

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1410>

## Динамика реактивности базофилов у пациентов с аллергическим ринитом на фоне аллергенспецифической иммунотерапии

© Л.Ю. Барычева<sup>1,2</sup>, Л.В. Душина<sup>1,2</sup>, М.В. Голубева<sup>1</sup>, М.М. Минасян<sup>1</sup>, Ю.Н. Медведенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет;

г. Ставрополь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр;

г. Ставрополь, Российская Федерация

**ВВЕДЕНИЕ.** Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) способствует снижению спонтанной и индуцированной реактивности базофилов, что является одним из основных механизмов ее эффективности. Однако в ряде исследований не подтверждена информативность теста активации базофилов (Basophil activation test – BAT) при АСИТ аллергенами клеща домашней пыли, пыльцы луговых трав, яда осы. Вероятно, на результаты BAT оказывают влияние свойства сенсibilизирующего аллергена, используемые маркеры BAT и продолжительность АСИТ. **ЦЕЛЬ** – оценить реактивность базофилов у пациентов, сенсibilизированных пылью сорных трав, получавших АСИТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 60 пациентов с аллергическим ринитом, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, в возрасте от 16 до 55 лет. При постановке диагноза использовали результаты проведения кожных проб и определения антител к мажорным аллергенам амброзии, полыни, тимофеевки, березы. Для предсезонной АСИТ применяли водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов в течение 2 лет. Оценку клинических симптомов и эффективности иммунотерапии проводили через 6 и 18 мес от начала АСИТ. Тесты активации базофилов выполняли до лечения, после первого и второго курсов предсезонной АСИТ, что соответствовало 0-, 3- и 15-му мес лечения. Активированные базофилы определяли по фенотипу CRTH2<sup>+</sup> CD203<sup>bright</sup> CD3<sup>-</sup>.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Первый курс лечения завершили 52 пациента, второй курс – 43. Статистически значимое уменьшение спонтанной реактивности базофилов установлено только после второго курса АСИТ. Снижение индуцированной аллергеном активации базофилов выявлено в 67,4% проб после первого курса АСИТ и в 67,6% проб – после второго. Снижение индекса стимуляции BAT (ИС BAT) установлено преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** АСИТ оказывает влияние на показатели реактивности базофилов у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав. Высказано предположение, что показатель BAT может рассматриваться в качестве потенциального предиктора эффективности АСИТ.

**Ключевые слова:** аллергический ринит; аллергенспецифическая иммунотерапия; тест активации базофилов

**Для цитирования:** Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Голубева М.В., Минасян М.М., Медведенко Ю.Н. Динамика реактивности базофилов у пациентов с аллергическим ринитом на фоне аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 75–84. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1410>

## Dynamics of basophil reactivity in the patients with allergic rhinitis on the background of allergen-specific immunotherapy

© L.Yu. Barycheva<sup>1,2</sup>, L.V. Dushina<sup>1,2</sup>, M.V. Golubeva<sup>1</sup>, M.M. Minasyan<sup>1</sup>, Yu.N. Medvedenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University; Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center; Stavropol, Russian Federation

**BACKGROUND:** Allergen-specific immunotherapy (ASIT) helps to reduce spontaneous and to induce basophil reactivity, which is one of the major mechanisms of its effectiveness. A number of studies, though, have not confirmed the informative value of the basophil activation test (BAT), in case of ASIT, with house dust mites, meadow grass pollen, and wasp

*Для корреспонденции*

Барычева Людмила Юрьевна  
Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь,  
ул. Мира, д. 310.  
E-mail: [for\\_ludmila@inbox.ru](mailto:for_ludmila@inbox.ru)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

*For correspondence*

Ludmila Yu. Barycheva  
310, Mira street, Stavropol, 355017,  
Russian Federation.  
E-mail: [for\\_ludmila@inbox.ru](mailto:for_ludmila@inbox.ru)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

Статья поступила 08.10.2020 г.  
Received: 08.10.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.  
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации  
О.Г. Елисютиной

venom. BAT outcomes are likely to be influenced by the properties of the sensitizing allergen, the duration of ASIT, and the BAT markers that are used.

**AIMS:** To evaluate the basophils reactivity in the patients sensitized to weed pollen and treated with allergen-specific therapy.

**MATERIALS AND METHODS:** The study involved 60 patients (aged 16–55) with allergic rhinitis sensitized to weed pollen. The diagnosis was based on the skin test outcomes as well as on identifying specific antibodies to major allergens of ragweed, wormwood, timothy, and birch. The pre-seasonal ASIT involved water-salted extracts of pollen allergens during 2 years. Clinical symptoms and the immunotherapy effectiveness were evaluated 6 and 18 months after the ASIT started. BATs were made before the treatment, after the first and second courses of pre-seasonal ASIT, which corresponded to zero, the 3<sup>rd</sup> and the 15<sup>th</sup> months of the treatment. The activated basophils were identified based on the CRTH2<sup>pos</sup> CD203<sup>bright</sup> CD3<sup>neg</sup> phenotype.

**RESULTS:** The first treatment course was completed by 52 patients, while the second one – by 43 patients. A statistically significant decrease in spontaneous basophil reactivity was detected only after the second course of ASIT. The decrease in the allergen-induced basophil activation was identified in 67.4% of the samples obtained after the first ASIT course, and in 67.6% of samples taken after the second immunotherapy course. A decrease in the BAT stimulation index (BAT SI) was identified mainly in the patients featuring positive treatment outcomes.

**CONCLUSIONS:** ASIT influences on the basophil reactivity indicators in the patients sensitized to weed pollen. The basophil activation test may be considered as a potential predictor of ASIT effectiveness.

**Keywords:** allergic rhinitis; allergen-specific immunotherapy; basophil activation test

**For citation:** Barycheva LYu, Dushina LV, Golubeva MV, Minasyan MM, Medvedenko YuN. Dynamics of basophil reactivity in the patients with allergic rhinitis on the background of allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):75–84. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1410>

**А**ллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является наиболее рациональным методом лечения пыльцевой аллергии, модифицирующим болезнь с высоким уровнем доказательности [1]. Известно, что терапевтические механизмы АСИТ включают формирование аллергенспецифических регуляторных Т-клеток – природных и индуцированных Treg [2], регуляторных В-лимфоцитов – Breg [3], эффекторных фолликулярных Т-хелперов [2]. АСИТ участвует в поляризации иммунного ответа с увеличением уровня Th1 и уменьшением количества Th2, а также лимфоидных клеток врожденного иммунитета – ILC2 (type 2 innate lymphoid cells) [2], способствуя развитию периферической иммунной толерантности [2]. Под действием иммунотерапии в десятки раз увеличивается продукция аллергенспецифических антител изотипов IgG4, IgG1, IgA [2, 4], что совпадает с клинической ремиссией. Высокоавидный и высокоаффинный сывороточный IgG4 конкурирует с IgE за связывание аллергена, блокирует образование комплекса аллерген-IgE, предотвращает дегрануляцию базофилов и тучных клеток, а также взаимодействие аллергена с В-клеточным рецептором [2, 4].

При этом одним из основных механизмов АСИТ является антигенспецифическая десенсибилизация базофилов и тучных клеток [5]. Целевая группа ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) рассматривает тест активации базофилов (Basophil activation test – BAT) как один из биомаркеров, способных предсказать клинической ответ на АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом [4].

**Цель исследования** состояла в оценке реактивности базофилов у сенсibilизированных пылью сорных трав пациентов, получавших АСИТ.

При планировании исследования поставлены следующие вопросы:

1. Каковы изменения спонтанной и индуцированной реактивности базофилов на фоне АСИТ пылью сорных трав?

2. Зависят ли показатели BAT от результатов АСИТ?

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Работа выполнена в дизайне обсервационного одноцентрового открытого проспективного плацебонеконтролируемого исследования.

**Критерии соответствия.** В исследование включены пациенты старше 16 лет с установленным диагнозом «Аллергический ринит, вызванный пылью сорных трав», имевшие показания к проведению АСИТ. Диагноз устанавливали на основании Федеральных клинических рекомендаций [6] и рекомендаций ARIA 2018 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [7]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключали пациентов, ранее получавших курсы АСИТ, имевших противопоказания к проведению иммунотерапии, развивших выраженные аллергические реакции в процессе лечения, беременных и кормящих грудью женщин.

**Условия проведения.** Исследование проводилось на базе аллергологического кабинета Краевого клинического консультативно-диагностического центра г. Ставрополя (АНМО «СККДЦ») в 2018–2020 гг.

**Продолжительность исследования.** Работа выполнялась в течение 2 лет. На первом этапе исследования у пациентов, отобранных для АСИТ, проводили клинические, инструментальные и лабораторные исследования, кожные пробы с аэроаллергенами (prick-тесты), определение аллергенспецифических IgE к мажорным аллергенам пыльцы деревьев и трав, тест активации базофилов. На втором этапе исследования осуществляли катamnестическое наблюдение пациентов для мониторинга ВАТ и оценки клинической эффективности АСИТ. Забор периферической крови для определения реактивности базофилов проводили до лечения, после окончания первого и второго предсезонных курсов АСИТ. Визиты к аллергологу для мониторинга клинических симптомов аллергического ринита (АР) назначали через 6 и 18 мес от начала АСИТ.

**Описание медицинского вмешательства.** Выбор препарата для АСИТ осуществлялся на основании результатов кожных проб и показателей аллергенспецифических IgE к мажорным аллергенам в сыворотке крови. У пациентов с моносенсибилизацией к пыльце амброзии использовали водно-солевой аллерген амброзии, у больных с олигосенсибилизацией – аллергены амброзии и полыни, с полисенсибилизацией – комбинации аллергенов: амброзия + полынь, амброзия + тимофеевка, амброзия + береза. Инъекции осуществляли в разные конечности с 30-минутным интервалом между введением первого и второго аллергена. Лечение начинали в январе-феврале, за 3–4 мес до начала цветения. Проведено два предсезонных курса АСИТ. Первый курс лечения завершили 52 пациента, второй курс – 43. Для подкожной иммунотерапии применяли водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов амброзии, полыни, тимофеевки и березы (ФГУП НПО «Микроген», г. Ставрополь) в соответствии с медицинской инструкцией по применению препарата. Средняя курсовая доза аллергена достигала 3200 PNU. АСИТ проводилась в условиях аллергологического кабинета. После введения аллерговакцины за пациентом наблюдали не менее 40 мин. В случае возникновения нежелательных реакций регистрировали их частоту и выраженность. Лечение прекращали при развитии системных осложнений в виде распространенной уртикарной сыпи и ангиоотека мягких тканей лица, бронхоспазма, снижения артериального давления.

**Основной исход исследования.** Определение спонтанной и индуцированной активации базофилов выполняли до лечения, через 3 и 15 мес от начала иммунотерапии. При мониторинге данных оценивали медиану ВАТ, а также процент проб, в

которых наблюдалось снижение реактивности базофилов по сравнению с показателями до лечения.

**Дополнительные исходы исследования.** Клиническую оценку эффективности АСИТ проводили через 6 и 18 мес от начала иммунотерапии. Результативность АСИТ оценивали по балльной шкале, разработанной А.Д. Адо [8], а также с учетом клинических данных, оцененных с использованием шкалы RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) [4].

**Анализ в подгруппах.** Обследованы 60 больных в возрасте от 16 до 55 лет с АР (22 женщины, 38 мужчин), сенсibilизированных к пыльце сорных трав (табл. 1). В 68,3% случаев в структуре коморбидной патологии диагностировались аллергический конъюнктивит, в 16,7% – бронхиальная астма (БА), в 11,7% – пищевая аллергия, в 26,7% – атопический дерматит (АтД).

При постановке кожных проб и определении аллергенспецифических IgE у 12 (20%) пациентов установлена моносенсибилизация к пыльце амброзии, у 12 (20%) – олигосенсибилизация к амброзии и полыни, у 12 (20%) – полисенсибилизация к сорным травам – полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, у 17 (28,3%) – к сорным травам и тимофеевке, у 7 (11,7%) – к сорным травам и березе.

Антитела к мажорному аллергену амброзии nAmb a 1 выявлены у 49 (81,7%) больных, полыни (nArt v 1) – у 16 (26,7%), тимофеевки (rPhl p 1, 5) – у 17 (28,3%), березы (Bet v 1) – у 7 (11,7%).

**Методы регистрации исходов.** Клинические и инструментальные исследования включали анализ аллергологического анамнеза, клинический осмотр, определение степени тяжести АР, переднюю риноскопию, при необходимости – рентгенологическое исследование околоносовых пазух, компьютерную томографию и эндоскопическое исследование полости носа и околоносовых пазух [6]. При оценке клинических данных использовали результаты клинического мониторинга и данные дневника самоконтроля в период пыления причинно-значимых растений. В дневниках самонаблюдения пациенты ежедневно регистрировали интенсивность клинических симптомов поллиноза, сведения о принимаемых лекарственных препаратах. Врач анализировал 6 клинических признаков заболевания – затруднение носового дыхания, чихание, ринорею, зуд в полости носа, слезотечение, зуд глаз. Применялась балльная шкала RTSS: отсутствие признака – 0 баллов, минимальная выраженность симптомов – 1 балл, умеренная – 2 балла, максимально высокая – 3 балла. Количество баллов за сутки колебалось в пределах от 0 до 18 [4].

Наличие IgE к компонентам аллергенов березы повислой (Bet v 1, rBet v 2, rBet v 4), тимофеевки луговой (rPhl p 1, rPhl p 5b, rPhl p 7, rPhl p 12), амброзии полыннолистной (nAmb a 1), полыни обыкновенной (nArt v 1, nArt v 3) регистрировали методом непрямой иммунофлуоресценции ImmunoCap с использовани-

ем тест-системы Phadiator на иммунохемилюминесцентном анализаторе Phadia 100 (Швеция).

Оценка уровня активации базофилов в ответ на аллергены (ВАТ) *in vitro* проводилась методом проточной цитометрии с использованием набора Allergenicity Kit Beckman Coulter (США) в спонтанных и стимулированных условиях. В качестве аллергенов для активации использовали аллергены фирмы Buhlmann Laboratories AG (Германия) – ВАG-Т3-береза бородавчатая (*Betula*); ВАG-W1-амброзия полыннолистная (*Ambrosia*); ВАG-W1-6-полынь обыкновенная (*Artemisia*); ВАG-G6-timoфеевка луговая (*Phleum*). Аллергены для стимуляции выбирали в зависимости от спектра сенсibilизации пациента. Для каждого образца крови готовили по 3 пробы: проба «Neg» – отрицательный контроль; проба «Pos» – положительный контроль; проба «Test» – исследуемый аллерген. Для исследования в каждую пробирку вносили по 100 мкл цельной крови с ЭДТА. Затем добавляли по 20 мкл моноклональных антител CD203c-PE/CD3-PC7/CRTH2-FITC. В пробирку с отрицательным контролем вносили 20 мкл фосфатно-солевого буфера ФСБ, в пробирку с положительным контролем – 20 мкл рабочего раствора положительного контроля, в 3-ю пробирку – 20 мкл исследуемого аллергена. Для усиления процесса активации во все пробирки добавляли по 100 мкл активирующего раствора. Содержимое пробирок аккуратно перемешивали на Vortex, затем инкубировали при 37 °С в течение 15 мин в термостате. Для остановки процесса активации изучаемых клеток в каждую пробирку вносили по 100 мкл стоп-раствора, содержащего 0,1% раствор азида натрия ( $\text{NaN}_3$ ).

Анализ проводили на лазерном проточном цитометре Navios, Beckman Coulter (США). Базофилы идентифицировали по экспрессии CRTH2 и CD203c. Активированные базофилы *in vitro* определяли по фенотипу CRTH2<sup>+</sup> CD203<sup>bright</sup> CD3<sup>-</sup>. Сбор данных останавливали после набора 500 базофилов, что соответствовало 130 000–300 000 проанализированных лейкоцитов. Для оценки реактивности базофилов использовали показатели спонтанной и стимулированной активации, а также индекс стимуляции (ИС) ВАТ, определяемый как соотношение процента активированных базофилов в пробах с аллергеном к уровню их активации в негативном контроле (ИС ВАТ<sub>стим.</sub>/ВАТ<sub>спонт.</sub>). Для пациентов, сенсibilизированных как к пыльце сорных, так и луговых трав и/или деревьев, проводили два и более тестов активации базофилов с соответствующими аллергенами. Снижение количества CD203-позитивных базофилов после первого и второго курсов АСИТ учитывали, если отмечалось уменьшение аллергенстимулированной активации базофилов в 1,2 раза и более.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО

«Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 61 от 18.01.2017 г.).

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистические методы исследования выполняли с использованием специализированных лицензионных программ Statistica SPSS и Primer of Biostat 4,0. Количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного (25-й и 75-й процентиля) размаха [Me (Q<sub>1</sub>–Q)]. Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала–Уоллиса, Ньюмена–Кейлса, Данна. Анализ качественных признаков выполняли с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Участники исследования.** Легкое течение АР отмечено у 15% больных, среднетяжелое – у 73,3%, тяжелое – у 11,7% (см. табл. 1).

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АР, получавших АСИТ**

Показатель	Значение
Возраст, лет	23,03±1,22
Пол, м/ж	22/38
Легкое течение, %	15,0
Среднетяжелое течение, %	73,3
Тяжелое течение, %	11,7
Конъюнктивит, %	68,3
Аллергическая бронхиальная астма, %	16,7
Атопический дерматит, %	26,7
RTSS, баллы	13 [10; 15]
IgE общий, МЕ/мл	331 [149; 605,5]
Аллергенспецифический IgE к nAmb a 1, кЕ/л	41,9 [1,62; 71,4]
Аллергенспецифический IgE к nArt v 1, кЕ/л	1,25 [0,01; 3,89]

При лабораторном обследовании у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав определялись высокие уровни общего IgE, очень высокие уровни аллергенспецифических IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a 1, средние – к аллергенному компоненту полыни nArt v 1.

Медиана количества баллов по визуально-аналоговой шкале RTSS у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков, достигала 13 [10; 15] баллов.

При оценке эффективности АСИТ использовали шкалу А.Д. Адо [8]. В случае отсутствия симптомов поллиноза и потребности в лекарственной терапии в сезон пыления трав результат считали отличным, при возникновении легких симптомов, купирую-

щихся на фоне симптоматических средств, — хорошим, при снижении интенсивности и длительности симптомов, но требующих приема лекарств более 2 раз в неделю, — удовлетворительным, при отсутствии эффекта от АСИТ или усилении симптомов — неудовлетворительным.

Отличных результатов после первого курса АСИТ удалось достичь у 5,8% больных, хороших и удовлетворительных — у 42,3 и 19,2% соответственно. После 2 лет АСИТ эффективность лечения составила 20,9; 37,2 и 18,6% соответственно. Суммарное количество баллов по шкале RTSS уменьшилось с 13 [10; 15] до 5 [4; 9] баллов после первого курса лечения и до 4,5 [3; 7,5] — после второго.

Через год от начала АСИТ эффект отсутствовал у 32,7% пациентов, через 2 года — у 23,3%. Неэффективность двухлетнего курса АСИТ регистрировалась у 22,2% с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, у 28% — с полисенсибилизацией к пыльце трав и деревьев и только у 11,2% — с моносенсибилизацией к амброзии.

**Нежелательные явления.** Пациенты с системными реакциями в процессе АСИТ были исключены из исследования. У 17,3% пациентов, завершивших первый курс АСИТ, и у 13,9% — второй, возникали местные реакции, купировавшиеся самостоятельно или после приема пероральных антигистаминных средств.

**Основные результаты.** Уменьшение спонтанной реактивности базофилов после первого курса АСИТ регистрировалось в 36,5% проб, после второго курса их количество возрастало до 69,8% (табл. 2).

У большинства пациентов в процессе мониторинга АСИТ выявлено уменьшение реактивности базофилов, стимулированных аллергеном. Снижение индуцированного ВАТ после первого курса АСИТ установлено в 67,4% проб, после второго курса — в 69%, ИС ВАТ — в 50 и 39,4% соответственно.

Мы проанализировали ИС ВАТ в зависимости от эффективности АСИТ. У 68,6% пациентов с положительным эффектом после 1-го курса АСИТ наблюдалось снижение ИС ВАТ (рис. 1).

У пациентов с отсутствием эффекта от лечения соответствующие показатели составили только 35,3%. При этом в 12 случаях снижение ИС ВАТ регистрировалось только в пробах с амброзией, в 2 — только с полынью, в 3 — только с тимофеевкой, в 7 — с амброзией и полынью, в 4 — с амброзией и тимофеевкой.

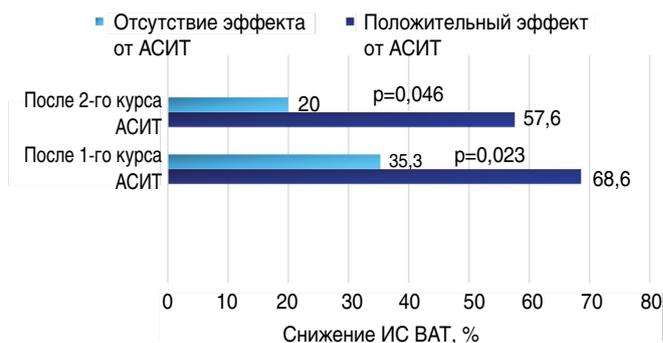


Рис. 1. Снижение ИС ВАТ в зависимости от результата АСИТ; p — статистическая значимость различий по сравнению с группой «Отсутствие эффекта от АСИТ» (критерий  $\chi^2$ )

Среди пациентов, имевших положительный эффект после второго курса АСИТ, снижение ИС ВАТ отмечено в 57,6% случаев, при отсутствии эффекта — только в 20%.

В 5 случаях наблюдалось снижение ИС в пробах с амброзией, в 6 — только с полынью, в 3 — только с тимофеевкой, в 4 — с амброзией и полынью, в 1 — с амброзией и тимофеевкой.

**Дополнительные результаты.** При оценке медианы ВАТ выявлено снижение спонтанной активации базофилов через 15 мес от начала лечения (8,1 [6,1; 11,9] и 6 [4; 7,4],  $p=0,04$ ). После первого курса АСИТ статистически значимых различий не установлено (рис. 2).

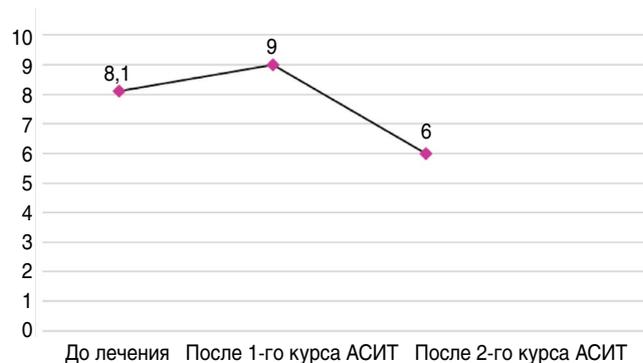


Рис. 2. Динамика спонтанной реактивности базофилов у пациентов с сенсибилизацией к сорным травам, получавших АСИТ; \*  $p<0,05$ , статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена–Кейлса, Данна)

**Таблица 2. Влияние АСИТ на показатели ВАТ у пациентов, сенсибилизированных к пыльце сорных трав**

Показатели количество результатов / количество проб (%)	После 1-го курса АСИТ	После 2-го курса АСИТ
Снижение спонтанной активации базофилов	19/52 (36,5%)	30/43 (69,8%)
Снижение ВАТ после стимуляции аллергеном	58/86 (67,4%)	49/71 (69,0%)
Снижение ИС ВАТ после стимуляции аллергеном	43/86 (50,0%)	28/71 (39,4%)

Показатели реактивности базофилов после провокации аллергенами амброзии (68 [46,7; 81] и 49,1 [35,5; 65,2],  $p=0,01$ ), полыни (52,1 [15,9; 81,9] и 32,8 [16; 54,4]) и тимopheевки (46,4 [21,7; 59] и 27,2 [13,1; 36,8]) существенно снижались у пациентов, получавших соответствующий вариант АСИТ, уже после первого курса лечения (рис. 3).

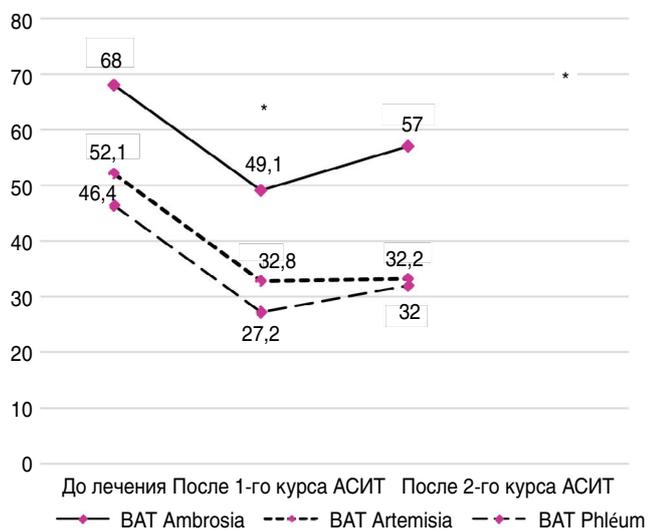


Рис. 3. Влияние АСИТ на стимулированную аллергеном реактивность базофилов пациентов, сенсibilизированных к сорным травам; \*  $p<0,05$ , статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена–Кейлса, Данна)

После второго курса лечения их уровни несколько возросли (BAT Ambrosia – 57 [34; 67],  $p=0,01$ , BAT Artemisia – 33,2 [16,3; 64,5], BAT Phleum – 32 [11; 32]), однако не достигли значений до лечения. Статистически значимые различия получены только для BAT с аллергеном амброзии, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборок пациентов, пролеченных аллергеном полыни и тимopheевки.

Индексы стимуляции базофилов (ИС ВАТ<sub>стим.</sub>/ВАТ<sub>спонт.</sub>) имели те же закономерности. Так, ИС ВАТ Ambrosia до лечения составил 7,1 [3,2; 13,2], после первого курса АСИТ – 5,6 [2,9; 7,8],  $p=0,02$ , после второго – 6,9 [4,1; 11,5], ИС ВАТ Artemisia – 5,7 [2,1; 11,4], 4,5 [1,84; 7,35], 5 [2,2; 11,45], ИС ВАТ Phleum – 4,7 [2,1; 10,5], 3,4 [2,26; 8,7], 3,2 [2,7; 3,2] соответственно (рис. 4). Однако статистически значимых различий не получено.

## Обсуждение

После двух курсов предсезонной АСИТ в 69,8% проб пациентов отмечается уменьшение спонтанной реактивности базофилов, в 69% – реактивности базофилов, индуцированной аллергеном. Снижение числа активированных клеток выявляется чаще у пациентов с положительными результатами АСИТ, что подтверждается при мониторинге ВАТ в 68,6% проб после первого курса АСИТ и в 57,6% – после второго.

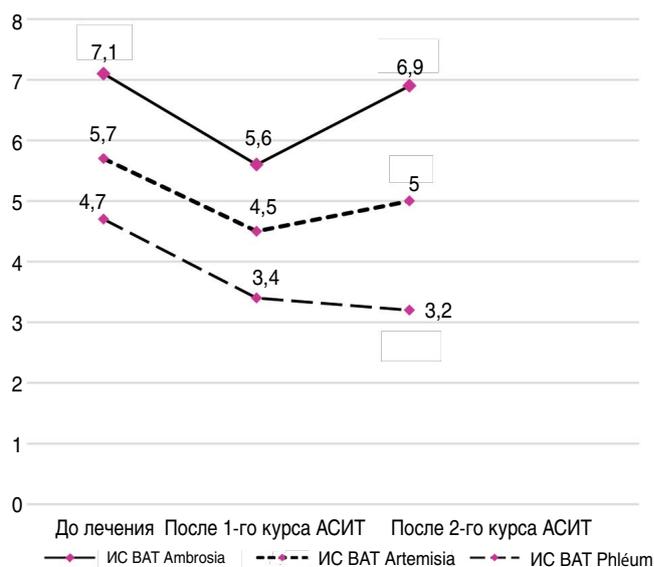


Рис. 4. Влияние АСИТ на ИС ВАТ у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией к сорным травам

Через 3 и 15 мес лечения под влиянием АСИТ наблюдается уменьшение величины медианы ВАТ в присутствии аллергена амброзии. Положительный эффект после первого курса АСИТ водно-солевыми аллергенами наблюдается у 67,3% пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, после второго курса – у 76,7%, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов.

В ряде масштабных исследований показано, что определение ответа базофилов на аллергены является хорошим инструментом для мониторинга эффектов АСИТ [9, 10]. Установлено, что реактивность базофилов существенно снижается после АСИТ против аллергенов тимopheевки [11, 12], полыни [13], домашней пыли [9, 14].

Однако существует и другая точка зрения. В ряде работ не доказана информативность ВАТ как предиктора эффективности АСИТ аллергенами пыльцы трав [15], яда осы [16], домашней пыли [13]. Следует напомнить и известные данные, свидетельствующие о том, что десенсибилизация базофилов, вызванная обработкой клеток аллергеном, подавляет ответ базофилов быстро и неспецифически на стадии, предшествующей фосфорилированию p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase); базофилы идентифицировали как SSC<sup>low</sup> CD193<sup>bright</sup>, активированные базофилы – как СВ63<sup>+</sup> клетки в популяции базофилов [17].

Ранее установлено, что АСИТ модулирует пороги активации базофилов и тучных клеток, снижая IgE-опосредованное высвобождение гистамина [5]. При этом АСИТ первоначально снижает активацию базофилов аллергеном с последующим уменьшением не только их количества, но и способности к продукции интерлейкинов-4 и -13 [14].

Снижение реактивности базофилов, а также истощение запасов медиаторов в результате повторяющейся стимуляции аллергеном становится ключевым механизмом на ранних стадиях АСИТ, поэтому ВАТ в ответ на аллерген *in vitro* представляется объективным маркером клинической толерантности, развивающейся в ходе АСИТ [9, 10].

Представленные данные носят предварительный характер, что связано с ограниченным объемом выборки пациентов, завершивших исследование, а также относительно коротким сроком наблюдения за ними. Применение нескольких концентраций аллергенов в реакции ВАТ в дальнейшем, а также сопоставление результатов ВАТ с другими биомаркерами (количество Th2, содержание сывороточных антител к мажорным аллергенам сорных трав) позволит более точно оценить информативность ВАТ в качестве возможного предиктора эффективности АСИТ.

В заключение следует обратить внимание на свидетельства того, что тест активации базофилов является полезным инструментом не только для диагностики аллергических заболеваний [18, 19], но и для мониторинга индукции иммунной толерантности при АСИТ [11, 20]. Установлено, что раннее снижение реактивности базофилов может быть связано с клинической эффективностью АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к луговым травам [21], пыльце кедрового дерева [22], аллергенам арахиса [18, 23, 24]. Правда, другие авторы не подтверждают эту закономерность [13, 15, 16].

В настоящем исследовании показано существенное уменьшение спонтанной реактивности базофилов после второго курса АСИТ у пациентов с моносенсибилизацией к амброзии и полисенсибилизацией к амброзии и другим пыльцевым аллергенам. Снижение активации базофилов после провокации аллергеном отмечается в 67,4% проб уже после первого курса АСИТ и в 69% – после второго. ИС ВАТ под влиянием АСИТ уменьшается преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения. После первого и второго курсов АСИТ установлено уменьшение медианы ВАТ после стимуляции аллергеном амброзии. Полученные результаты позволяют предположить, что показатели ВАТ могут быть использованы в качестве перспективного предиктора эффективности АСИТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pfaar O., Bonini S., Cardona V., Demoly P., Jakob T., Durham S.R., et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond // *Allergy*. 2018. Vol. 73. Suppl. 104. P. 5–23. doi: 10.1042/BSR20200256.
2. Lam H.Y., Tergaonkar V., Ahn K.S. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies // *Biosci Rep*. 2020. Vol. 40. N 4. P. BSR20200256. doi: 10.1042/BSR20200256.
3. Van de Veen W., Wirz O.F., Globinska A., Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural

allergen exposure and allergen-specific immunotherapy // *Curr Opin Immunol*. 2017. Vol. 48. P. 74–81. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.012.

4. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140. N 6. P. 1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
5. 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. 1–12. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.
6. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с.
7. Klimek L., Bachert C., Pfaar O., Becker S., Bieber T., Brehler R., et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system // *Allergol Select*. 2019. Vol. 3. N 1. P. 22–50. doi: 10.5414/ALX02120E.
8. Адо А.Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976. 510 с.
9. Feng M., Zeng X., Su Q., Shi X., Xian M., Qin R., Li J. Allergen immunotherapy-induced immunoglobulin G4 reduces basophil activation in house dust mite-allergic asthma patients // *Front Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 8. P. 30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030.
10. Hoffmann H.J., Santos A.F., Mayorga C., Nopp A., Eberlein B., Ferrer M., et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease // *Allergy*. 2015. Vol. 70. N 11. P. 1393–1405. doi: 10.1111/all.12698.
11. Kepil Özdemir S., Sin B.A., Güloğlu D., İkinçioğulları A., Gençtürk Z., Mısırlıgil Z. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? // *Int Arch Allergy Immunol*. 2014. Vol. 164. N 3. P. 237–245. doi: 10.1159/000365628.
12. Zidarn M., Košnik M., Silar M., Grahek A., Korosec P. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction // *Clin Exp Allergy*. 2012. Vol. 42. N 1. P. 49–57. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03838.
13. Kim S.H., Kim S.H., Chung S.J., Kim J.H., Lee S.Y., Kim B.K., et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis // *Asia Pac Allergy*. 2018. Vol. 8. N 1. P. e6. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e6.
14. Czarnobilska E.M., Bulanda M., Śpiewak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens // *Postepy Dermatol Allergol*. 2018. Vol. 35. N 1. P. 93–98. doi: 10.5114/ada.2018.73169.
15. Van Overtvelt L., Baron-Bodo V., Horiot S., Moussu H., Ricarte C., Horak F., et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy // *Allergy*. 2011. Vol. 66. N 12. P. 1530–1537. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.
16. Erdmann S.M., Sachs B., Kwiczen R., Moll-Slodowy S., Sauer I., Merk H.F. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy // *Allergy*. 2004. Vol. 59. N 10. P. 1102–1109. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00624.x.
17. Witting Christensen S.K., Kortekaas Krohn I., Thuraiyah J., Skjold T., Schmid J.M., Hoffmann H.J. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N 10. P. 1343–1349. doi: 10.1111/all.12482.

18. Santos A.F., Douiri A., Becares N., Wu S.Y., Stephens A., Radulovic S., et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134. N 3. P. 645–652. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.039.
  19. Imoto Y., Takabayashi T., Sakashita M., Tokunaga T., Ninomiya T., Ito Y., et al. Peripheral basophil reactivity, CD203c expression by Cryj1 stimulation, is useful for diagnosing seasonal allergic rhinitis by Japanese cedar pollen // *Immun Inflamm Dis*. 2015. Vol. 3. N 3. P. 300–308.
  20. Bidad K., Nawijn M.C., Van Oosterhout A.J., Van der Heide S., Elberink J.N. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy // *Cytometry B Clin Cytom*. 2014. Vol. 86. N 3. P. 183–190.
  21. Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134. N 3. P. 741–744.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.029.
  22. Caruso M., Cibella F., Emma R., Campagna D., Tringali G., Amaradio M.D., et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis // *Int Immunopharmacol*. 2018. Vol. 60. P. 50–58. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.034.
  23. Tsai M., Mukai K., Sharon Chinthrajah R., Nadeau K.C., Galli S.J. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE Lower basophil activation and peanut-specific IgE are associated with better outcomes after peanut oral immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145. N 3. P. 885–896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.038.
  24. Patil S.U., Steinbrecher J., Calatroni A., Smith N., Ma A., Ruiter B., et al. Early decrease in basophil sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144. N 5. P. 1310–1319. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.028.
- REFERENCES
1. Pfaar O, Bonini S, Cardona V, Demoly P, Jakob T, Durham SR, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy*. 2018;73 Suppl 104:5–23. doi: 10.1111/all.13355.
  2. Lam HY, Tergaonkar V, Ahn KS. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Biosci Rep*. 2020;40(4):BSR20200256. doi: 10.1042/BSR20200256.
  3. Van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:74–81. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.012.
  4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
  5. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):1–12. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.
  6. Khaitov RM, Il'ina NI, editors. *Allergology and Clinical Immunology*. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ).
  7. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select*. 2019;3(1):22–50. doi: 10.5414/ALX02120E.
  8. Ado AD. *Private allergology*. Moscow: Meditsina; 1976. 510 p. (In Russ).
  9. Feng M, Zeng X, Su Q, Shi X, Xian M, Qin R, Li J. Allergen immunotherapy-induced immunoglobulin G4 reduces basophil activation in house dust mite-allergic asthma patients. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030.
  10. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393–405. doi: 10.1111/all.12698.
  11. Kepil Özdemir S, Sin BA, Güloğlu D, İkinciogulları A, Gençtürk Z, Mısırlıgil Z. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):237–245. doi: 10.1159/000365628.
  12. Zidarn M, Košnik M, Silar M, Grahek A, Korosec P. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophilic allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):49–57. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03838.
  13. Kim SH, Kim SH, Chung SJ, Kim JH, Lee SY, Kim BK, et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(1):e6. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e6.
  14. Czarnobilska EM, Bulanda M, Śpiewak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens. *Postepy Dermatol Allergol*. 2018;35(1):93–98. doi: 10.5114/ada.2018.73169.
  15. Van Overtvelt L, Baron-Bodo V, Horiot S, Moussu H, Ricarte C, Horak F, et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy*. 2011;66(12):1530–1537. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.
  16. Erdmann SM, Sachs B, Kwiczen R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy*. 2004;59(10):1102–1109. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00624.x.
  17. Witting Christensen SK, Kortekaas Krohn I, Thuraiyiah J, Skjold T, Schmid JM, Hoffmann HJ. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK. *Allergy*. 2014;69(10):1343–1349. doi: 10.1111/all.12482.
  18. Santos AF, Douiri A, Becares N, Wu SY, Stephens A, Radulovic S, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):645–652. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.039.
  19. Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Tokunaga T, Ninomiya T, Ito Y, et al. Peripheral basophil reactivity, CD203c expression by Cryj1 stimulation, is useful for diagnosing seasonal allergic rhinitis by Japanese cedar pollen. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(3):300–308. doi: 10.1002/iid.3.69.
  20. Bidad K, Nawijn MC, Van Oosterhout AJ, Van der Heide S, Elberink JN. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(3):183–190. doi: 10.1002/cyto.b.21148.

21. Schmid JM, Würtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):741–744.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.029.
22. Caruso M, Cibella F, Emma R, Campagna D, Tringali G, Amaradio MD, et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol.* 2018;60:50–58. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.034.
23. Tsai M, Mukai K, Sharon Chinthrajah R, Nadeau KC, Galli SJ. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. Lower basophil activation and peanut-specific IgE are associated with better outcomes after peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):885–896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.038.
24. Patil SU, Steinbrecher J, Calatroni A, Smith N, Ma A, Ruiter B, et al. Early decrease in basophil sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1310–1319. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.028.

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Барычева Людмила Юрьевна**, зав. кафедрой иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач аллерголог-иммунолог, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Российская Федерация, д.м.н., профессор.  
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: [for\\_ludmila@inbox.ru](mailto:for_ludmila@inbox.ru)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

**Душина Людмила Валентиновна**, ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-лаборант отделения лабораторной диагностики, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Российская Федерация.  
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: [dushina.stv@gmail.com](mailto:dushina.stv@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5806-972>

**Голубева Марина Викторовна**, зав. кафедрой детских инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.  
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: [mmvg@rambler.ru](mailto:mmvg@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-5621-7177>

**Минасян Милана Михайловна**, доцент кафедры иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук.  
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: [m.milana84@mail.ru](mailto:m.milana84@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5823-7479>

**Медведенко Юлия Николаевна**, ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач аллерголог-иммунолог, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Российская Федерация.  
Адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: [juliasun2008@yandex.ru](mailto:juliasun2008@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8276-7894>

**Ludmila Yu. Barycheva**, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; allergist-immunologist Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Russian Federation, MD, PhD, Professor.  
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.  
E-mail: [for\\_ludmila@inbox.ru](mailto:for_ludmila@inbox.ru)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

**Ludmila V. Dushina**, Assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; doctor-laboratory assistant of the Laboratory Diagnostics Department, Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Russian Federation.  
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.  
E-mail: [dushina.stv@gmail.com](mailto:dushina.stv@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5806-972>

**Marina V. Golubeva**, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Stavropol State Medical University, MD, PhD, Professor.  
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.  
E-mail: [mmvg@rambler.ru](mailto:mmvg@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-5621-7177>

**Milana M. Minasyan**, Assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Candidate of Medicine, MD.  
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.  
E-mail: [m.milana84@mail.ru](mailto:m.milana84@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5823-7479>

**Yulia N. Medvedenko**, Assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; allergist-immunologist, Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Russian Federation.  
Address: 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russian Federation.  
E-mail: [juliasun2008@yandex.ru](mailto:juliasun2008@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8276-7894>

**Участие авторов**

Концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи – Барычева Л.Ю. Выполнение лабораторных методов исследования, сбор и объединение данных, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов – Душина Л.В. Интерпретация полученных результатов, редакция текста статьи – Голубева М.В. Отбор больных для АСИТ, клинический мониторинг в процессе иммунотерапии – Барычева Л.Ю., Минасян М.М., Медведенко Ю.Н.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Информация об источниках финансирования**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Благодарности**

Авторы выражают благодарность главному врачу АНМО СККДЦ профессору, д.м.н. Хайт Г.Я., а также заведующей отделением лабораторной диагностики АНМО СККДЦ к.м.н. Бондарь В.П. за помощь в организации исследования.

**Author contributions**

Barycheva L.Yu. – concept and design of the study, interpretation of the results obtained, writing of the article. Dushina L.V. – performing of laboratory research methods, collection and integration of data, statistical processing and interpretation of the results obtained. Golubeva M.V. – interpretation of the results obtained, editing of the article. Barycheva L.Yu., Minsyan M.M., Medvedenko Yu.N. – selection of the patients for ASIT, clinical monitoring in the process of immunotherapy.

All authors were involved in the study and manuscript preparation, have read and approved the final version of the article before it's publication.

**Funding information**

The study had no sponsorship.

**Conflict of interest**

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

**Acknowledgments**

Authors thank Head Physician of “Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center”, MD, PhD, Professor Khait G.A., and Head of Laboratory Diagnostics Department of “Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center”, MD Bondar V.P. for help in study organization.