

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1398>

Современные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии

© С.Ю. Петрова, С.В. Хлгатян, В.М. Бержец, Н.С. Петрова, О.В. Радикова

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова;
г. Москва, Российская Федерация

В обзорных работах отечественных и зарубежных авторов рассматриваются различные подходы к пониманию формирования иммунологической и клинической толерантности, индуцируемой аллергенспецифической иммунотерапией (АСИТ). Несмотря на разнообразие теоретического материала, механизм формирования реакции иммунной системы после АСИТ остается не вполне ясным.

Целью настоящего обзора является анализ имеющихся современных представлений о механизмах формирования изменений реактивности организма в ответ на аллерген после АСИТ. Известно, что тип реагирования на антиген определяется дозой последнего. При АСИТ низкими дозами аллергена формируется толерантность к антигену в отсутствие воспаления, что, по-видимому, связано с активацией специфических рецепторов высокого сродства на клетках иммунной системы. Высокие дозы аллергена при АСИТ, вероятно, приводят к перестройке рецепторных структур клеток, вызывая снижение их количества путем интернализации либо ослабляя их чувствительность к избыточному сигналу (десенситизация). Вследствие уменьшения количества рецепторов и/или потери ими чувствительности изменяется ответ на антиген по принципу негативной регуляции, реализуемой на уровне рецепторного или пострецепторного механизма. Формирование противовоспалительного цитокинового ответа на антиген способствует дифференцировке наивных Т-клеток в адаптивные Т-регуляторные клетки (aTreg). Супрессирующее влияние Treg на клетки иммунной системы затрагивает эффекторные Th, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, В-клетки, дендритные клетки. Происходящие иммунологические сдвиги формируют новый тип толерантного реагирования на аллерген, а именно изменение типа иммуноглобулинов с IgE на IgG и IgA и новые фенотипы Т- и В-клеток памяти.

Ключевые слова: IgE-опосредованные заболевания; аллергены; аллергенспецифическая иммунотерапия; десенситизация; Т-регуляторные клетки; В-регуляторные клетки; гистаминовые рецепторы; тучные клетки

Для цитирования: Петрова С.Ю., Хлгатян С.В., Бержец В.М., Петрова Н.С., Радикова О.В. Современные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 38–45. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1398>

Modern ideas about mechanisms of allergen-specific immunotherapy

© S.Yu. Petrova, S.V. Khlgtatian, V.M. Berzhets, N.S. Petrova, O.V. Radikova

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Moscow, Russian Federation

Reviews of domestic and foreign authors consider different approaches to understanding the formation of immunological and clinical tolerance induced by allergen-specific immunotherapy (ASIT). Despite the wide variety of theoretical research, the mechanism of the body's immune system's response to ASIT remains unclear.

The aim of this review is to analyze the current understanding of the mechanisms of formation of changes in the body's reactivity in response to an allergen after ASIT. It is known that the type of response to the antigen is determined by its dose. In low-dose ASIT tolerance to the antigen is formed in the absence of inflammation, which is apparently associated with the activation of specific high-affinity receptors on cells of the immune system. High doses of allergen in ASIT probably lead to a rearrangement of cellular receptors, causing a decrease in their number by internalization or a weakening of their sensitivity to an excessive signal (desensitization). Due to a decrease in the number of receptors and / or their loss of sensitivity, the response to the antigen changes according to the principle of negative regulation,

Для корреспонденции

Петрова Станислава Юрьевна
Российская Федерация, 105064, г. Москва,
Малый Казенный пер., д. 5а.
E-mail: petrovastanislava@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

For correspondence

Stanislava Yu. Petrova
5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064,
Russian Federation.
E-mail: petrovastanislava@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Статья поступила 15.09.2020 г.
Received: 15.09.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
Е.А. Латышевой

implemented at the level of receptor or postreceptor mechanisms. The formation of an anti-inflammatory cytokine response to antigen contributes to the differentiation of naive T cells into inducible regulatory T cells (iTreg). The suppressing effect of Treg on immune system cells affects Th effector cells, mast cells, basophils, eosinophils, B cells, and dendritic cells.

The occurring immunological shifts form a new type of tolerant response to the allergen, namely, the change in the type of immunoglobulins from IgE to IgG and IgA and new phenotypes of T memory and B memory cells.

Keywords: IgE-mediated diseases; allergens; allergen-specific immunotherapy; desensitization; regulatory T cells; regulatory B cells; histamine receptors; mast cells

For citation: Petrova SYu, Khlgatian SV, Berzhets VM, Petrova NS, Radikova OV. Modern ideas about mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):38–45. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1398>

Введение

IgE-опосредованные реакции лежат в основе патогенеза многих аллергических заболеваний, обусловленных генетическими нарушениями и/или влиянием повреждающего действия факторов внешней среды на функционирование иммунной системы [1].

Развитие патологического процесса приводит к функциональным и/или количественным изменениям соотношений взаимосвязанных между собой популяций клеток адаптивного звена иммунитета. Основной иммунологический сдвиг прослеживается в дисбалансе регуляторных влияний между клетками Т-хелперами 1-го типа (Th1), Т-хелперами 2-го типа (Th2) и Т-регуляторными клетками (Treg) с превалированием Th2. Результатом иммунопатологических сдвигов являются изменения соотношений уровней цитокинов IL4/IFN- γ и IL4/IL10 со смещением в сторону IL4. В конечном итоге данные нарушения приводят к переключению синтеза антител на IgE в В-клетке и запуску дальнейших иммунологических, патохимических и патофизиологических стадий аллергического процесса, приводящих к повреждению тканей организма [1–5].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным примером противоаллергического лечения, воздействующего на патогенетические звенья IgE-зависимого аллергического процесса. АСИТ после завершения курса лечения имеет длительный профилактический эффект, что обусловлено изменением характера иммунного ответа организма на аллерген [6].

В обзорных работах отечественных и зарубежных авторов рассматриваются различные подходы к пониманию формирования иммунологической и клинической толерантности, индуцируемой АСИТ, и механизмов изменения реактивности организма в ответ на аллерген после проведения АСИТ. В частности, теоретические аспекты АСИТ отражены в ряде работ [7–12].

Несмотря на разнообразие теоретического материала, механизм формирования реакции иммунной

системы организма после АСИТ остается не вполне ясным.

Целью настоящего обзора является анализ имеющихся современных представлений о механизмах формирования изменений реактивности организма в ответ на аллерген после АСИТ.

Основные положения формирования иммунологической толерантности при АСИТ

Согласно данным литературы, АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность (рис. 1) [10].



Рис. 1. Механизмы АСИТ по Jutel и соавт., 2016 [10]; Akdis и соавт., 2015 [7]

Механизмы АСИТ включают в себя очень ранние эффекты десенсибилизации, ингибирования миграции и подавление высвобождения медиаторов из эозинофилов, базофилов, тучных клеток [6, 7], модуляцию Т- и В-клеточных реакций и связанных с ними изотипов антител [8, 9, 11, 12].

Механизмы быстрой десенсибилизации

Известно, что тип реагирования на антиген определяется дозой последнего [4, 13, 14]. При АСИТ низкими дозами аллергена формируется толерантность к антигену в отсутствие воспаления, что, по-видимому, связано с активацией специфи-

ческих рецепторов высокого сродства на клетках иммунной системы [4, 13]. Высокие дозы аллергена при АСИТ, вероятно, приводят к перестройке рецепторных структур клеток, вызывая снижение их количества путем интернализации либо ослабляя их чувствительность к избыточному сигналу (десенситизация). Вследствие уменьшения количества рецепторов и/или потери ими чувствительности изменяется ответ на антиген по принципу негативной регуляции, реализуемой на уровне рецепторного или пострецепторного механизмов [2, 15–19]. Примером перестройки рецепторных структур может быть снижение дегранулирующей способности тучных клеток и базофилов после первой и последующих инъекций АСИТ [7]. Вероятно, временная десенситизация тучных клеток может быть результатом интернализации клеточных рецепторов [16].

Одним из основных медиаторов, высвобождаемых эффекторными клетками при стимуляции их аллергеном, является гистамин. Гистамин участвует в возникновении симптомов аллергических кожных заболеваний (экземы, крапивницы) и аллергических ринитов, а системное высвобождение гистамина связывают с развитием анафилаксии (шока) [7, 20]. Действие гистамина опосредовано гистаминовыми рецепторами (HRs). В организме имеется четыре типа HRs. Тип активирующегося рецептора HRs и интенсивность его экспрессии имеют решающее значение для характера иммунного ответа [21]. Воздействие гистамина на HRs1 активирует провоспалительные свойства клетки [22, 23]. В свою очередь полагают, что толерогенные иммунные реакции могут быть опосредованы активацией HRs2 [7, 21].

В литературе имеются данные об изменении экспрессии HRs2 на Th2-клетках при АСИТ [17]. Известно также, что после ужалений пчелами у здоровых индивидуумов экспрессия HR2 увеличивалась исключительно на Т-клетках, секретирующих интерлейкин (ИЛ)-4, и не изменялась на Т-клетках, секретирующих интерферон (ИФН)- γ или ИЛ-10 [24]. Стимуляция HRs2 гистамином, выделяемым тучными клетками, вызывает продукцию ИЛ-10 дендритными клетками (ДК) [21, 24] и Th2 [22, 24], усиливает подавляющую активность трансформирующего ростового фактора β (transforming growth factor β – TGF- β) на Т-клетках, ингибирует секрецию ИЛ-4 и ИЛ-13 Th2-клетками и пролиферацию данного типа клеток [8, 17, 24, 25].

Показано, что медиаторы анафилаксии (гистамин и лейкотриены) высвобождаются во время АСИТ в дозах, не вызывающих системного анафилактического ответа [4]. В свою очередь их фрагментарное высвобождение ниже порога системной анафилаксии может снижать содержание медиаторов в

гранулах, а также влиять на порог активации тучных клеток и базофилов [7, 26]. Имеются сведения о том, что подавление системной анафилаксии при АСИТ опережает генерацию аллергенспецифических Treg-клеток [7, 27].

Недавно продемонстрировано влияние дозы антигена на периферические ДК: показано, что миелоидные и плазматоцитидные ДК могут индуцировать развитие как Th1-, так и Th2-эффекторных клеток в зависимости от дозы антигена. В общем, высокие дозы антигена индуцировали развитие Th1-клеток, тогда как низкие дозы антигена индуцировали развитие Th2-клеток. Надо отметить, что условия эксперимента не предусматривали наблюдение базофилов и тучных клеток [14]. Соответственно, ДК, возможно, могут непосредственно участвовать в переориентации иммунного ответа при АСИТ.

Ранняя толерантность

Иммунная система формирует интерактивную сеть с тканями и реагирует на основе сигналов, поступающих от резидентных клеток, инфекционных агентов, комменсальных бактерий и практически любых агентов окружающей среды. В зависимости от активирующей способности антигена и веществ, совместно экспонируемых с антигеном, клетки врожденной иммунной системы выделяют медиаторы и цитокины, которые влияют на созревание ДК [7]. В результате CD4⁺ наивные Т-клетки могут дифференцироваться в Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, адаптивные регуляторные CD4⁺ и другие, стимулируя воспалительные или толерогенные реакции [22]. Возможно, что эффекты, вызванные стимуляцией HRs2, а именно формирование противовоспалительного цитокинового фона за счет продукции ИЛ-10 и TGF- β , способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в адаптивные Т-регуляторные клетки при АСИТ [8] (рис. 2).

Адаптивным регуляторным CD4⁺ лимфоцитам (aTreg) принадлежит большое значение в развитии толерантности к чужеродным антигенам [5, 24, 28, 29]. продуцируемые aTreg цитокины ИЛ-10 и TGF- β определяют их супрессирующие влияния [8, 9, 24, 28].

Рецепторы популяции Treg имеют более высокое сродство к антигену по сравнению с другими Т-лимфоцитами и могут быть активированы *in vitro* дозами антигенов, в 10–100 раз меньшими тех, которые требуются для активации эффекторных Т-клеток. Именно этот факт в большей степени связывают с эффектами низкодозовой толерантности [13]. Treg могут подавлять аллергические реакции на различных этапах развития патогенетического процесса. Treg супрессируют ДК, поддерживающие генерацию эффекторных Т-клеток, и способствуют активации ДК, вызывающих дифференцировку aTreg. Супрес-

Естественная экспозиция антигена

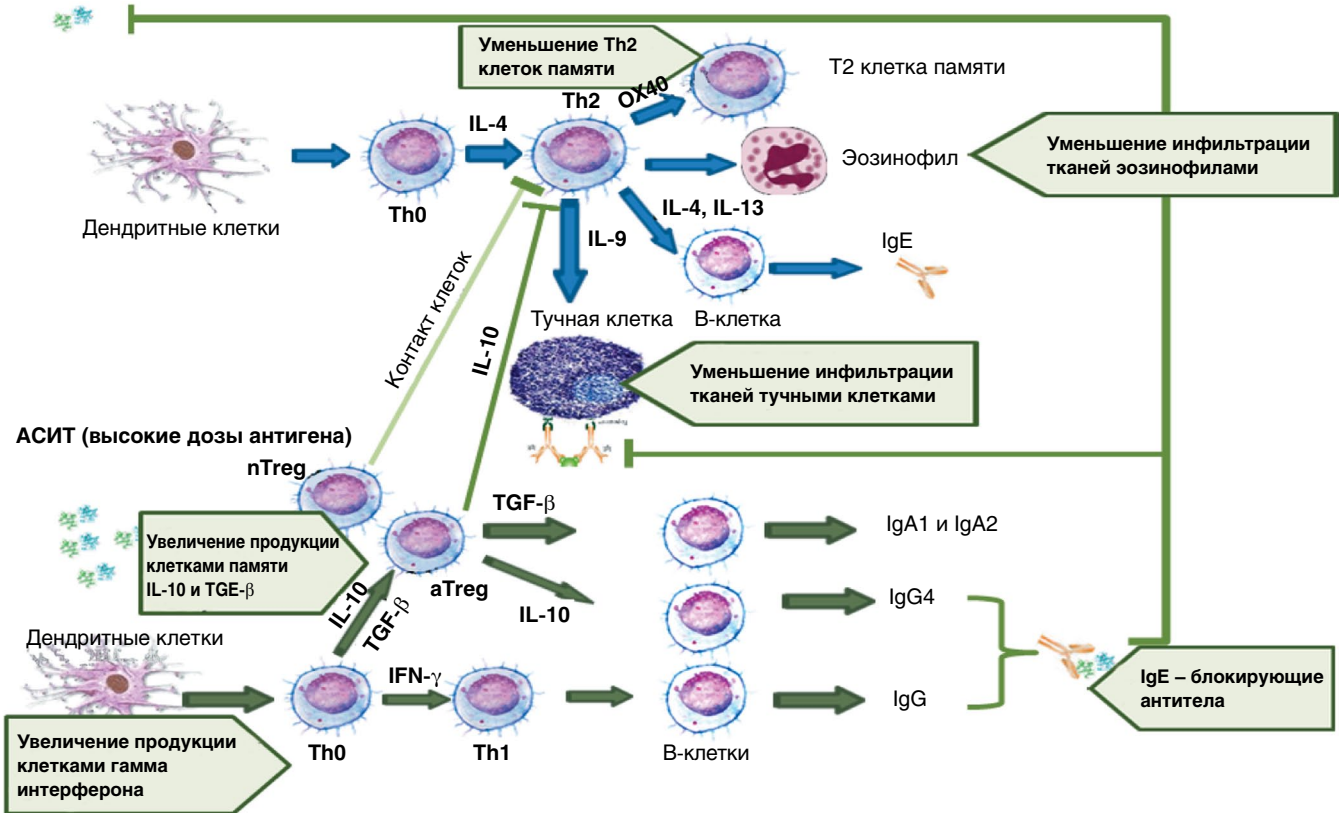


Рис. 2. Формирование иммунологической толерантности при АСИТ по Shamji и Durham, 2011 [12]. Повторное воздействие аллергенов на склонных к атопии пациентов приводит к IgE-опосредованным аллергическим реакциям. АСИТ высокими дозами аллергена приводит к индукции Treg [адаптивных Treg-клеток (aTreg) и естественных Treg-клеток (nTreg)] и цитокинов, таких как IL-10 и TGF-β. Выброс цитокинов играет важную роль в подавлении Th2-реакций и способствует синтезу аллергенспецифических антител изотипов IgA1, IgA2 и IgG4, обладающих ингибирующей активностью. Происходящие иммунологические изменения способствуют физиологическому выравниванию соотношения Th2/Th1-клеток благодаря сдвигу дифференцировки в сторону Th1. Супрессирующее влияние Treg на клетки иммунной системы затрагивает не только эффекторные Th, но и тучные клетки, базофилы, эозинофилы, В-клетки, дендритные клетки

сирующее влияние Treg охватывает эффекторные Т-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы, а также В-клетки, способствуя переключению синтеза иммуноглобулинов с IgE на IgA и IgG4. Treg могут подавлять миграцию воспалительных клеток и снижать продукцию слизи в тканях [9, 11, 28–30].

В дополнение к Treg-клеткам продуцирующие ИЛ-10 регуляторные В-клетки подавляют аллергические иммунные реакции. Уровень В-регуляторных 1 (BR1) клеток, секретирующих ИЛ-10, повышается у аллергических больных, получающих АСИТ. BR1 экспрессируют высокие поверхностные уровни CD25 и CD71 и низкие уровни CD73. BR1 являются основными предшественниками IgG4-продуцирующих клеток при АСИТ и в эксперименте сильно подавляют антигенспецифическую пролиферацию CD4⁺ Т-клеток [7, 30].

Изменение типа иммунологического реагирования на аллерген способствует формированию нового фенотипа Т- и В-клеток памяти, что является основой продолжительной толерантности к аллергену [10, 31].

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) и ее эффекты

На современном этапе, кроме традиционной АСИТ, широко используется сублингвальная иммунотерапия. СЛИТ удобна и более безопасна в применении. Особая эффективность СЛИТ проявляется при лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы [12, 31–33]. Основные иммунологические эффекты СЛИТ проявляются ранним транзитным повышением уровня антигенспецифических IgE [13], умеренным увеличением антигенспецифических IgG4, блокирующих активность антител изотипа IgE, повышением периферического Т-клеточного ИЛ-10 и TGF-β. По окончании лечения отмечается стойкое повышение секреторного IgA в секрете слизистых [6, 12].

В России нет отечественных лечебных аллергенов, предназначенных для СЛИТ. В НИИВС имени И.И. Мечникова был разработан гранулированный препарат для СЛИТ из клещей *Dermatophagoides farinae*. Способ получения гранулированной ле-

карственной формы из аллергена клещей рода *D. farinae* был запатентован. Препарат прошел доклинические испытания. Показано, что он обладает сниженными аллергенными, выраженными иммуногенными свойствами, безопасен и удобен в применении, особенно в педиатрической практике. Технологический регламент получения данного препарата лег в основу получения гранулированного микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *D. farinae* [6, 34–36]. Была разработана инструкция по изготовлению и контролю гранулированной формы микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides farinae* и *D. farinae* для АСИТ сублингвальным методом. В настоящее время готовится документация для проведения клинических испытаний клещевого микст-аллергена.

Заключение

Необходимо отметить, что в настоящее время постоянно развиваются более безопасные и эффективные стратегии АСИТ как посредством разработки новых препаратов аллергенов и адъювантов, так и с использованием альтернативных путей назначения лечебных аллергенов. Механизм воздействия на иммунную систему новых форм лекарственных аллергенов имеет существенные отличия [37].

Широкое внедрение рекомбинантных технологий и производство белков аллергенов открывают новые возможности проведения АСИТ [38]. Благодаря совершенствованию технологии рекомбинантной ДНК в настоящее время сформировалось несколько перспективных направлений в разработке вакцин от аллергии: гипоаллергенные производные рекомбинантных аллергенов [39], аллергические вакцины на основе Т-клеточного эпитопа [40] и аллергические вакцины на основе В-клеточного эпитопа [41].

Такие подходы позволяют преодолеть проблемы специфичности и высокой аллергенной активности, связанные с использованием натуральных аллергенов при АСИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Бурместер Г.Р., Пеццотто А. Наглядная иммунология. М.: Лаборатория знаний; 2018.
3. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // Иммунология. 2010. Т. 31. № 3. С. 153–168.
4. Гуцин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей // Иммунология. 2015. Т. 36. № 1. С. 45–52.
5. Петрова С.Ю., Хлгтян С.В., Бержец В.М., Радикова О.В. Современная концепция патогенеза atopических заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019. № 1. С. 73–88. doi: 10.14427/jipai.2019.1.7
6. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Петрова Н.С. и соавт. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем к конкретным решениям // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018. № 1. С. 40–47. doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
7. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens // World Allergy Organ J. 2015. Vol. 8. N 1. P. 17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2
8. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Allergy. 2011. Vol. 66. N 6. P. 725–732. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x
9. Fujita H., Soyka M.B., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Clin Transl Allergy. 2012. Vol. 2. N 1. P. 2. doi: 10.1186/2045-7022-2-2
10. Jutel M., Agache I., Bonini S., et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics // J Allergy Clin Immunol. 2016. Vol. 137. N 2. P. 358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
11. Пичужкина О.В., Гуцин И.С., Курбачева О.М. Реаранжировка иммунного ответа в результате проводимой АСИТ // Иммунология. 2013. № 1. С. 43–48.
12. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens // Clin Exp Allergy. 2011. Vol. 41. N 9. P. 1235–1246. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03804.x
13. Выхристенко Л.П. Механизмы пероральной толерантности к аллергенам // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 4. С. 16–26. doi: 10.14427/jipai.2015.4.16
14. Boonstra A., Asselin-Paturel C., Gilliet M., et al. Flexibility of mouse classical and plasmacytoid-derived dendritic cells in directing T-helper type 1 and 2 cell development: dependency on antigen dose and differential toll-like receptor ligation // J Exp Med. 2003. Vol. 197. N 1. P. 101–109. doi: 10.1084/jem.20021908
15. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Cleyrat C., Darehshouri A., Anderson K.L., et al. The architectural relationship of components controlling mast cell endocytosis // J Cell Sci. 2013. Vol. 126(Pt 21). P. 4913–4925. doi: 10.1242/jcs.128876
17. Muller U.R., Jutel M., Reimers A., et al. Clinical and immunologic effects of H₁-antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy // J Allergy Clin Immunol. 2008. Vol. 122. N 5. P. 1001–1007. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.007
18. Kondo T., Kawai T., Akira S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling // Trends Immunol. 2012. Vol. 33. N 9. P. 449–458. doi: 10.1016/j.it.2012.05.002
19. Woo H.Y., Kim Y.S., Kang N.I., et al. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics // Allergy. 2006;61(8):954–958. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01147.x
20. Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит. Вечная проблема и ее современное решение // Медицинский Совет. 2015. № 3. С. 84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91
21. Branco A., Yoshikawa F., Pietrobon A.Ju., Sato M.N. Role of Histamine in modulating the immune response and inflammation // Mediators Inflamm. 2018. Vol. 2018. P. 9524075. doi: 10.1155/2018/9524075
22. O'Mahony L., Akdis M., Akdis C.A. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine

- receptors // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128. N 6. P. 1153–1162. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.051
23. Caron G., Delneste Y., Roelandts E., et al. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells // *J Immunol*. 2001. Vol. 166. N 10. P. 6000–6006. doi: 10.4049/jimmunol.166.10.6000
 24. Meiler F., Zumkehr J., Klunker S., et al. In vivo switch to IL-10-secreting T-regulatory cells in high dose allergen exposure // *J Exp Med*. 2008. Vol. 205. N 12. P. 2887–2898. doi: 10.1084/jem.20080193
 25. Jutel M., Żak-Nejmark T., Wrzyszczyk M., Malolepszy J. Histamine receptor expression on peripheral blood CD4⁺ lymphocytes is influenced by ultra-rush bee venom immunotherapy // *Allergy*. 1997. Vol. 52. N 37. P. 88.
 26. Eberlein-König B., Ullmann S., Thomas P., Przybilla B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization // *Clin Exp Allergy*. 1995. Vol. 25. N 8. P. 704–712. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00007.x
 27. Plewako H., Wosinska K., Arvidsson M., et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy // *Int Arch Allergy Immunol*. 2006. Vol. 141. N 14. P. 346–353. doi: 10.1159/000095461
 28. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А. и соавт. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях // *Сибирский онкологический журнал*. 2010. № 3. С. 38–47.
 29. Jutel M., Agache I., Bonini S., et al. International consensus on allergen immunotherapy II // *Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. N 2. P. 358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
 30. Van de Veen W., Stanic B., Yaman G., et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B-cells that suppress antigen-specific immune responses // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. N 4. P. 1204–1212. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.014
 31. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119. N 4. P. 780–791. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022
 32. Calderon M., Casale T., Togias A., et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to regulation and beyond // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127. N 1. P. 30–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.024
 33. Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis // *Health Technol Assess*. 2013. Vol. 17. N 27. P. VI, XI–XIV, 1–322. doi: 10.3310/hta17270
 34. Патент РФ №2216353 С1. 2002. Бержец В.М., Коренева Е.А., Петрова Н.С., Пищулина Л.А. Способ получения гранулированной лекарственной формы из аллергена клещей рода *Dermatophagoides farinae*. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37905642>. Дата обращения: 12.08.2020.
 35. Бержец В.М., Хлгатян С.В., Петрова С.Ю. и соавт. Изучение свойств водно-солевого микст-аллергена из клещей домашней пыли с целью создания сублингвальной формы // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20. № 4. С. 597–600. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-597-600
 36. Бержец В.М., Коренева Е.А., Хлгатян С.В. и соавт. Изучение специфической активности гранулированной формы микст-аллергена из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* для пероральной иммунотерапии // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2019. № 2. С. 66–71. doi: 10.14427/jipai.2019.2.56
 37. Бержец В.М., Бабахин А.А., Петрова Н.С. и соавт. Новые формы клещевых алергоидов // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2019. № 3. С. 15–21. doi: 10.36233/0372-9311-2019-3-15-21
 38. Makatsori M., Pfaar O., Leonart R., Calderon M.A. Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy – a review // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13. N 4. P. 371–380. doi: 10.1007/s11882-013-0359-7
 39. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens // *Allergy*. 2011. Vol. 66. N 6. P. 775–783. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x
 40. Marth K., Focke-Tejkl M., Lupinek Ch., et al. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy // *Curr Treat Options Allergy*. 2014. Vol. 1. N 1. P. 91–106. doi: 10.1007/s40521-013-0006-5
 41. Eckl-Dorna J., Weber M., Stanek V., et al. Two years of treatment with the recombinant grass pollen allergy vaccine BM₃₂ induces a continuously increasing allergen-specific IgG4 response // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 50. P. 421–432. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.006

REFERENCES

1. Yarilin AA. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
2. Burmester GR, Pezzutto A. *Visual immunology*. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2018. (In Russ.).
3. Yarilin AA. Transkriptsionnyye regulatory differentsirovki T-khelferov. *Immunologiya*. 2010;31(3):153–168. (In Russ.).
4. Gushchin IS. IgE-mediated hypersensitivity as a response to barrier tissue dysfunction. *Immunologiya*. 2015;36(1):45–52. (In Russ.).
5. Petrova SYu, Khlgatian SV, Berzhets VM, Radikova OV. Modern concept of pathogenesis of atopic diseases. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2019;(1):73–88. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2019.1.72
6. Petrova SYu, Berzhets VM, Petrova NS, et al. Future prospect of allergens' medical forms. From abstract problems to concrete solutions. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2018;(1):40–47. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
7. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2
8. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;66(6):725–732. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x
9. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):2. doi: 10.1186/2045-7022-2-2
10. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
11. Pichuzhkina OV, Gushchin IS, Kurbacheva OM. Rearrangement of immune response as a result of allergen-specific immunotherapy. *Immunologiya*. 2013;(1):43–48. (In Russ.).

12. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1235–1246. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03804.x
13. Vykhrystsenka LR. Mechanisms of oral tolerance to allergens. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2015;4:16–26. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2015.4.16
14. Boonstra A, Asselin-Paturel C, Gilliet M, et al. Flexibility of mouse classical and plasmacytoid-derived dendritic cells in directing T-helper type 1 and 2 cell development: dependency on antigen dose and differential toll-like receptor ligation. *J Exp Med*. 2003;197(1):101–109. doi: 10.1084/jem.20021908
15. Orlov RS, Nozdrachev AD. *Normal physiology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
16. Cleyrat C, Darehshouri A, Anderson KL, et al. The architectural relationship of components controlling mast cell endocytosis. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 21):4913–4925. doi: 10.1242/jcs.128876
17. Muller UR, Jutel M, Reimers A, et al. Clinical and immunologic effects of H₁ antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):1001–1007. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.007
18. Kondo T, Kawai T, Akira S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling. *Trends Immunol*. 2012;33(9):449–458. doi: 10.1016/j.it.2012.05.002
19. Woo HY, Kim YS, Kang NI, et al. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics. *Allergy*. 2006;61(8):954–958. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01147.x
20. Kurbacheva OM, Polner SA, Smirnov DS. Allergic rhinitis. Perpetual problem and current solutions. *Meditinskii sovet*. 2015;(3):84–91. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91
21. Branco A, Yoshikawa F, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in modulating the immune response and inflammation. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9524075. doi: 10.1155/2018/9524075
22. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1153–1162. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.051
23. Caron G, Delneste Y, Roelandts E, et al. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells. *J Immunol*. 2001;166(10):6000–6006. doi: 10.4049/jimmunol.166.10.6000
24. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, et al. In vivo switch to IL-10-secreting T-regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med*. 2008;205(12):2887–2898. doi: 10.1084/jem.20080193
25. Jutel M, Žak-Nejmark T, Wrzyszc M, Malolepszy J. Histamine receptor expression on peripheral blood CD4⁺ lymphocytes is influenced by ultra-rush bee venom immunotherapy. *Allergy*. 1997;52(37):88.
26. Eberlein-Konig B, Ullmann S, Thomas P, Przybilla B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(8):704–712. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00007.x
27. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):346–353. doi: 10.1159/000095461
28. Sviridova VS, Klimov VV, Denisov AA, et al. immunoregulator subpopulations of T-cells in tumor growth and allergic diseases. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2010;(3):38–47. (In Russ.).
29. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy II. *Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
30. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B-cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1204–1212. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.014
31. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):780–791. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022
32. Calderon M, Casale T, Togias A, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to regulation and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):30–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.024
33. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess*. 2013;17(27):VI, XI–XIV, 1–322. doi: 10.3310/hta17270
34. Patent RUS 2216353 C1. 2002. Berzhets VM, Koreneva EA, Petrova NS, Pishchulina LA. *Sposob polucheniya granulirovannoi lekarstvennoi formy iz allergena kleshchei roda Dermatophagoides farinae*. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37905642> (In Russ.).
35. Berzhets VM, Khlgatyan SV, Petrova SYu, et al. Study of the properties of the mixed water-salt house dust mite allergen aiming to design its sublingual form. *Meditinskaya immunologiya*. 2018;20(4):597–600. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-597-600
36. Berzhets VM, Koreneva EA, Khlgatyan SV, et al. Study of the immunogenic properties of granulated form of the mixed-allergen from house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2019;2:66–71. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2019.2.56
37. Berzhets VM, Babakhin AA, Petrova NS, et al. New forms of home dust mite allergoid. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2019;3:15–21. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2019-3-15-21
38. Makatsori M, Pfaar O, Leonart R, Calderon MA. Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy – a review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):371–380. doi: 10.1007/s11882-013-0359-7
39. Valenta R, Linhart B, Swoboda I, Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*. 2011;66(6):775–783. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x
40. Marth K, Focke-Tejkl M, Lupinek Ch, et al. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy. *Curr Treat Options Allergy*. 2014;1(1):91–106. doi: 10.1007/s40521-013-0006-5
41. Eckl-Dorna J, Weber M, Stanek V, et al. Two years of treatment with the recombinant grass pollen allergy vaccine BM₃₂ induces a continuously increasing allergen-specific IgG4 response. *EBioMedicine*. 2019;50:421–432. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.006

Информация об авторах / Information about the authors

Петрова Станислава Юрьевна, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов, кандидат медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.

E-mail: petrovastanislava@yandex.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Хлгтян Светлана Вагинаковна, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов, доктор биологических наук.

Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.

E-mail: svetkh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>

Бержец Валентина Михайловна, заведующая лабораторией по разработке аллергенов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», доктор биологических наук, профессор.

Адрес: Российская Федерация, 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.

E-mail: laball@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>

Петрова Нина Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», кандидат биологических наук.

Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.

E-mail: s.levina2005@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>

Радикова Ольга Вячеславовна, научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», кандидат медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.

E-mail: radikova@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9710-6968>

Stanislava Yu. Petrova, Senior researcher of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, MD. Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.

E-mail: petrovastanislava@yandex.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Svetlana V. Khlgatian, Leading researcher of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Doctor of Biological Sciences.

Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.

E-mail: svetkh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>

Valentina M. Berzhets, Head of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Doctor of Biological Sciences, professor.

Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.

E-mail: laball@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>

Nina S. Petrova, Leading researcher of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Candidate of Biological Sciences.

Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.

E-mail: s.levina2005@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>

Olga V. Radikova, Research fellow of the Laboratory of Allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, MD.

Address: 5a, Maly Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation.

E-mail: radikova@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9710-6968>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – С.Ю. Петрова; С.В. Хлгтян
Написание текста – С.Ю. Петрова; С.В. Хлгтян; В.М. Бержец. Редактирование – Н.С. Петрова; О.В. Радикова

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Государственный источник финансирования плановой темы НИР «Разработка новых лекарственных форм аллергенов из клещей домашней пыли».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

S.Yu. Petrova, S.V. Khlgatian – contributed to data collection, interpreted the results. S.Yu. Petrova, S.V. Khlgatian, V.M. Berzhets drafted the manuscript. N.S. Petrova, O.V. Radikova edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The scientific research work “Development of new medicinal house dust mites allergens forms” has government sources of funding.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.