

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

Поиск предиктивных биомаркеров эффективности аллергенспецифической иммунотерапии на основе современных представлений о механизмах её действия

Д.О. Тимошенко¹, К.С. Павлова¹, О.М. Курбачева^{1, 2}¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Аллергенспецифическая иммунотерапия является основным патогенетически обоснованным методом лечения аллергических заболеваний, действие которого не только приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов, но и оказывает болезнь-модифицирующий эффект, препятствуя прогрессированию заболевания, развитию бронхиальной астмы и расширению спектра сенсibilизации.

Толерантность, формируемая в процессе аллергенспецифической иммунотерапии, опосредована сложным взаимодействием между различными клетками врождённого и адаптивного иммунитета. Несмотря на то, что к настоящему времени описаны основные механизмы действия аллергенспецифической иммунотерапии, с каждым годом представление об этих процессах становится всё более детализированным не только на клеточном, но и молекулярном и эпигенетическом уровнях. В свою очередь, глубокое понимание механизмов, лежащих в основе формирования и сохранения толерантности к аллергенам при проведении аллергенспецифической иммунотерапии, поможет в выявлении предиктивных биомаркеров эффективности, использование которых могло бы оптимизировать отбор пациентов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии, предсказывая ответ пациента на терапию.

В настоящем обзоре изложены актуальные представления о механизмах действия аллергенспецифической иммунотерапии на различные звенья аллергического процесса; описаны предполагаемые предиктивные биомаркеры эффективности данного терапевтического метода с учётом перспективных направлений исследований в этой области.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; механизмы аллергенспецифической иммунотерапии; предиктивные биомаркеры; биомаркеры эффективности.

Как цитировать

Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М. Поиск предиктивных биомаркеров эффективности аллергенспецифической иммунотерапии на основе современных представлений о механизмах её действия // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 187–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

Searching for predictive biomarkers of allergen-specific immunotherapy efficacy based on modern concepts of its mechanisms

Daria O. Timoshenko¹, Ksenia S. Pavlova¹, Oksana M. Kurbacheva^{1, 2}

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Allergen-specific immunotherapy is the primary pathogenetically substantiated method for treating allergic diseases. This treatment decreases the severity of clinical symptoms, has disease-modifying effects, and prevents disease progression, asthma development, and the spread of sensitization. A complex interaction between various cells of innate and adaptive immunity mediates immunological tolerance driven by allergen-specific immunotherapy. Although the primary mechanisms of allergen-specific immunotherapy have been described to date, the understanding of these processes becomes more detailed at the cellular, molecular, and epigenetic levels each year. As a result, deep insights into the mechanisms underlying the development and maintenance of tolerance to allergens during allergen-specific immunotherapy can help reveal the predictive biomarkers of efficacy. These biomarkers can streamline the selection of patients via the identification of responders to allergen-specific immunotherapy.

This review presents the current concepts of allergen-specific immunotherapy mechanisms at various stages of the allergic process. Furthermore, the predictive biomarkers of the efficacy are described, with consideration of promising directions of research in this area.

Keywords: allergen-specific immunotherapy; allergen immunotherapy; AIT; mechanisms of allergen immunotherapy; predictive biomarkers; efficacy biomarkers.

To cite this article

Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM. Searching for predictive biomarkers of allergen-specific immunotherapy efficacy based on modern concepts of its mechanisms. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):187–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

Received: 14.03.2023

Accepted: 10.04.2023

Published: 24.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) представляет собой уникальный метод лечения аллергических заболеваний, основанный на формировании клинической толерантности к причинно-значимому аллергену путём введения повторных доз аллергена через регулярные промежутки времени [1]. В настоящее время АСИТ остаётся единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных заболеваний, не только уменьшающим выраженность клинических симптомов и снижающим потребность пациента в симптоматической терапии, но и меняющим течение заболевания, предотвращая его утяжеление, предупреждая развитие бронхиальной астмы и расширение спектра сенсibilизации к аллергенам. Эффект успешно проведённой АСИТ, отражающийся в уменьшении выраженности или полном отсутствии симптомов заболевания, может быть долгосрочным и сохраняться в течение нескольких лет после окончания терапии, что в настоящее время не свойственно ни одному другому методу лечения аллергии [2].

Успешное применение АСИТ в терапии аллергических заболеваний насчитывает более 100 лет, однако точные механизмы этого метода детализируются по сегодняшний день [3]. В течение последних десятилетий были изучены клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования клинической толерантности при проведении АСИТ. Эти механизмы опосредованы сложным взаимодействием между различными клетками врождённого и адаптивного иммунитета посредством спектра продуцируемых ими цитокинов. Несмотря на то, что к настоящему времени описаны основные механизмы АСИТ, с каждым годом понимание этих процессов благодаря развитию биомедицинской науки становится всё более детальным. Поскольку на сегодняшний день известно о разном ответе пациентов на данную терапию (так называемые ответчики и неответчики), актуальным научным трендом является поиск предиктивных биомаркеров клинического ответа. Глубокое понимание механизмов, лежащих в основе формирования и сохранения толерантности к аллергенам при проведении АСИТ, в свою очередь, поможет в выявлении этих биомаркеров, а также в разработке новых стратегий иммунотерапии [4].

В настоящем обзоре изложено актуальное представление о механизмах АСИТ ингаляционными аллергенами, применяемыми для лечения респираторной аллергии, а также описаны кандидатные биомаркеры эффективности АСИТ и перспективные направления исследований в данной области.

МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

АСИТ оказывает комплексное действие на иммунный ответ, влияя как на раннюю, так и позднюю фазы

аллергической реакции. Эффективность АСИТ реализуется за счёт достижения толерантности к аллергену, опосредованной полифункциональным действием этого лечебного метода на различные звенья аллергического процесса [3].

Тучные клетки и базофилы

Тучные клетки и базофилы играют ключевую роль в патогенезе эффекторной фазы реакций гиперчувствительности I типа. При проведении АСИТ происходит их десенситизация в течение короткого времени от начала терапии, которая проявляется снижением их чувствительности к аллергенам, несмотря на высокие уровни аллергенспецифических IgE, наблюдаемые в начале лечения. На более поздних этапах проведения АСИТ отмечаются уменьшение инфильтрации тканей тучными клетками и базофилами, а также снижение интенсивности их дегрануляции и высвобождения медиаторов [5]. Десенситизация тучных клеток и базофилов достигается путём повышения продукции аллергенспецифических IgG4 и экспрессии низкоаффинных рецепторов IgG (FcγRIIIa и FcγRIIIb) на этих клетках. В свою очередь, такое IgG-опосредованное ингибирование снижает секрецию провоспалительных цитокинов в тучных клетках и базофилах [6], а активация гистаминовых рецепторов 2-го типа, являющаяся более быстрой, оказывает ингибирующий эффект на FcεRI-опосредованную активацию и дегрануляцию базофилов [7].

Дендритные клетки

Дендритные клетки (dendritic cells, DC) представляют собой профессиональные антигенпрезентирующие клетки, обладающие способностью индуцировать и поддерживать как аллергическое воспаление, так и толерантность к аллергенам. DC играют важную роль в механизме реализации эффекта АСИТ. При проведении АСИТ отмечается увеличение числа плазмацитоидных DC, снижение числа конвенциональных DC, участвующих в поддержании Th2-иммунного ответа у пациентов с аллергией, а также переключение фенотипа DC на толерогенный (DCreg). DCreg продуцируют интерлейкин-10 (IL-10) и индуцируют формирование пула T-регуляторных клеток [5, 8].

В исследованиях продемонстрировано, что АСИТ с применением алергоида, конъюгированного на маннаны, способствовало генерации толерогенных DC, продуцирующих IL-10, а также перепрограммировало моноциты и макрофаги в толерогенные фенотипы [9–12]. При проведении генетического исследования клеток у пациентов также выявлялись высокие уровни экспрессии мРНК для стабиллина и компонента комплемента C1q, что является характерным признаком DCreg, выявляемым только среди тех пациентов с аллергией, кому проводилась АСИТ [13]. Другим важным цитокином, продуцируемым DC, является IL-27, воздействие которого было ассоциировано с ингибированием пролиферации периферических

моноклеаров, индуцированных аллергенами, уменьшало продукцию IL-4 и IL-5, повышая при этом продукцию IL-10 и интерферона- γ [14].

Т-лимфоциты

Значимую роль в механизме АСИТ играют Т-лимфоциты. В результате АСИТ снижается число CD4⁺ Th2-клеток и локальных Т-клеток в назальной слизистой, продуцирующих IL-4 [15]. Современные методы исследования позволили фенотипировать периферические циркулирующие аллергенспецифические Т-клетки, благодаря чему были идентифицированы ключевые поверхностные маркеры Т-клеток, такие как CD27, CRTH2, CD161, CCR4. При этом высокий уровень экспрессии CRTH2 и CCR4 и низкий уровень экспрессии CD27 был ассоциирован с наличием аллергии, в то время как у пациентов без аллергии преобладали Т-клетки с низким уровнем экспрессии CRTH2 и CCR4 и высоким уровнем CD27. Уменьшение числа CD27-Th2-клеток было показано у пациентов, получавших АСИТ аллергеном из пыльцы берёзы [16–19]. Это явление также было подтверждено у пациентов, получавших как подкожную, так и сублингвальную АСИТ в рамках исследования GRASS. Более того, эти изменения сопровождались снижением уровня Th2-цитокинов, включая IL-4, IL-5 и IL-13, в назальной жидкости после назальной провокации аллергеном [20, 21].

Регуляторные Т-клетки

На индукцию и поддержание периферической толерантности к аллергенам значительное влияние оказывает баланс между регуляторными и эффекторными Т-клетками. Периферическая Т-клеточная толерантность характеризуется увеличением числа регуляторных Т-клеток (Treg), индуцируемым при проведении АСИТ, а также поляризацией иммунного ответа в сторону T_H1-типа [22]. Супрессия различных эффекторных клеток регуляторными Т-клетками является ключевым механизмом для установления клеточно-опосредованной толерантности. Среди аллергенспецифических Treg выделяют тимические и индуцибельные Treg (iTreg), последние включают FOXP3-экспрессирующие iTreg, IL-10-секретирующие Tg1 и трансформирующий фактор роста (TGF)- β -продуцирующие Th3 [23, 24]. При проведении АСИТ Treg подавляют функцию эффекторных клеток и способствуют выработке блокирующих антител В-лимфоцитами [25].

В исследованиях *ex vivo* показано, что АСИТ аллергенами клещей домашней пыли приводит к увеличению числа аллергенспецифических Treg на фоне снижения уровня экспрессии трансмембранного иммуноглобулинподобного белка ILT3, оказывающего супрессивный эффект на Treg [26]. Более того, продемонстрировано, что АСИТ модифицирует эпигенетические механизмы, способствуя формированию толерантности к аллергенам. Наиболее изученным эпигенетическим фактором в контексте АСИТ является метилирование ДНК [27]. В процессе

АСИТ цитозинные основания в составе CpG-динуклеотида способны приобретать метильную группу с помощью фермента ДНК-метилтрансферазы. Метилирование промоторных областей генов препятствует связыванию факторов транскрипции с этими участками, что в свою очередь способствует торможению экспрессии генов. Гипометилирование участков генов способствует усилению транскрипции с данных участков [28]. В ряде исследований показано, что при проведении АСИТ промоторные участки гена *FOXP3* становятся гипометилированными, что усиливает экспрессию данного гена и тем самым способствует формированию пула Treg [29, 30]. Напротив, промоторные участки гена *IL4* после проведения АСИТ становились гиперметилированными, что снижало экспрессию провоспалительного цитокина IL-4 [31].

В результате АСИТ увеличивается число Treg, продуцирующих IL-10. Более того, Treg-клетки, индуцируемые IL-35, были выделены в отдельную группу iTreg со способностью уменьшать Th2-воспаление, пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов клетками IL2 [32, 33]. Недавние исследования продемонстрировали также, что успешная подкожная АСИТ способствует увеличению уровней IL-35 и IL-35-индуцированных Treg-клеток в периферической крови [5]. Все эти исследования подтверждают важную роль аллергенспецифических Treg-клеток в развитии толерантности при успешном проведении АСИТ.

Аллергенспецифические антитела

Продукция иммунорегуляторных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β , ранее упомянутыми клетками приводит к подавлению Th2-иммунного ответа и сдвигу в сторону индукции IgA и IgG4 аллергенспецифических антител [22, 34, 35]. Не-IgE аллергенспецифические антитела конкурируют с IgE за связывание аллергена, что приводит к ингибированию на клеточном уровне IgE-опосредованного перекрёстного связывания Fc ϵ RI на базофилах и тучных клетках, снижая активацию тучных клеток и базофилов [36].

Множество исследований продемонстрировало тот факт, что АСИТ приводит к увеличению продукции аллергенспецифических IgG4 антител. В недавних исследованиях получены данные, что специфические IgG4 способствуют формированию противоаллергического иммунного ответа [37]. Описано несколько механизмов, с помощью которых IgG4 может регулировать аллергическое воспаление [36]. Основой одного из них является биспецифическая природа IgG4-антитела, имеющего два сайта связывания антигена. В результате процесса, называемого обменом Fab-плеч, формируются функционально моновалентные антитела, что предотвращает образование иммунных комплексов [38]. Кроме того, IgG4 обладает низкой аффинностью к активации Fc γ -рецепторов, не связывается с комплементом и конкурирует с IgE, блокируя его связывание с аллергенами [36]. Подобно IgG4, IgE-блокирующий эффект оказывают и IgG2. Недавние

исследования показали, что как IgG2, так и IgG4 индуцируются у пациентов, получающих сублингвальную иммунотерапию аллергенами пыльцы трав [39]. Более того, показано увеличение уровня аллергенспецифических IgD у пациентов с бронхиальной астмой, обусловленной аллергией на клещей домашней пыли, получавших АСИТ причинно-значимым аллергеном [40].

Регуляторные В-клетки

В недавних исследованиях показано, что В-клетки, играющие важную роль в механизмах гуморального звена иммунной системы за счёт продукции специфических антител, также могут регулировать иммунные реакции с помощью альтернативных механизмов [41]. Регуляторные В-клетки (Breg) играют ключевую роль в продукции таких противовоспалительных цитокинов, как IL-10, IL-35 и TGF- β , а также в экспрессии иммуносупрессивных рецепторов, в том числе В-клеточного рецептора, PDL-1, CD39, CD73, CD80/CD86, CD40, индуцируемого костимулирующего лиганда (ICOS-L) и арилуглеводородного рецептора [42]. Breg-клетки могут быть индуцированы различными факторами, включая воздействие провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β , интерферон- α , а также микробными агентами [43].

Показано, что во время АСИТ аллергеном пчелиного яда увеличивается число IL-10-секретирующих Breg, специфичных к фосфолипазе A2 данного аллергена и способных к продукции IgG4 [44]. Повышение числа IL-10⁺Breg клеток наблюдается у пациентов с аллергией, получающих АСИТ или подвергшихся естественному воздействию аллергена [45]. Более того, у пациентов с аллергией на клещей домашней пыли, получавших АСИТ, наблюдалось значительное увеличение числа Der p 1-специфичных В-клеток, плазмобластов и IL-10⁺IL-1RA⁺Breg-клеток [26]. Таким образом, Breg-клетки играют одну из ключевых ролей в достижении иммунной толерантности при АСИТ.

Лимфоидные клетки врождённого иммунитета

Лимфоидные клетки врождённого иммунитета (innate lymphoid cells, ILC) представляют собой относительно недавно описанный тип клеток врождённого звена иммунной системы. Эти клетки классифицируются на две основные группы — цитотоксические и нецитотоксические (хелперные) ILC. К цитотоксическим ILC относят NK-клетки, нецитотоксические ILC, в свою очередь, были разделены на три фенотипа: ILC группы 1 (ILC1), ILC группы 2 (ILC2) и ILC группы 3 (ILC3). Эти три группы клеток функционально напоминают Th1, Th2 и Th17 соответственно. ILC2, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-13, играют важную роль в патогенезе аллергических реакций [46, 47], при этом после проведённой АСИТ аллергенами из пыльцы трав отмечалось выраженное ингибирование сезонного увеличения числа ILC2 [48].

БИОМАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

В настоящее время золотым стандартом оценки эффективности АСИТ являются клинические показатели, отражающие снижение выраженности симптомов и потребности в медикаментах во время естественной экспозиции причинно-значимого аллергена [4]. Для оценки могут быть использованы валидированные шкалы и опросники, такие как ежедневная комбинированная шкала симптомов и приёма медикаментов, визуальная аналоговая шкала [49], опросники по контролю над симптомами бронхиальной астмы (ACT, ACQ-6), опросники для оценки качества жизни (RQLQ, AQLQ) [50]. Однако данные методы носят субъективный характер и могут быть использованы только для ретроспективной оценки эффективности терапии. В связи с этим продолжается поиск предиктивных биомаркеров эффективности АСИТ, использование которых могло бы оптимизировать отбор пациентов для проведения АСИТ, предсказывая ответ на терапию.

Согласно своему определению, биомаркеры — это количественно измеряемые показатели, позволяющие практикующему врачу диагностировать и оценивать степень тяжести заболевания, предсказывать и мониторировать клинический ответ на терапию [51].

Далее нами будут охарактеризованы описанные к настоящему времени кандидатные биомаркеры клинической эффективности АСИТ.

Иммуноглобулин класса E

Определение уровня специфического IgE (sIgE) к причинному аллергену в сыворотке является одним из важных этапов аллергодиагностики при выборе препарата для АСИТ [52]. При этом в большинстве случаев для постановки диагноза и подбора аллергена достаточно определения уровня sIgE к цельным аллергенным экстрактам, однако в сложных диагностических ситуациях могут быть использованы методы молекулярной аллергодиагностики с определением sIgE к аллергокомпонентам [53]. При проведении АСИТ как подкожным [54], так и сублингвальным методом [55] наблюдается повышение sIgE на начальных этапах лечения. В дальнейшем уровни sIgE постепенно снижаются [56], в том числе отмечается ослабление сезонного повышения sIgE по сравнению с годами до лечения, хотя чёткая корреляция между снижением sIgE и выраженностью клинического ответа не выявлена [57, 58]. Изменение отношения sIgE к общему IgE коррелировало с клиническим эффектом АСИТ после проведённой терапии в ряде исследований [59, 60], однако данные результаты не были воспроизведены в рандомизированном исследовании [61].

Учитывая простоту определения данного биомаркера, в настоящее время он рассматривается в качестве одного из кандидатных, однако требуются исследования с целью валидации данного метода.

Иммуноглобулины классов G и A

Уровни иммуноглобулинов классов G и A также могут быть оценены в ходе АСИТ с помощью простых лабораторных методов. Во множестве исследований было продемонстрировано увеличение уровней аллергенспецифических IgG1 и IgG4 до стократных величин при проведении АСИТ по сравнению с исходными значениями, однако корреляция с клиническим ответом не была подтверждена [62–64]. Предполагается, что оценка увеличения уровней сывороточных IgG и IgG4 может быть использована для контроля приверженности пациента лечению, так как прогрессирующий рост этих показателей отражает высокую экспозицию аллергена [65]. Снижение соотношения sIgE к sIgG4 при проведении АСИТ подкожным методом было ассоциировано со снижением риска развития местных реакций, однако полученные результаты не были воспроизведены в других исследованиях [4].

Другим перспективным биомаркером может являться исследование IgG-опосредованного ингибирования IgE методом проточной цитометрии (flow cytometry-based assay, IgE-FAB) [66]. С помощью этого анализа определяется способность сыворотки пациента, получавшего АСИТ, ингибировать FcεRII-опосредованное связывания комплексов аллерген-IgE с B-лимфоцитами за счёт аллергенспецифических IgG, IgA, IgD, которые блокируют B-клеточную презентацию антигена T-хелперам. С этой же целью возможно выполнение более простого лабораторного метода — иммуноферментного анализа связывания антигена ELIFAB (enzyme-linked immunosorbent-facilitated antigen-binding assay) [67]. Данные методы исследования характеризуют функциональную активность сыворотки, и, согласно данным ограниченных исследований, наблюдается умеренная корреляция между клиническим эффектом АСИТ и их результатами [54, 67].

Немаловажным является и определение уровней локальных sIgG и sIgA в секретах, что характеризует изменение направленности иммунного реагирования в органах-мишенях после проведения АСИТ. В ряде исследований продемонстрировано, что АСИТ приводит к повышению уровня sIgG (в том числе субкласса sIgG4) в назальном секрете и слюне, что также было ассоциировано с выраженностью клинического эффекта [20, 68]. Более того, показано, что проведение сублингвальной АСИТ в отличие от подкожной индуцирует продукцию sIgA клетками назальной слизистой [34].

Изучение этих локальных биомаркеров также представляется перспективным ввиду доступности лабораторных методов иммуноферментного анализа, а также непосредственного отражения иммунного ответа в основном органе-мишени при респираторной аллергии.

Активация базофилов

Такой важный показатель, как активация базофилов, может быть изучен с использованием метода проточной цитометрии с определением поверхностных маркеров CD63 и CD203c [69]. CD63 является маркером дегрануляции базофилов, CD203c — специфический маркер IL-3-опосредованной активации базофилов. Более того, в целях изучения активации базофилов может быть исследована диаминооксидаза, которая внутриклеточно окрашивается фикоэритрином. В клетке диаминооксидаза прочно связывается со своим субстратом — гистамином, в связи с чем стимуляция базофилов и их дегрануляция при взаимодействии с аллергеном приводит к снижению внутриклеточного уровня диаминооксидазы пропорционально высвобождению гистамина.

В ряде исследований продемонстрирована связь между снижением активации базофилов и развитием стойкого клинического эффекта АСИТ [70, 71].

Цитокины и хемокины

Учитывая, что АСИТ приводит к поляризации иммунного ответа, можно предположить, что изменение уровней Th₂-цитокинов (IL-4, IL-13, IL-9), провоспалительных цитокинов (IL-17, эотаксина, TNF-α), Th₁- (гамма-интерферона, IL-12) и регуляторных цитокинов (IL-10, TGF-β) может быть изучено в ходе АСИТ с целью оценки её эффективности [25]. Однако проведённые к настоящему времени исследования демонстрируют неоднозначные результаты: в то время как некоторые работы показали увеличение уровней экспрессии генов и сывороточного содержания цитокинов Th₁-профиля [62, 72–76], другие не продемонстрировали каких-либо изменений [77, 78], также не выявлена чёткая связь между изменениями вышеуказанных цитокинов и клиническими результатами. В ряде исследований выявлены повышение хемокина CCR4 [79], аполипротеина A-IV [80]; изменение уровней компонентов комплемента [81, 82], эотаксина [79, 83], лептина [84], однако изменение уровней перечисленных веществ не имело чёткой корреляции с клиническим эффектом АСИТ.

В то время как связи между изменением сывороточных цитокинов и клиническими эффектами АСИТ не выявлены, оценка цитокинового профиля в тканях может быть более перспективным направлением для изучения [83, 85]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано статистически значимое снижение уровней Th₂-цитокинов и хемокинов в назальном секрете после провокации аллергеном у пациентов, получавших АСИТ [83].

Метаболические биомаркеры

В проспективном исследовании изменений сывороточного метаболома в процессе сублингвальной АСИТ аллергенами клещей домашней пыли продемонстрировано, что через три года терапии в группе пациентов с высокой эффективностью терапии наблюдалось изменение уровней

таких метаболитов, как молочная кислота, орнитин, линолевая кислота, креатинин, арахидоновая кислота и сфингозин [86]. Реакции обмена арахидоновой и линолевой кислот и связанные с ними изменения уровней метаболитов 13-HODE, 9-HPODE, 5(S)-HETE, 8S(S)-HETE, 11(S)-HETE, 15(S)-HETE, 11-гидро TXB2 также коррелировали с эффективностью подкожной АСИТ клещами домашней пыли в рамках другого исследования метаболома [87].

Другие клеточные и молекулярные биомаркеры

Предполагается, что в качестве клеточных биомаркеров клинической эффективности АСИТ могут быть использованы фенотипические маркеры Т-клеток (Th2, Treg, Tfh/Tfr, Th1-клеток), DC, а также Vreg-клеток, определяемые с помощью проточной цитометрии. В ряде исследований показано, что поверхностные маркеры перечисленных клеток модифицируются в процессе АСИТ, также отмечена корреляция между этими изменениями и выраженностью клинического эффекта. Однако при использовании этих биомаркеров в качестве предикторов клинического ответа и выявления ответчиков на терапию не получено статистически значимых результатов [62, 83, 88]. Более того, при проведении проточной цитометрии с определением спектра маркеров требуется соблюдение многих условий пробоподготовки для достижения достоверности и воспроизводимости результатов.

В зависимости от спектра экспрессируемых DC молекулярных маркеров определяется их способность к дифференцировке Т-клеток. DCreg экспрессируют C1q и FcgRIII и способствуют развитию Treg [13], в то время как DC2 экспрессируют CD141, GATA-3, лиганд OX40, RIPK4 и способствуют поляризации наивных Т-клеток в сторону Th₂-лимфоцитов [89]. Экспрессия этих биомаркеров в периферических мононуклеарных клетках может быть оценена при проведении АСИТ. Показано, что при проведении сублингвальной АСИТ аллергенами из пыльцы трав изменение молекулярных маркеров DC через 2 и 4 месяца коррелировало с клиническим эффектом АСИТ. Продемонстрировано также, что использование в анализе пяти перечисленных биомаркеров поможет с идентификацией клинических ответчиков и неответчиков [89, 90].

Известно, что при проведении АСИТ меняются паттерны метилирования генов, продукты которых вовлечены в патогенез аллергических реакций. Предполагается, что при установлении ассоциаций между эффективностью и изменением метилирования генов на фоне АСИТ данный параметр может быть использован в том числе как потенциальный биомаркер клинического эффекта [27, 31, 91]. Другим кандидатным эпигенетическим маркером является оценка регуляции генов молекулами микроРНК (миРНК). Показано, что у пациентов с atopической бронхиальной астмой после проведённой АСИТ аллергенами трав отмечалось увеличение содержания miR-3935 в мокроте. Эта молекула связывается с участком мРНК, кодирующим рецептор простагландина EP3, тем самым ингибирует его экспрессию [92].

In vivo биомаркеры

В качестве биомаркеров *in vivo* могут быть использованы провокационные тесты, проводимые до и после АСИТ. К провокационным методам относят подкожные и внутрикожные пробы, а также назальный, конъюнктивальный и бронхиальный провокационные тесты [4]. Показано, что в результате АСИТ как подкожным, так и сублингвальным методом снижалась интенсивность аллергической реакции при проведении внутрикожной и назальной проб аллергеном из пыльцы трав. Отмечалось также наличие корреляции между интенсивностью симптомов после провокации и в течение сезона цветения причинно-значимых растений [21, 83]. Однако следует отметить, что *in vivo* биомаркеры не имеют предиктивной функции и могут быть использованы только для ретроспективной оценки эффективности лечения [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСИТ представляет собой уникальный метод лечения аллергии, способный менять характер иммунного ответа и клиническое течение заболевания. Изучение клеточных и молекулярных механизмов АСИТ представляется важным не только с точки зрения фундаментальной медицинской науки, но и с позиции рутинной клинической деятельности. Глубокое понимание механизмов АСИТ, затрагивающих различные звенья патогенеза аллергической реакции, открывает возможности для изучения ассоциаций между теми или иными биомаркерами и выраженностью клинического эффекта АСИТ, обеспечивая персонализированный подход к назначению терапии, а также мониторинг эффективности лечения с течением времени. Однако описанные в настоящее время биомаркеры имеют лишь кандидатный статус, и ни один из них не применяется в реальной практике широко, что, безусловно, требует дальнейшего изучения с использованием воспроизводимых методов исследования, позволивших бы имплементировать полученные данные за пределы научных лабораторий в рутинную деятельность врачей-аллергологов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова — поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи и подготовка к публикации; О.М. Курбачёва — анализ литературных данных, редактирование рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The article had no sponsorship.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation

of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.O. Timoshenko, K.S. Pavlova — search and analysis of literary sources, writing the text and preparation for publication; O.M. Kurbacheva — analysis of literary sources and editing an article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллергенспецифической иммунотерапии. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/7asit.pdf>. Дата обращения: 15.02.2023.
2. Muraro A., Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 192 p.
3. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармус Принт Медиа, 2010.
4. Shamji M., Kappen J. H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: An EAACI Position Paper // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 8. P. 1156–1173. doi: 10.1111/ALL.13138
5. Sözen Z.C., Mungan D., Cevher L. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 20, N 6. P. 591–601. doi: 10.1097/ACI.0000000000000693
6. Kanagaratham C., Ansari Y., Lewis O., et al. IgE and IgG antibodies as regulators of mast cell and basophil functions in food allergy // *Front Immunol*. 2020. N 11. P. 603050. doi: 10.3389/fimmu.2020.603050
7. Schmid J., Würtzen P., Siddhuraj P., et al. Basophil sensitivity reflects long-term clinical outcome of subcutaneous immunotherapy in grass pollen-allergic patients // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 5. P. 1528–1538. doi: 10.1111/ALL.14264
8. Eljaszewicz A., Ruchti F., Radzikowska U., et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 5. P. 1865–1877. doi: 10.1016/J.JACI.2020.08.042
9. Wen H., Qu L., Zhang Y., et al. A dendritic cells-targeting nano-vaccine by coupling polylactic-co-glycolic acid-encapsulated allergen with mannan induces regulatory T cells // *Int Arch Allergy Immunol*. 2021. Vol. 182, N 9. P. 777–787. doi: 10.1159/000512872
10. Sirvent S., Soria I., Cirauqui C., et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1 // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 2. P. 558–567.e11. doi: 10.1016/J.JACI.2016.02.029
11. Soria I., López-Relaño J., Viñuela M., et al. Oral myeloid cells uptake allergoids coupled to mannan driving Th1/Treg responses upon sublingual delivery in mice // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 4. P. 875–884. doi: 10.1111/ALL.13396
12. Benito-Villalvilla C., Pérez-Diego M., Angelina A., et al. Allergoid-mannan conjugates imprint tolerogenic features in human macrophages // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 1. P. 320–323. doi: 10.1016/J.JACI.2021.06.012
13. Zimmer A., Bouley J., Le Mignon M., et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 4. P. 1020–1030. doi: 10.1016/J.JACI.2012.02.014
14. Starchenka S., Heath M., Lineberry A., et al. Transcriptome analysis and safety profile of the early-phase clinical response to an adjuvanted grass allergoid immunotherapy // *World Allergy Organ*. 2019. Vol. 12, N 11. P. 100087. doi: 10.1016/J.WAOJOU.2019.100087
15. López J., Imam M., Satitsuksanoa P., et al. Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy // *Asia Pac Allergy*. 2022. Vol. 12, N 4. P. e45. doi: 10.5415/apallergy.2022.12.e45
16. Wambre E., Delong J., James E., et al. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 2. P. 544–551. doi: 10.1016/J.JACI.2011.08.034
17. Wambre E., Delong J., James E., et al. Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4(+) T-cell responses in an epitope-dependent manner // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 3. P. 872–879.e7. doi: 10.1016/J.JACI.2013.10.054
18. Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 15, N 6. P. 581–587. doi: 10.1097/ACI.0000000000000216
19. Dolch A., Kunz S., Dorn B., et al. IL-10 signaling in dendritic cells is required for tolerance induction in a murine model of allergic airway inflammation // *Eur J Immunol*. 2019. Vol. 49, N 2. P. 302–312. doi: 10.1002/EJI.201847883
20. Scadding G., Calderon M., Shamji M., et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial // *JAMA*. 2017. Vol. 317, N 6. P. 615–625. doi: 10.1001/JAMA.2016.21040
21. Renand A., Shamji M., Harris K., et al. Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 5. P. 1750–1760.e1. doi: 10.1016/J.JACI.2017.09.041
22. 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
23. Zemmour D., Zilionis R., Kiner E., et al. Single-cell gene expression reveals a landscape of regulatory T cell phenotypes shaped by the TCR // *Nat Immunol*. 2018. Vol. 19, N 3. P. 291–301. doi: 10.1038/S41590-018-0051-0
24. Scadding G., Shamji M., Jacobson M., et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells // *Clin Exp Allergy*. 2010. Vol. 40, N 4. P. 598–606. doi: 10.1111/J.1365-2222.2010.03462.X

25. Van de Veen W., Akdis M. Tolerance mechanisms of allergen immunotherapy // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 5. P. 1017–1018. doi: 10.1111/ALL.14126
26. Boonpiyathad T., van de Veen W., Wirz O., et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 3. P. 1077–1086.e10. doi: 10.1016/J.JACI.2018.10.061
27. Wang C.M., Chang C.B., Wu S.F. Differential DNA methylation in allergen-specific immunotherapy of asthma // *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17, N 9. P. 1017–1018. doi: 10.1038/s41423-020-0476-x
28. Тимошенко Д.О., Кофиади И.А., Гудима Г.О., Курбачева О.М. Эпигенетика бронхиальной астмы // *Иммунология*. 2021. Т. 42. № 2. С. 93–101. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-93-101
29. Swamy R., Reshamwala N., Hunter T., et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 1. P. 215–224.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.021
30. Syed A., Garcia M., Lyu S., et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3) // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 2. P. 500–510. doi: 10.1016/J.JACI.2013.12.1037
31. Wang C., Chang C., Chan M., et al. Dust mite allergen-specific immunotherapy increases IL4 DNA methylation and induces Der p-specific T cell tolerance in children with allergic asthma // *Cell Mol Immunol*. 2018. Vol. 15, N 11. P. 963–972. doi: 10.1038/CMI.2017.26
32. Shamji M., Layhadi J., Achkova D., et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 3. P. 1131–1142.e4. doi: 10.1016/J.JACI.2018.06.041
33. Rigas D., Lewis G., Aron J., et al. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 5. P. 1468–1477.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2016.08.034
34. Shamji M., Larson D., Eifan A., et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 148, N 4. P. 1061–1071.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.030
35. Shamji M., Valenta R., Jardetzky T., et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 12. P. 3627–3641. doi: 10.1111/ALL.14908
36. Van de Veen W., Akdis M. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 5. P. 1434–1435. doi: 10.1016/J.JACI.2016.07.022
37. Orengo J., Radin A., Kamat V., et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N 1. P. 1421. doi: 10.1038/S41467-018-03636-8
38. Kolfshoten M., Schuurman J., Losen M., et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange // *Science*. 2007. Vol. 317, N 5844. P. 1554–1557. doi: 10.1126/SCIENCE.1144603
39. Heeringa J., McKenzie C., Varese N., et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 5. P. 1121–1132. doi: 10.1111/ALL.14073
40. Boonpiyathad T., Pradubpongsa P., Mitthamsiri W., et al. Allergen-specific immunotherapy boosts allergen-specific IgD production in house dust mite-sensitized asthmatic patients // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 6. P. 1457–1460. doi: 10.1111/ALL.14133
41. Satitsuksanoa P., Daanje M., Akdis M., et al. Biology and dynamics of B cells in the context of IgE-mediated food allergy // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 6. P. 1707–1717. doi: 10.1111/ALL.14684
42. Jansen K., Cevhertas L., Ma S., et al. Regulatory B cells, A to Z // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 9. P. 2699–2715. doi: 10.1111/ALL.14763
43. Ma S., Satitsuksanoa P., Jansen K., et al. B regulatory cells in allergy // *Immunol Rev*. 2021. Vol. 299, N 1. P. 10–30. doi: 10.1111/IMR.12937
44. 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
45. Boonpiyathad T., Meyer N., Moniuszko M., et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 3. P. 407–415. doi: 10.1111/ALL.12966
46. Wang S., Xia P., Chen Y., et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation // *Cell*. 2017. Vol. 171, N 1. P. 201–216.e18. doi: 10.1016/J.CELL.2017.07.027
47. Morita H., Kubo T., Rückert B., et al. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 6. P. 2190–2201.e9. doi: 10.1016/J.JACI.2018.12.1018
48. Golebski K., Layhadi J., Sahiner U., et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response // *Immunity*. 2021. Vol. 54, N 2. P. 291–307.e7. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.12.013
49. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Дата обращения: 15.02.2023.
50. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Дата обращения: 15.02.2023.
51. Shamji M.H., Ljørring C., Würtzen P.A. Predictive biomarkers of clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy: How to proceed // *Immunotherapy*. 2013. Vol. 5, N 3. P. 203–206. doi: 10.2217/imt.13.6
52. Muraro A., Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 190 p.
53. Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачёва О.М., Ильина Н.И. Место молекулярной алергодиагностики при проведении алергенспецифической иммунотерапии // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 336–345. doi: 10.36691/RJA1572
54. Shamji M., Ljørring C., Francis J., et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 2. P. 217–226. doi: 10.1111/J.1398-9995.2011.02745.X
55. Dahl R., Kapp A., Colombo G., et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 2. P. 512–518.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2007.10.039

- 56.** Gleich G., Zimmermann E., Henderson L., et al. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: A six-year prospective study // *J Allergy Clin Immunol.* 1982. Vol. 70, N 4. P. 261–271. doi: 10.1016/0091-6749(82)90062-8
- 57.** Pilette C., Nouri-Aria K., Jacobson M., et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- β expression // *J Immunol.* 2007. Vol. 178, N 7. P. 4658–4666. doi: 10.4049/JIMMUNOL.178.7.4658
- 58.** Nouri-Aria K., Wachholz P., Francis J., et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity // *J Immunol.* 2004. Vol. 172, N 5. P. 3252–3259. doi: 10.4049/JIMMUNOL.172.5.3252
- 59.** Di Lorenzo G., Mansueto P., Pacor M., et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123, N 5. P. 1103–1110. doi: 10.1016/J.JACI.2009.02.012
- 60.** Fujimura T., Yonekura S., Horiguchi S., et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis // *Clin Immunol.* 2011. Vol. 139, N 1. P. 65–74. doi: 10.1016/J.CLIM.2010.12.022
- 61.** Würtzen P., Lund G., Lund K., et al. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: Correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation // *Clin Exp Allergy.* 2008. Vol. 38, N 8. P. 1290–1301. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03020.X
- 62.** Bohle B., Kinaciyan T., Gerstmayr M., et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 3. P. 707–713. doi: 10.1016/J.JACI.2007.06.013
- 63.** Ciepiela O., Zawadzka-Krajewska A., Kotuła I., et al. Sublingual immunotherapy for asthma: Affects T-cells but does not impact basophil activation // *Pediatric Allergy Immunol Pulmonol.* 2014. Vol. 27, N 1. P. 17–23. doi: 10.1089/PED.2014.0328
- 64.** Schulten V., Tripple V., Seumois G., et al. Allergen-specific immunotherapy modulates the balance of circulating Tfh and Tfr cells // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 2. P. 775–777. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.032
- 65.** Atkinson A., Colburn W., DeGruttola V., et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clin Pharmacol Ther.* 2001. Vol. 69, N 3. P. 89–95. doi: 10.1067/MCP.2001.113989
- 66.** Shamji M., Wilcock L., Wachholz P., et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: Validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses // *J Immunol Methods.* 2006. Vol. 317, N 1–2. P. 71–79. doi: 10.1016/J.JIM.2006.09.004
- 67.** Shamji M., Francis J., Würtzen P., et al. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: Inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 132, N 4. P. 1003–1005. doi: 10.1016/J.JACI.2013.05.025
- 68.** Liu J., Hu M., Tao X., et al. Salivary IgG4 levels contribute to assessing the efficacy of dermatophagoides pteronyssinus subcutaneous immunotherapy in children with asthma or allergic rhinitis // *J Clin Med.* 2023. Vol. 12, N 4. P. 1665. doi: 10.3390/JCM12041665
- 69.** Knol E., Mul F., Jansen H., et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435 // *J Allergy Clin Immunol.* 1991. Vol. 88, N 3. P. 328–338. doi: 10.1016/0091-6749(91)90094-5
- 70.** Ebo D., Bridts C., Mertens C., et al. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow): A novel instrument to study the degranulation patterns of basophils // *J Immunol Methods.* 2012. Vol. 375, N 1–2. P. 30–38. doi: 10.1016/j.jim.2011.09.003
- 71.** Nullens S., Sabato V., Faber M., et al. Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: Insights by flow cytometry // *Cytometry B Clin Cytom.* 2013. Vol. 84B, N 3. P. 173–178. doi: 10.1002/CYTO.B.21084
- 72.** Jutel M., Akdis M., Budak F., et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy // *Eur J Immunol.* 2003. Vol. 33, N 5. P. 1205–1214. doi: 10.1002/EJI.200322919
- 73.** Faith A., Richards D., Verhoef A., et al. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates with defective nuclear expression of NF- κ B and jun B: Relevance to immunotherapy // *Clin Exp Allergy.* 2003. Vol. 33, N 9. P. 1209–1215. doi: 10.1046/J.1365-2222.2003.01748.X
- 74.** Ebner C., Siemann U., Bohle B., et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen // *Clin Exp Allergy.* 1997. Vol. 27, N 9. P. 1007–1015. doi: 10.1111/J.1365-2222.1997.TB01252.X
- 75.** Fanta C., Bohle B., Hirt W., et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy // *Int Arch Allergy Immunol.* 1999. Vol. 120, N 3. P. 218–224. doi: 10.1159/000024270
- 76.** Cosmi L., Santarlasci V., Angeli R., et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- γ - and interleukin-10-production // *Clin Exp Allergy.* 2006. Vol. 36, N 3. P. 261–272. doi: 10.1111/J.1365-2222.2006.02429.X
- 77.** Wachholz P., Nouri-Aria K., Wilson D., et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios // *Immunology.* 2002. Vol. 105, N 1. P. 56–62. doi: 10.1046/J.1365-2567.2002.01338.X
- 78.** Francis J.N., Till S.J., Durham S.R. Induction of IL-10+CD4+CD25+T cells by grass pollen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2003. Vol. 111, N 6. P. 1255–1261. doi: 10.1067/mai.2003.1570
- 79.** Plewako H., Holmberg K., Oancea I., et al. A follow-up study of immunotherapy-treated birch-allergic patients: effect on the expression of chemokines in the nasal mucosa // *Clin Exp Allergy.* 2008. Vol. 38, N 7. P. 1124–1131. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03005.X
- 80.** Makino Y., Noguchi E., Takahashi N., et al. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 1163–1169. doi: 10.1016/J.JACI.2010.06.031
- 81.** Li H., Xu E., He M. Cytokine responses to specific immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis patients // *Inflammation.* 2015. Vol. 38, N 6. P. 2216–2223. doi: 10.1007/S10753-015-0204-3
- 82.** Sakashita M., Yamada T., Imoto Y., et al. Long-term sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis and the levels of IL-17A and complement components 3a and 5a // *Cytokine.* 2015. Vol. 75, N 1. P. 181–185. doi: 10.1016/J.CYTO.2015.03.019

83. Scadding G., Eifan A., Lao-Araya M., et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 6. P. 689–696. doi: 10.1111/ALL.12608

84. Ciprandi G., De Amici M., Murdaca G., et al. Adipokines and sublingual immunotherapy: Preliminary report // *Hum Immunol*. 2009. Vol. 70, N 1. P. 73–78. doi: 10.1016/J.HUMIMM.2008.10.001

85. Kirmaz C., Kirgiz O., Bayrak P., et al. Effects of allergen-specific immunotherapy on functions of helper and regulatory T cells in patients with seasonal allergic rhinitis // *Eur Cytokine Netw*. 2011. Vol. 22, N 1. P. 15–23. doi: 10.1684/ECN.2011.0277

86. Xie S., Jiang S., Zhang H., et al. Prediction of sublingual immunotherapy efficacy in allergic rhinitis by serum metabolomics analysis // *Int Immunopharmacol*. 2021. N 90. P. 107211. doi: 10.1016/J.INTIMP.2020.107211

87. Zheng P., Yan G., Zhang Y., et al. Metabolomics reveals process of allergic rhinitis patients with single- and double-species mite subcutaneous immunotherapy // *Metabolites*. 2021. Vol. 11, N 9. P. 613. doi: 10.3390/METABO11090613

88. Shamji M., Layhadi J., Perera-web A., et al. IL-35+ Regulatory T Cells suppress grass pollen-driven Th2 responses and are induced

following grass pollen-specific sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131, N 2. P. AB146. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1182

89. Gueguen C., Bouley J., Moussu H., et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 2. P. 545–558. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.015

90. O'Mahony L., Akdis C.A., Eiwegger T. Innate mechanisms can predict successful allergy immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 2. P. 559–561. doi: 10.1016/J.JACI.2015.10.047

91. Wang C., Chang C., Lee S., et al. Differential DNA methylation profiles of peripheral blood mononuclear cells in allergic asthmatic children following dust mite immunotherapy // *J Microbiol Immunol Inf*. 2020. Vol. 53, N 6. P. 986–995. doi: 10.1016/j.jmii.2020.06.004

92. Jakwerth C., Chaker A., Guerth F., et al. Sputum microRNA-screening reveals Prostaglandin EP3 receptor as selective target in allergen-specific immunotherapy // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51, N 12. P. 1577–1591. doi: 10.1111/CEA.14013

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for allergen-specific immunotherapy. Russian Association of Allergology and Clinical Immunology; 2013. (In Russ). Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/7asit.pdf>. Accessed: 15.02.2023.

2. Muraro A, Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 192 p.

3. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Farmus Print Media; 2010. (In Russ).

4. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017;72(8):1156–1173. doi: 10.1111/ALL.13138

5. Sözen ZC, Mungan D, Cevhertas L. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(6):591–601. doi: 10.1097/ACI.0000000000000693

6. Kanagaratham C, Ansari Y, Lewis O, et al. IgE and IgG antibodies as regulators of mast cell and basophil functions in food allergy. *Front Immunol*. 2020;(11):603050. doi: 10.3389/fimmu.2020.603050

7. Schmid J, Würtzen P, Siddhuraj P, et al. Basophil sensitivity reflects long-term clinical outcome of subcutaneous immunotherapy in grass pollen-allergic patients. *Allergy*. 2021;76(5):1528–1538. doi: 10.1111/ALL.14264

8. Eljaszewicz A, Ruchti F, Radzikowska U, et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1865–1877. doi: 10.1016/J.JACI.2020.08.042

9. Wen H, Qu L, Zhang Y, et al. A dendritic cells-targeting nano-vaccine by coupling polylactic-co-glycolic acid-encapsulated allergen with mannan induces regulatory T cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(9):777–787. doi:10.1159/000512872

10. Sirvent S, Soria I, Cirauqui C, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan

enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(2):558–567.e11. doi: 10.1016/J.JACI.2016.02.029

11. Soria I, López-Relaño J, Viñuela M, et al. Oral myeloid cells uptake allergoids coupled to mannan driving Th1/Treg responses upon sublingual delivery in mice. *Allergy*. 2018;73(4):875–884. doi: 10.1111/ALL.13396

12. Benito-Villalvilla C, Pérez-Diego M, Angelina A, et al. Allergoid-mannan conjugates imprint tolerogenic features in human macrophages. *Allergy*. 2022;77(1):320–323. doi: 10.1016/J.JACI.2021.06.012

13. Zimmer A, Bouley J, Le Mignon M, et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4):1020–1030. doi: 10.1016/J.JACI.2012.02.014

14. Starchenka S, Heath M, Lineberry A, et al. Transcriptome analysis and safety profile of the early-phase clinical response to an adjuvanted grass allergoid immunotherapy. *World Allergy Organ*. 2019;12(11):100087. doi: 10.1016/J.WAOJOU.2019.100087

15. López J, Imam M, Satitsuksanoa P, et al. Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy. *Asia Pac Allergy*. 2022;12(4):e45. doi: 10.5415/apallergy.2022.12.e45

16. Wambre E, Delong J, James E, et al. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):544–551.e1–7. doi: 10.1016/J.JACI.2011.08.034

17. Wambre E, Delong J, James E, et al. Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4(+) T-cell responses in an epitope-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):872–879.e7. doi: 10.1016/J.JACI.2013.10.054

18. Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(6):581–587. doi: 10.1097/ACI.0000000000000216

19. Dolch A, Kunz S, Dorn B, et al. IL-10 signaling in dendritic cells is required for tolerance induction in a murine model of allergic airway inflammation. *Eur J Immunol.* 2019;49(2):302–312. doi: 10.1002/EJI.201847883
20. Scadding G, Calderon M, Shamji M, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(6):615–625. doi: 10.1001/JAMA.2016.21040
21. Renand A, Shamji M, Harris K, et al. Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1750–1760.e1. doi: 10.1016/J.JACI.2017.09.041
22. 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
23. Zemmour D, Zilionis R, Kiner E, et al. Single-cell gene expression reveals a landscape of regulatory T cell phenotypes shaped by the TCR. *Nat Immunol.* 2018;19(3):291–301. doi: 10.1038/S41590-018-0051-0
24. Scadding G, Shamji M, Jacobson M, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(4):598–606. doi: 10.1111/J.1365-2222.2010.03462.X
25. Van de Veen W, Akdis M. Tolerance mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2020;75(5):1017–1018. doi: 10.1111/ALL.14126
26. Boonpiyathad T, van de Veen W, Wirz O, et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1077–1086.e10. doi: 10.1016/J.JACI.2018.10.061
27. Wang CM, Chang CB, Wu SF. Differential DNA methylation in allergen-specific immunotherapy of asthma. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(9):1017–1018. doi: 10.1038/s41423-020-0476-x
28. Timoshenko DO, Kofiadi IA, Gudima GO, Kurbacheva OM. Epigenetics of bronchial asthma. *Immunologiya.* 2021;42(2):93–101. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-93-101
29. Swamy R, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):215–224.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.021
30. Syed A, Garcia M, Lyu S, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):500–510. doi: 10.1016/J.JACI.2013.12.1037
31. Wang C, Chang C, Chan M, et al. Dust mite allergen-specific immunotherapy increases IL4 DNA methylation and induces Der p-specific T cell tolerance in children with allergic asthma. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(11):963–972. doi: 10.1038/CMI.2017.26
32. Shamji M, Layhadi J, Achkova D, et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1131–1142.e4. doi: 10.1016/J.JACI.2018.06.041
33. Rigas D, Lewis G, Aron J, et al. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1468–1477.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2016.08.034
34. Shamji M, Larson D, Eifan A, et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):1061–1071.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.030
35. Shamji M, Valenta R, Jardetzky T, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy.* 2021;76(12):3627–3641. doi: 10.1111/ALL.14908
36. Van de Veen W, Akdis M. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1434–1435. doi: 10.1016/J.JACI.2016.07.022
37. Orengo J, Radin A, Kamat V, et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun.* 2018;9(1):1421. doi: 10.1038/S41467-018-03636-8
38. Kolfshoten M, Schuurman J, Losen M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007;317(5844):1554–1557. doi: 10.1126/SCIENCE.1144603
39. Heeringa J, McKenzie C, Varese N, et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy.* 2020;75(5):1121–1132. doi: 10.1111/ALL.14073
40. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Mitthamsiri W, et al. Allergen-specific immunotherapy boosts allergen-specific IgD production in house dust mite-sensitized asthmatic patients. *Allergy.* 2020;75(6):1457–1460. doi: 10.1111/ALL.14133
41. Satitsuksanoa P, Daanje M, Akdis M, et al. Biology and dynamics of B cells in the context of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2021;76(6):1707–1717. doi: 10.1111/ALL.14684
42. Jansen K, Cevhertas L, Ma S, et al. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy.* 2021;76(9):2699–2715. doi: 10.1111/ALL.14763
43. Ma S, Satitsuksanoa P, Jansen K, et al. B regulatory cells in allergy. *Immunol Rev.* 2021;299(1):10–30. doi: 10.1111/IMR.12937
44. 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
45. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M, et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy.* 2017;72(3):407–415. doi: 10.1111/ALL.12966
46. Wang S, Xia P, Chen Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell.* 2017;171(1):201–216.e18. doi: 10.1016/J.CELL.2017.07.027
47. Morita H, Kubo T, Rückert B, et al. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2190–2201.e9. doi: 10.1016/J.JACI.2018.12.1018
48. Golebski K, Layhadi J, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity.* 2021;54(2):291–307.e7. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.12.013
49. Federal clinical guidelines for allergic rhinitis diagnosis and management. 2020. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Accessed: 15.02.2023.
50. Federal clinical guidelines for bronchial asthma diagnosis and management. 2021. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Accessed: 15.02.2023.
51. Shamji MH, Ljørring C, Würtzen PA. Predictive biomarkers of clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy: How to proceed. *Immunotherapy.* 2013;5(3):203–206. doi: 10.2217/imt.13.6

52. Muraro A., Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 190 p.
53. Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM, Ilina NI. Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy. *Russ J Allergy*. 2022;19(3):336–345. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1572
54. Shamji M, Ljørring C, Francis J, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2012;67(2): 217–226. doi: 10.1111/J.1398-9995.2011.02745.X
55. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):512–518.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2007.10.039
56. Gleich G, Zimmermann E, Henderson L, et al. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: A six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70(4):261–271. doi: 10.1016/0091-6749(82)90062-8
57. Pilette C, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- β expression. *J Immunol*. 2007;178(7):4658–4666. doi: 10.4049/JIMMUNOL.178.7.4658
58. Nouri-Aria K, Wachholz P, Francis J, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172(5):3252–3259. doi: 10.4049/JIMMUNOL.172.5.3252
59. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor M, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5): 1103–1110,1110.e1–4. doi: 10.1016/J.JACI.2009.02.012
60. Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clin Immunol*. 2011;139(1):65–74. doi: 10.1016/J.CLIM.2010.12.022
61. Würtzen P, Lund G, Lund K, et al. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: Correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(8):1290–1301. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03020.X
62. Bohle B, Kinaciyani T, Gerstmayr M, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):707–713. doi: 10.1016/J.JACI.2007.06.013
63. Ciepiela O, Zawadzka-Krajewska A, Kotuła I, et al. sublingual immunotherapy for asthma: Affects T-cells but does not impact basophil activation. *Pediatric Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(1):17–23. doi: 10.1089/PED.2014.0328
64. Schulten V, Tripple V, Seumois G, et al. Allergen-specific immunotherapy modulates the balance of circulating Tfh and Tfr cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):775–777.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.032
65. Atkinson A, Colburn W, DeGruttola V, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. doi: 10.1067/MCP.2001.113989
66. Shamji M, Wilcock L, Wachholz P, et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: Validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses. *J Immunol Methods*. 2006;317(1-2):71–79. doi: 10.1016/J.JIM.2006.09.004
67. Shamji M, Francis J, Würtzen P, et al. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: Inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):1003–1005.e1–4. doi: 10.1016/J.JACI.2013.05.025
68. Liu J, Hu M, Tao X, et al. Salivary IgG4 levels contribute to assessing the efficacy of dermatophagoides pteronyssinus subcutaneous immunotherapy in children with asthma or allergic rhinitis. *J Clin Med*. 2023;12(4):1665. doi: 10.3390/JCM12041665
69. Knol E, Mul F, Jansen H, et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(3):328–338. doi: 10.1016/0091-6749(91)90094-5
70. Ebo D, Bridts C, Mertens C, et al. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow): A novel instrument to study the degranulation patterns of basophils. *J Immunol Methods*. 2012; 375(1-2):30–38. doi: 10.1016/j.jim.2011.09.003
71. Nullens S, Sabato V, Faber M, et al. Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: Insights by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2013;84B(3):173–178. doi: 10.1002/CYTO.B.21084
72. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003;33(5):1205–1214. doi: 10.1002/EJI.200322919
73. Faith A, Richards D, Verhoef A, et al. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates with defective nuclear expression of NF-AT2 and jun B: relevance to immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1209–1215. doi: 10.1046/J.1365-2222.2003.01748.X
74. Ebner C, Siemann U, Bohle B, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: Reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(9):1007–1015. doi: 10.1111/J.1365-2222.1997.TB01252.X
75. Fanta C, Bohle B, Hirt W, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;120(3):218–224. doi: 10.1159/000024270
76. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36(3):261–272. doi: 10.1111/J.1365-2222.2006.02429.X
77. Wachholz P, Nouri-Aria K, Wilson D, et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology*. 2002;105(1):56–62. doi: 10.1046/J.1365-2567.2002.01338.X
78. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(6):1255–1261. doi: 10.1067/mai.2003.1570
79. Plewako H, Holmberg K, Oancea I, et al. A follow-up study of immunotherapy-treated birch-allergic patients: Effect on the expression of chemokines in the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(7):1124–1131. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03005.X

- 80.** Makino Y, Noguchi E, Takahashi N, et al. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1163–1169.e5. doi: 10.1016/J.JACI.2010.06.031
- 81.** Li H, Xu E, He M. Cytokine responses to specific immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis patients. *Inflammation.* 2015;38(6):2216–2223. doi: 10.1007/S10753-015-0204-3
- 82.** Sakashita M, Yamada T, Imoto Y, et al. Long-term sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis and the levels of IL-17A and complement components 3a and 5a. *Cytokine.* 2015; 75(1):181–185. doi: 10.1016/J.CYTO.2015.03.019
- 83.** Scadding G, Eifan A, Lao-Araya M, et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. *Allergy.* 2015;70(6): 689–696. doi: 10.1111/ALL.12608
- 84.** Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Adipokines and sublingual immunotherapy: Preliminary report. *Hum Immunol.* 2009;70(1):73–78. doi: 10.1016/J.HUMIMM.2008.10.001
- 85.** Kirmaz C, Kirgiz O, Bayrak P, et al. Effects of allergen-specific immunotherapy on functions of helper and regulatory T cells in patients with seasonal allergic rhinitis. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(1):15–23. doi: 10.1684/ECN.2011.0277
- 86.** Xie S, Jiang S, Zhang H, et al. Prediction of sublingual immunotherapy efficacy in allergic rhinitis by serum metabolomics analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021;(90):107211. doi: 10.1016/J.INTIMP.2020.107211
- 87.** Zheng P, Yan G, Zhang Y, et al. Metabolomics reveals process of allergic rhinitis patients with single- and double-species mite subcutaneous immunotherapy. *Metabolites.* 2021;11(9):613. doi: 10.3390/METAB011090613
- 88.** Shamji M, Layhadi J, Perera-web A, et al. IL-35+ Regulatory T Cells suppress grass pollen-driven Th2 responses and are induced following grass pollen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):AB146. doi: 10.1016/J.JACI.2012.12.1182
- 89.** Gueguen C, Bouley J, Moussu H, et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2): 545–558. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.015
- 90.** O'Mahony L, Akdis CA, Eiwegger T. Innate mechanisms can predict successful allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):559–561. doi: 10.1016/J.JACI.2015.10.047
- 91.** Wang C, Chang C, Lee S, et al. Differential DNA methylation profiles of peripheral blood mononuclear cells in allergic asthmatic children following dust mite immunotherapy. *J Microbiol Immunol Inf.* 2020;53(6):986–995. doi: 10.1016/j.jmii.2020.06.004
- 92.** Jakwerth C, Chaker A, Gueth F, et al. Sputum microRNA-screening reveals Prostaglandin EP3 receptor as selective target in allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(12): 1577–1591. doi: 10.1111/CEA.14013

ОБ АВТОРАХ

* Тимошенко Дарья Олеговна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Павлова Ксения Сергеевна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Daria O. Timoshenko;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Ksenia S. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author