

ЛИТЕРАТУРА

1. Недоспасов, С. А. Цитокины - регуляторы иммунитета / С. А. Недоспасов // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2024. – Т. 79, № S2. – С. 16-21. – doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-2S-3.
2. Симбирцев, А. С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии / А. С. Симбирцев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 32-37. – doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.
3. Development of a multiplexing method for the quantification of “high-risk” host cell lipases in biotherapeutics by Luminex / J. D. Osko, Sh. Rivera, F. Wang, T. Niedringhaus // Analytica Chimica Acta. – 2024. – Vol. 1332. – P. 343349. – doi: 10.1016/j.aca.2024.343349.

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ АДЕКВАТНЫХ *IN VIVO* МОДЕЛЕЙ ОЦЕНКИ АЛЛЕРГЕННОСТИ И ИМУНОТОКСИЧНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ПИЩЕВОГО БЕЛКА

Требух М.Д., Садыкова Э.О.

*Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация*

Актуальность. Совершенствование научно-исследовательских алгоритмов оценки безопасности альтернативных источников пищевого белка в настоящее время является одним из значимых направлений гигиены питания.

Цель данного исследования заключалась в анализе подходов при разработке адекватных моделей оценки аллергенности и иммунотоксичности альтернативных источников пищевого белка в формате *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск, систематизация и анализ научной литературы, сбор информационных и статистических материалов, опубликованных в отечественных и зарубежных научных изданиях, с использованием поисковой системы Академия Google и электронных баз данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, преимущественно за последние 12 лет.

Результаты и их обсуждение. Выбор моделей при оценке потенциальной аллергенности пищевой продукции нового вида является ключевой проблемой при планировании, проведении экспериментов и интерпретации результатов. Лимитирующим фактором могут быть отсутствие стандартизации биомодели, высокие стоимость и трудоемкость исследований, кроме того, возникают сложности при экстраполяции экспериментальных данных с лабораторного животного-модели на человека. Наиболее приемлемой в этой связи нам представляется *in vivo* модель системной анафилаксии у крыс линии Вистар при внутрибрюшинной сенсibilизации и внутривенном разрешении модельным пищевым аллергеном, которая включена в стандартные протоколы ряда стран

ЕАЭС оценки безопасности новых источников пищевых веществ, полученных из генетически модифицированных растительных организмов. [1-4].

В эксперименте используют крыс-самцов с целью снижения вариабельности цитокинового профиля. В серии исследований, проведенных на крысах Вистар по изучению иммунного статуса, нами были выявлены определенные половые различия, более выраженные у самок, чем у самцов. [5]. Данное утверждение согласуется с результатами других авторов, свидетельствующих о половых различиях морфо-функциональных особенностей органов иммунной системы. Выявлена связь эстрогена в распространенности аллергических заболеваний и участие в восприимчивости к аллергическим реакциям. Показано, что у самцов отсутствуют выраженные циклические колебания половых гормонов, тогда как у самок фазы эстрального цикла влияют на уровень проаллергических цитокинов – IL-4, IL-5, IL-13 и активность иммунных клеток (тучных и эозинофилов), усиливая Th2-ответ, что усложняет интерпретацию результатов. [6, 7].

Для развития аллергической реакции требуется наличие измененной реактивности – сенсibilизация к определенному аллергену. Сенсibilизация может возникнуть после приема пищи и включает первичное воздействие пищевого белка или его переваренных пептидных фрагментов, которые транспортируются через просвет кишечника для поглощения и представления врожденными иммунными клетками клеткам адаптивной иммунной системы, запуская каскад событий, приводящих к выработке специфического IgE. Повторное воздействие белка-аллергена, который связывает и сшивает FcεRI-связанные IgE на поверхности тучных клеток или базофилов, приводит к реакции дегрануляции и высвобождению ряда медиаторов (гистамин, протеазы, цитокины, лейкотриены и простагландины), отвечающих за симптомы пищевой аллергии. Аллергии IgE опосредованные, классифицируются как реакции гиперчувствительности 1-го типа из-за быстрого воспалительного иммунного ответа при воздействии аллергена. Все эти процессы связаны с повышением синтеза клетками проаллергических цитокинов, или, так называемых, цитокинов иммунного ответа 2 типа: IL-4, IL-5, IL-13. В норме стимуляция развития Th2 ведет к активации гуморального звена иммунитета, без которого невозможно представить нормальное протекание защитных реакций против целого ряда патогенов, однако при аллергии такая активация приобретает черты патологического воспаления [8, 9].

Анализ цитокинового профиля позволяет выявить преобладание Th2 (маркера аллергенности); оценить провоспалительный потенциал (IL-6, TNF-α, IL-1α/β) и др.; определить иммунотоксичность по нарушению баланса цитокинов. Аллергенный потенциал подтверждается, если повышены уровни специфических проаллергических IL-4, IL-5, IL-13, снижены Th1 (IFN-γ и IL-12(p70)). Современные методы позволяют не только выявить поляризацию Th2, что свидетельствует о сенсibilизации и пищевой аллергии, но и определить сопутствующие иммунные реакции Th1, Th-17.

Для исследования ключевых цитокинов существуют различные иммунохимические методы: иммуноферментный (ИФА), радиоиммунный,

мультиплексный анализы и др. ИФА это «золотой стандарт» определения, который обладает высокой чувствительностью, специфичностью, хорошей воспроизводимостью. Однако данным методом можно измерить лишь один показатель, что явно недостаточно для характеристики различных иммунных процессов, поскольку невозможно получить объективную картину иммунологических изменений в организме, поскольку цитокины имеют множественные и перекрывающиеся функции. Для комплексной оценки цитокиновых маркеров в настоящее время широко используются методы мультиплексного анализа – FAST Quant, Search Light и Luminex, в их основе лежит связывание с моноклональными антителами, фиксированными на поверхности микрочастиц или микрошариков [10-12].

Выводы. Таким образом, в рамках совершенствования подходов к оценке аллергенного потенциала альтернативных источников пищевого белка целесообразно исследовать иммунный статус крыс в эксперименте на модели индуцированного анафилактического шока с использованием расширенного пула изучаемых показателей за счет включения цитокинового профиля. Данный подход позволяет получать сопоставимые результаты исследований и обеспечить последовательную интеграцию данных об аллергенности тех или иных инновационных пищевых белков и их влияния на аллергическую реактивность организма.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2025-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние лактоферрина и ферментативных гидролизатов белков коровьего и кобыльего молока на анафилактическую чувствительность и цитокиновый профиль крыс / Е. С. Симоненко, С. В. Симоненко, И. В. Гмошинский [и др.] // Вопросы питания. – 2024. – Т. 93, № 2(552). – С. 31-40. – doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-31-40>.
2. Smit Joost, J. The use of animal models to discover immunological mechanisms underpinning sensitization to food allergens / J. Joost Smith, M. Noti, L. O'Mahony // Drug Discovery Today: Disease Models. – 2015. – Vol. 17–18. – P. 63-69. – <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2016.09.001>.
3. Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения с комбинированными признаками : методические указания 2.3.2.3388-16. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. – 30 с.
4. An Immune System-Modified Rat Model for Human Stem Cell Transplantation Research / X. Yang, J. Zhou, J. He, J. Liu [et al] // Stem Cell Reports. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 514-521. – <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.06.004>.
5. Характеристика иммунного статуса крыс при витаминно-минеральной недостаточности / М. Д. Требух, Э. О. Садыкова, А. К. Голомидова [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 6. – С. 36-41.

6. Control of immunity and allergy by steroid hormones / K. Ikuta, A. Ejima, Sh. Abe, A. Shimba // *Allergology International*. – 2022. – Vol. 71, No. 4. – P. 432-436. – doi: 10.1016/j.alit.2022.07.006.
7. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy / Z. Fan, H. Che, S. Yang, C. Chen // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 506-512. – <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.03.001>.
8. Childhood allergy and anxiety/depression in early adulthood: A longitudinal study in the ALSPAC birth cohort / S. J. Fairweather, G. Hammerton, L. Paternoster [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2025. – Vol. 124. – P. 226-236. – doi: 10.1016/j.bbi.2024.11.029.
9. Feeding Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid during Suckling and Weaning Contributes to Oral Tolerance Development by Beneficially Modulating the Intestinal Cytokine and Immunoglobulin Levels in an Allergy-Prone Brown Norway Rat Model / R. Wang, D. Patel, S. Goruk [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2024. – Vol. 154, No. 12. – P. 3790-3802. – doi: 10.1016/j.tjnut.2024.10.021.
10. Development of a multiplexing method for the quantification of “high-risk” host cell lipases in biotherapeutics by Luminex / J. D. Osko, Sh. Rivera, F. Wang, T. Niedringhaus // *Analytica Chimica Acta*. – 2024. – Vol. 1332. – P. 343349. – doi: 10.1016/j.aca.2024.343349.
11. Арсентьева, Н. А. Методические сложности при определении содержания некоторых цитокинов в периферической крови практически здоровых лиц / Н. А. Арсентьева, А. А. Тотолян // *Медицинская иммунология*. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 763-774. – doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-763-774.
12. Are blood cytokines reliable biomarkers of allergic disease diagnosis and treatment responses? / S. Radonjic-Hoesli, N. Pavlov, H. U. Simon, D. Simon // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 150, № 2. – P. 251-258. – doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.008.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЗИДОВУДИН (AZT), МЕЛАСОН (МЕЛАТОНИН) И ГЕПТРАЛ (SAME) НА СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Филина Н.И.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Совокупность невропатологических, поведенческих, когнитивных и двигательных симптомов, возникающих в результате ВИЧ-инфекции в ЦНС, известны как нейроСПИД, и, к сожалению, эти симптомы