkologicheskijh zhurnal. 2010. №3 (39), 38-47. (in Russian)
77. Zhulaj G.A., Olejnik E.K. Reguljatornye T-kletki i kancerogenez *Immunologija* № 1, 2013, 61-64. (in Russian)
78. Smirnov D.S. Rol' izoform molekuly Foxp3. V reguljaciji vospaleniya pri pollinoze i prognoze jeffektivnosti allergen-spezificheskoy immunoterapii *Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk Moskva, 2020 g.* (in Russian)
79. Loureiro G., Tavares B., Chieira C. et al. Effect of dermatophagoides specific immunotherapy on cutaneous reactivity // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2007. - №39. – r. 5-8.
80. Manechotesuwan K., Xin Y., Ito K. Et al. Regulation of The 2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3 // *J. Immunol.* - 2007.- Vol. 178. - Iss. 4. - P. 2491–2498.
81. Lorenzo G., Mansueto P., Pacor M.L. et al. Evaluation of serum sIgE/total IgE ratio in Predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – v.123. - №5. – r. 1103-1110.
82. Pichuzhkina O.V., Gushhin I.S., Kurbacheva O.M. Rearanzhirovka immunnogo otveta v rezul'tate provedeniya allergen-spezificheskoy immunoterapii *Immunologija.* – 2013. - №1. - C. 43-48. (in Russian)
83. Seljutin A.V., Sel'kov S.A. Metody opredelenija sodержaniya T- reguljatornyh kletok v perifericheskoy krovi. *Lab. Diagnostika.* – 2008. - № 4. – C.19 - 21. (in Russian)
84. Ling E.M., Smith T., Nguyen X.D. et al. Relation of CD4\_CD25\_ regulatory T-cell suppression of allergendriven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 608 – 615.
85. Ponomarev A.V. Mieloidnye supressornye kletki: obshhaja harakteristika. *Immunology.* 2016; 37 (1). (in Russian)
86. Yuhui Yang, Chunyan Li, Tao Liu *Front. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Tumors: From Mechanisms to Antigen Specificity and Microenvironmental Regulation.* *Immunol.*, 22 July 2020. 371.
87. Fei Xue, Mengzhu Yu, Li. Li. Elevated granulocytic myeloid-derived suppressor cells are closely related with elevation of Th17 cells in mice with experimental asthma *Int J Biol Sci* 2020; 16 (12):2072-2083).
88. Jake N. Lichterman, Sangeetha M. Reddy *Mast Cells: A New Frontier for Cancer Immunotherapy Cells* 2021, 10 (6), 1270.
89. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermine O., Sotlar, K.; Sperr, W.R.; Escribano, L.; George, T.I.; et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics* 2020, 10, 10743–10768.
90. Turner H.; Kinet J.P. Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature* 1999, 402, B24–B30.
91. Oldford S.A.; Marshall J.S. Mast cells as targets for immunotherapy of solid tumors. *Mol. Immunol.* 2015, 63, 113–124.
92. Wang B., Li L., Liao, Y.; Li, J.; Yu, X.; Zhang, Y.; Xu, J.; Rao, H.; Chen, S.; Zhang, L.; et al. Mast cells expressing interleukin 17 in the muscularis propria predict a favorable prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013, 62, 1575–1585.
93. Sammarco G., Varricchi G., Ferraro V., Ammendola M., De Fazio M., Altomare D.F., Luposella M., Maltese L., Curro G., Marone G., et al. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2106.
94. Takanami I., Takeuchi K., Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 2000, 88, 2686–2692
95. Theoharides T.C., Conti P. Mast cells: The Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol.* 2004, 25, 235–241.
96. Dery R.E., Lin T.J., Befus A.D., Milne C.D., Moqbel R., Menard G., Bissonnette E.Y. Redundancy or cell-type-specific regulation? Tumour necrosis factor in alveolar macrophages and mast cells. *Immunology* 2000, 99, 427–434.
97. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.* 2008, 29, 1275–1288.
98. Martinel Lamas D.J., Nicoud M.B., Sterle H.A., Cremaschi G.A., Medina V.A. Histamine: A potential cytoprotective agent to improve cancer therapy? *Cell Death Dis.* 2015, 6.
99. Chen J., Hu X.Y. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth, invasion and increases apoptosis via the AR pathway. *Oncol. Lett.* 2018, 16, 4921–4928.
100. Vosskuhl K., Greten T.F., Manns M.P., Korangy F., Wedemeyer J. Lipopolysaccharide-mediated mast cell activation induces IFN-gamma secretion by NK cells. *J. Immunol.* 2010, 185, 119–125.



## АЛЛЕРГИЯ ЖӘНЕ ҚАТЕРЛІ ІСІК

**\*Ю.А. Кузьмин**

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ.

(\*Корреспондент автор: Ю.А. Кузьмин. E-mail: yrkuz@mail.ru)

### Түйінді

Көптеген зерттеушілер аллергиялық аурулардан зардап шегетін адамдарда онкологиялық патология қаупінің айтарлықтай төмендеуіне назар аударады. Ісіктердің дамуындағы микроортаның шешуші рөлі туралы түсінік арты. Оларға ісікпен байланысты макрофагтар (ТАМ), реттеуші Т-лимфоциттер (Трег жасушалары) және миелоидты супрессорлық жасушалар (МК) жатады. IgE аллергияда пайда болатыны белгілі және бұл антиденелер ісік макрофагтары мен Трег жасушаларын қабынуға қарсы күйге қарай қайта пішімдеуге және оларды ісікке қарсы функцияға бейімдеуге қабілетті.

**Кілт сөздер:** қатерлі ісік, аллергия, микроорта, IgE антиденелері.

## ALLERGY AND CANCER

**\*Yu.A. Kuzmin**

NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty

(\*Corresponding author: Yu.A. Kuzmin. E-mail: yrkuz@mail.ru)

### Summary

Many researchers point to a significant reduction in the risk of oncological pathology in people suffering from allergic diseases. There is now an increased understanding of the key role of the microenvironment in tumor development. These include tumor-associated macrophages (TAMs), regulatory T-lymphocytes (Treg cells), and myeloid-derived suppressor cells (MCs). It is known that IgE appears in allergy and these antibodies are able to reformat protumor macrophages and Treg cells towards a proinflammatory state and tune them to an antitumor function.

**Key words:** cancer, allergy, microenvironment, IgE antibodies.

УДК: 616.61-07-08:618.2 (07)  
МРНТИ: 76.29.48.

DOI: 10.24412/2790-1289-2022-1-2227

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Н.В. Леонтьева**

Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,  
Россия, г. Санкт-Петербург

(\*Корреспондирующий автор: Н.В. Леонтьева. E-mail: leontyevanv@mail.ru)

### Аннотация

В организме женщины сразу после оплодотворения яйцеклетки начинается гормональная перестройка - естественный физиологический процесс, необходимый для адекватного вынашивания плода. Первые гормональные изменения обусловлены активностью желтого тела яичников, в котором синтезируется прогестерон. Параллельно начинают функционировать эндокринная система плода и плацента. Между плацентой и плодом существует функциональная зависимость, которая представляет собой единую эндокринную фетоплацентарную систему, обладающую некоторой автономностью. Эндокринная активность фетоплацентарного комплекса и яичников определяет новый функциональный уровень всех желез внутренней секреции, необходимый для нормального течения беременности. Взаимодействие двух организмов - взрослого и эмбрионального - обеспечивает жизнеспособность обоих, нормальное развитие плода и сохранение здоровья женщины, вынашивающей плод. Активность гормонов направлена на обеспечение водно-электролитного, энергетического, метаболического, иммунного гомеостаза.

**Ключевые слова:** беременность, эмбрион, гормоны, фетоплацентарная активность, гомеостаз.