

Механизмы пероральной толерантности к аллергенам

Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Mechanisms of oral tolerance to allergens

L.R. Vykhrystsenka

Vitebsk Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Обобщены данные об особенностях строения и функционирования системы иммунитета желудочно-кишечного тракта, описаны механизмы формирования пероральной толерантности к антигенам. Представлены результаты изучения механизма действия сублингвальной и пероральной аллергенспецифической иммунотерапии, включающие модуляцию Т- и В-клеточного ответа, изотипов антител, супрессию эффекторных клеток аллергического воспаления.

Ключевые слова

Механизм иммунной толерантности, аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия, оральная иммунотерапия.

Summary

Features of the structure and functioning of the immune system of the gastrointestinal tract are generalized, mechanisms of oral tolerance to antigens are described. The results of studying the mechanisms of action of oral and sublingual allergen-specific immunotherapy, including a modulation of T-cell and B-cell response, antibody isotypes, suppression effector cells of allergic inflammation, are presented.

Keywords

Mechanisms of immune tolerance, allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, oral immunotherapy.

Введение

Мукозальная система иммунитета человека включает три основных составляющих: лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной и мочеполовой системы. Система иммунитета ЖКТ наиболее структурирована, поскольку подвергается наиболее интенсивной антигенной нагрузке. Физиологической ролью лимфоидной ткани, ассоциированной с желудком и кишечником, является создание иммунной толерантности (неотвечаемости) к пищевым аллергенам и защита организма от патогенных микроорганизмов, попадающих в организм через пищеварительный канал. Наиболее важную роль в регуляции иммунного ответа и пероральной толерантности к антигенам играют Т-клетки, особенно субпопуляция

CD4⁺ CD25⁺ Т-регуляторные (Treg) клетки. Исследования последних лет демонстрируют, что определяющим моментом в развитии аллергии, аутоиммунных заболеваний или толерантности является баланс между Th1 (Т-хелперы 1 типа), Th2 и Treg-клетками [1]. Приобретение толерантности отражает перепрограммирование гиперергического иммунного ответа к аллергену/антигену, что достигается участием Treg-клеток или других субпопуляций Т-клеток, и/или аллерген-специфической анергии и делеции клона. В настоящее время возможность индукции стойкой аллерген-специфической толерантности, сохраняющейся в течение нескольких месяцев или лет после прекращения лечения, доказана при подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) инсектными

и аэроаллергенами. Несмотря на то, что пероральный метод АСИТ стали применять с начала XX века [2], механизм его действия наименее изучен. Публикации последних лет демонстрируют возросший интерес исследователей к изучению возможности применения пероральной иммунотерапии при аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, что связано с ее безопасностью, простотой применения и антиген-специфическими механизмами действия.

Структура и функции мукозальной системы иммунитета желудочно-кишечного тракта

Лимфоидная ткань ЖКТ является самым большим органом системы иммунитета в организме. Площадь слизистой оболочки тонкой кишки составляет 300 м², а число лимфоцитов - 1012 на 1 метр. Условно выделяют индуктивную и эффекторную зоны лимфоидной ткани кишечника [3]. Индуктивная зона состоит из пейеровых бляшек, расположенных в подслизистой зоне на протяжении всей тощей кишки, глоточных и небных миндалин, лимфоидных фолликулов аппендикса, солитарных фолликулов и брыжеечных лимфатических узлов. В индуктивной зоне происходит распознавание, представление антигена и формирование популяции антиген-специфических Т- и В-лимфоцитов. Эффекторная зона состоит из лимфоцитов собственной пластинки (*lamina propria*) и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, в этой зоне осуществляется синтез иммуноглобулинов (Ig) В-лимфоцитами и цитокинов - моноцитами/макрофагами, Т-клетками и естественными киллерами, а также эпителиальными клетками слизистой оболочки.

Миндалины и пейеровы бляшки представляют собой организованную лимфоидную ткань. Их структура напоминает структуру лимфатического узла - имеются Т- и В-клеточные зоны. Пейеровы бляшки покрыты фолликул-ассоциированным эпителием - микроскладчатыми М-клетками, они имеются и среди клеток эпителия миндалин. Эпителиоцит - М-клетка имеет короткие цитоплазматические отростки и образует внутриэпителиальный карман, в котором локализуются антигенпредставляющие клетки (АПК) - макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты, Т-лимфоциты. Антигены захватываются специализированными М-клетками эпителия, обладающими выраженными пиноцитарными свойствами, и доставляются к клеткам системы иммунитета, которые

далее осуществляют иммунный ответ - иммунитет или толерантность.

Важным компонентом мукозальной системы иммунитета являются интраэпителиальные лимфоциты, которые участвуют в регулировании кишечного гомеостаза, поддержании барьерной функции эпителия, отвечают за противоинфекционную защиту, регулируют адаптивный и врожденный иммунный ответ [4]. Большинство интраэпителиальных лимфоцитов являются CD8+ Т-клетки, несут $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -Т-клеточные рецепторы. Содержание Т-клеток, несущих $\gamma\delta$ -антигенраспознающий рецептор, в слизистой тонкого кишечника составляет 40% по сравнению с 10% таких клеток, находящихся в коже, и 10-20% - в слизистых оболочках бронхолегочного и урогенитального трактов.

Содержащиеся в слизистых оболочках CD4+ клетки дифференцируются главным образом в Th2. Соотношение CD4+ и CD8+ лимфоцитов в *L. propria* и пейеровых бляшках соответствует таковому в крови и лимфатических узлах. Т-клетки пейеровых бляшек и собственной пластинки, имеющие CD4+ фенотип, играют ведущую роль в синтезе IgA через секрецию интерлейкина-5 (IL) и IL-6, трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [5, 6]. В *L. propria* кишечника находится до 80% Ig-продуцирующих клеток организма. Соотношение плазматических клеток, расположенных в собственной пластинке слизистой кишечника, секретирующих IgA, IgM и IgG, составляет 20:3:1, то есть, IgA является преобладающим иммуноглобулином в кишечнике. Кроме того, пейеровы бляшки являются важным источником плазматических клеток, синтезирующих IgA практически для всех слизистых оболочек и железистых органов. Секреторный IgA (sIgA) принимает участие в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и опсонизации фагоцитоза через Fc- α -рецептор фагоцитирующих клеток, а также в проникновении антигенного материала с помощью М-клетки в пейерову бляшку. Иммунные комплексы, образованные с участием sIgA, не связывают компоненты комплемента и поэтому не оказывают повреждающего действия на слизистые оболочки. Антиадгезивные свойства sIgA лежат в основе его антибактериальных, противовирусных и антиаллергических свойств. Таким образом, аллергические, аутоиммунные заболевания, как кишечника, так и других органов и тканей могут быть результатом селективного IgA-дефицита.

В-лимфоциты ЖКТ также имеют свои особенности и подразделяются на обычные (конвен-

циальные) В-2 и В-1-лимфоциты [7]. При этом В-1 лимфоциты находятся преимущественно в брюшной полости и *L. proorgia* и имеют некоторые морфологические и функциональные особенности: Т-клеточный антиген CD5, высокую плотность поверхностного IgM и низкую плотность IgD, преимущественный синтез низкоаффинных IgM и IgA-антител.

Различия строения Т- и В-клеток лежат в основе подразделения системы иммунитета ЖКТ на 2 компонента – ранний (реликтовый) и поздний (современный) [7]. К раннему компоненту относятся Т-лимфоциты с $\gamma\delta$ -антигенраспознающими рецепторами и В-1-клетки; к позднему – Т-лимфоциты с $\alpha\beta$ -антигенраспознающими рецепторами и конвенциональные В-лимфоциты. Реликтовый компонент отвечает за немедленную, первую линию защиты организма от инвазии микробами и аллергенами, а также обеспечивает распознавание повреждений на поверхности эпителия. В свою очередь, отложенное эффекторное звено иммунного ответа, опосредуемое Т-лимфоцитами с $\alpha\beta$ -рецепторами, и конвенциональными В-лимфоцитами, связано с формированием клеток памяти, которые мигрируют в любые участки мукозальной системы. В случае повторного поступления антигена, в роли АПК выступают эпителиоциты, которые активизируют Т-клетки памяти, в результате чего происходит пролиферация Т-клеток, распознавших данный антиген.

Активное участие в иммунных реакциях осуществляет естественная микрофлора кишечника. Антигены микроорганизмов, заселяющих кишечник, являются неспецифическими стимуляторами иммуногенеза, усиливают инфильтрацию ткани лимфоцитами и макрофагами, индуцируют продукцию IL-12, который, в свою очередь, способствует дифференцировке Th0 в Th1 и подавлению синтеза IgE [8].

Индукция пероральной толерантности

Дендритные клетки, презентация антигена. Презентация антигена, поступившего в ЖКТ, осуществляется несколькими путями. В пределах кишечника существуют два отдельных подмножества специализированных антигенпредставляющих дендритных клеток (DC): CD103+ DC, которые способны к миграции в брыжеечные лимфатические узлы, и резидентные CX3CR1+ DC, не мигрирующие из кишечника [9]. Антигены транспортируются в фолликулярной эпителии пейеровых бляшек с помощью специализированных М-клеток, затем представляются

CD103+ DC или CX3CR1+ DC. Последние могут поглощать антиген и непосредственно, проникая между эпителиальными клетками кишечника. Если находящиеся в просвете кишки антигены пересекают кишечный эпителий, они также обрабатываются CD103+ DC.

Следующим шагом является CCR7-зависимая миграция CD103+ DC в лимфоидные структуры слизистых оболочек (пейеровы бляшки) и брыжеечные лимфоузлы, что имеет решающее значение для индукции пероральной толерантности [10]. Взаимодействуя с «наивными» Т-лимфоцитами, CD103+ DC индуцируют их дифференцировку в CD4+ CD25+ Foxp3+ - индуцированные Т-регуляторные клетки (iTreg, Foxp3 - forkhead box protein 3 - молекула фактора транскрипции для Treg тимического происхождения) [11]. Стимуляция Т-лимфоцитов осуществляется с помощью экспрессии на мембране дендритной клетки соответствующих адгезионных (ICAM-1, LFA-3) и костимулирующих молекул (B7-1, B7-2, CD40), а также молекулы CD44, контролирующей миграцию дендритных клеток в лимфоидные органы. Индукция Tregs происходит под действием TGF- β – ключевого цитокина, секретируемого дендритными клетками. Этот процесс требует ретиноевой кислоты для экспрессии молекул интегрина $\alpha 4\beta 7$ и CCR9 на Т и В-клетках, индоламин-2,3-диоксигеназы и B7 семейства костимуляционных молекул [11-13]. Далее iTreg-клетки из брыжеечных лимфатических узлов мигрируют обратно в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника («хоминг-эффект»), а также селективно поселяются в слизистых оболочках другой локализации. Этот эффект реализуется за счет адгезивных молекул – интегрина $\alpha 4\beta 7$ на лимфоцитах, и адресина MAdCAM-1 VCAM-1 на эндотелиоцитах посткапиллярных венул и эпителии. Пути и механизмы сигнализации, с помощью которых дендритные клетки регулирует баланс между воспалительными реакциями и толерантностью продолжают активно изучаться.

В презентации перорального антигена также участвуют антигенпредставляющие энтероциты, которые в активированном состоянии экспрессируют молекулы HLA II класса, несут на своей поверхности рецепторы для цитокинов – интерферона γ (IFN- γ), IL-4 и IL-17, синтезируют цитокины IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли, IFN- α , IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, TGF- β , гемопоэтины, хемокины. Результатом такой презентации аллергена является преимущественно стимуляция CD8+ Т-клеток или выработка растворимых супрессорных факторов. Отсут-

ствие на антигенпрезентирующих покоящихся энтероцитах костимулирующих молекул, необходимых для взаимодействия между ними и CD4+ Т-клетками, по-видимому, способствует формированию анергии.

Известен путь презентации антигена с участием CD1-системы, молекулы которой экспрессированы на дендритных клетках, премирующих наивные Т-клетки, и гастроинтестинальных эпителиальных клетках кишечника [14], последние, как и DC, секретируют TGF- β и IL-10.

Показано, что в индукции пероральной толерантности принимают активное участие клетки Лангерганса, моноциты и CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg-клетки слизистой оболочки полости рта, которые секретируют TGF- β , IL-10, IFN- γ и IL-17 и экспрессируют Toll-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR2 и TLR4 на своей мембране [15]. Взаимодействие микробных антигенов с TLR активизирует работу системы врожденного иммунитета, способствуя развитию Th1-зависимых реакций и активации Treg-клеток. Большое число CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg обнаружено в язычной и небных миндалинах, в подъязычной области слизистой оболочки полости рта [15]. Эти данные указывают на возможность формирования пероральной толерантности при использовании более низких доз антигена с адьювантами - кальция фосфатом, алюминия гидрохлоридом или биологическими адьювантами [16]. Активное взаимодействие адьюванта с рецепторным аппаратом клеток Лангерганса слизистых оболочек способствует презентации антигена Т-лимфоцитам. Ответ регуляторных Т-клеток инициируется посредством взаимодействия адьюванта с поверхностными рецепторами клетки, в частности, с ICOS (inducible T-cell costimulator - индуцибельный Т-клеточный костимулятор), CD46 (мембранный кофакторный белок - MCP, gp 45-70) или специфическим TLR. Подобные подходы используются в настоящее время при разработке пероральных алерговакцин.

Важную роль в пероральной толерантности играют также макрофаги собственной пластинки кишки, которые продуцируют IL-10 [17], и CD11b + DC, секретирующие IL-10 и IL-27 [18]. Моноциты в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и CCL18 дифференцируются в толерогенные DC, которые премируют Treg к индукции толерантности [19].

Регуляторные Т- и В- клетки. В формировании и поддержании пероральной толерантности ключевая роль принадлежит регуляторным

Т-клеткам, которые подразделяются на CD4+ CD25+ Treg-лимфоциты (CD25+ Foxp3+ nTreg-клетки - натуральные, тимического происхождения, и индуцированные - CD4+ CD25+ Foxp3 iTreg), на Т-регуляторные клетки 1 типа (Tr1) и CD8+ Treg-клетки.

Описаны и другие субпопуляции Treg-клеток: CD4- CD8- TCR $\alpha\beta$ + Treg-клетки, значимость которых продемонстрирована при некоторых экспериментальных аутоиммунных заболеваниях [20] и CD4- CD8- TCR $\gamma\delta$ -Treg-клетки, которые могут играть роль в ингибировании иммунных ответов при опухолях [21].

Наиболее важную роль в формировании пероральной толерантности играют iTreg-клетки. Секретируемый iTreg-клетками TGF- β признается наиболее значимым в индукции Foxp3+ Treg-клеток и других подмножеств Т-клеток [22].

Другие Treg, такие как Tr1-клетки, секретирующие IL-10, и CD8+ Treg также оказывают регулирующее воздействие на развитие пероральной толерантности или иммунитета [23, 24]. Выявлено активное участие Tr1-клеток в формировании низкодозовой пероральной толерантности [25]. Роль CD8+ Tregs в индукции пероральной толерантности доказана в экспериментальных работах [26], дефекты этих клеток выявлены и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [27].

В последнее десятилетие обнаружено, что среди В-клеток выделяются В-регуляторные клетки с супрессивной функцией. Показана секреция этими клетками IL-10 при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите [28] и коллаген-индуцированном артрите [29]. Функции В-регуляторных клеток при аллергическом воспалении еще уточняются [30].

Естественные киллеры, эпителиальные клетки, макрофаги и глиальные клетки также продуцируют регуляторные цитокины IL-10 и TGF β [6, 31]. Естественные киллеры могут участвовать в клональной делеции антиген-специфических клеток [32].

Цитокины. Основными цитокинами, обеспечивающими состояние иммунологической толерантности к антигенам окружающей среды, являются IL-10 и TGF- β . Интерлейкин-10 непосредственно действует на CD4+ Т-клетки и подавляет производство IL-2 и IFN- γ Th1-клетками и IL-4 и IL-5 Th2 клетками [33]. IL-10 подавляет образование общего IgE, IgE-антител, увеличивает синтез IgG-антител [34], а также экспрессию рецептора IgE и его сигнальных молекул, таких как Syk, Fyn, и Akt [35]. IL-10 оказывает влияние

на эффекторные клетки - уменьшает число и подавляет функцию тучных клеток и эозинофилов, повышает апоптоз эозинофилов [36].

TGF- β воздействует на преобразование наивных Т-клеток в Treg-клетки, подавляет дифференцировку эффекторных Th, ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, подавляет продукцию эффекторных цитокинов, а также вызывает супрессию макрофагов, дендритных клеток и натуральных киллеров, служит фактором переключения для класса IgA в кишечнике [34, 37].

Молекулы костимуляции. Важную роль в мукозальном иммунном ответе и индукции пероральной толерантности играют молекулы костимуляции. На CD4+ CD25+ Treg-клетках экспрессируются функционально значимые для проявления супрессорной активности Foxp3+, ингибитора костимуляции - CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein-4), TNF-подобного рецептора - GITR. Мутация гена, кодирующего экспрессию фактора Foxp3+, сопровождается утратой фенотипа CD4+ CD25+ и приводит к потере супрессивной активности Treg-клетки. Белок CTLA-4, экспрессированный на Treg-клетках, является членом семейства CD28 и связывает CD80/86, как CD28, но с более высоким сродством. CTLA-4 подавляет активацию Т-клеток в отличие от стимулирующих эффектов CD28 [38]. Подавление пролиферации и цитокинового ответа эффекторной Т-клетки на антиген происходит в результате связывания молекулы ингибирующего рецептора CD152 (CTLA-4) и молекул рецептора апоптоза (Programmed death-1 receptor) с соответствующими лигандами на АПК [39, 40], а также посредством взаимодействия мембраносвязанных иммуносупрессивных цитокинов, в частности, mTGF- β и mIL-10 с TGF- β -рецепторами и IL-10-рецепторами соответственно [38]. Рецептор CD152 (CTLA-4) цитотоксических Т-лимфоцитов необходим для индукции высокодозовой пероральной толерантности [41], CD86 - для индукции преимущественно низкодозовой толерантности [42]. В экспериментальных работах продемонстрировано влияние костимуляционной молекулы ICOS на эффекторную функцию Treg-клеток [43].

Высоко-и низкодозовая пероральная толерантность. Феномен пероральной толерантности известен на протяжении более века. С первых лет применения АСИТ сообщается о достижении хорошего клинического эффекта после перорального и сублингвального приема

растворов аллергенов или капсул, содержащих пыльцевые, бытовые, пищевые и лекарственные аллергены [2, 44].

В настоящее время механизмы пероральной толерантности продолжают активно изучаться. Общеизвестно, что формирование иммунологической толерантности к пероральным антигенам осуществляется посредством включения механизма анергии, делеции или супрессии специфических Т-клеток [1, 37]. Преимущественное включение того или другого механизма толерантности в большой степени зависит от дозы антигена. Так, пероральное введение высоких доз антигена (в 5-20 раз и более превышающей парентеральные дозы) приводит к анергии или делеции антигенспецифических Т-клеток [45]. Механизм анергии реализуется при отсутствии на АПК костимуляторов - молекул CD80 и CD86, необходимых для активации эффекторных Т-лимфоцитов. Делеция клона наступает в результате взаимодействия CD95-лиганда АПК с CD95 молекулой антигенспецифического Т-лимфоцита. При высокой пероральной антигенной нагрузке дендритные клетки и макрофаги собственной пластинки и лимфоидных фолликулов, а также интестинальные эпителиальные клетки синтезируют IL-18, который, совместно с IL-12 обеспечивает дифференцировку Th0 в Th1 типа.

Существование низкодозовой толерантности доказано в экспериментальных и клинических работах. Толерантность Т-клеток селезенки и тимуса возникает уже через несколько часов после введения мышам очень низких доз (10 мкг) дезагрегированных антигенов, тогда как толерогенная доза антигена для В-клеток выше в 1000 раз (1-10 мг) [46]. При введении низких доз антигенов возникает супрессия иммунного ответа, в развитии которого участвуют преимущественно Treg-клетки. Показано, что они имеют более высокое сродство рецептора к антигену по сравнению с другими Т-лимфоцитами и могут быть активированы *in vitro* дозами антигенов в 10-100 раз меньшими тех, которые требуются для активации эффекторных Т-клеток [47]. Низкие дозы пероральных антигенов могут премировать Т-клетки кишечника, которые будут стимулировать синтез секреторных IgA-антител [43]. При многократном введении низких доз пероральных вакцин активированные Treg-клетки слизистой оболочки кишечника секретируют IL-10 и TGF- β [1, 16, 22]. Описанные механизмы достижения высоко- и низкодозовой толерантности не являются взаимоисключающими.

Механизмы сублингвальной и пероральной АСИТ

Считается, что механизмы пероральной и парентеральной толерантности к аллергену во многом сходны. В соответствии с современными представлениями [48, 49], ответ на иммунотерапию аллергенами развивается в два последовательных этапа: первый – образование регуляторных Т-клеток, секретирующих IL-10 и TGF- β , второй – переключение с Th2 на Th1-тип и/или апоптоз клеток памяти Th2-типа. Вследствие этого АСИТ подавляет активацию специфических эффекторных Т-клеток и синтез IgE-антител, индуцирует синтез IgG4-антител, уменьшает аллергическое воспаление, воздействуя на тучные клетки, базофилы и эозинофилы, а также тормозит процессы ремоделирования тканей.

Описанные иммунологические изменения, отражающие индукцию толерантности к аллергенам, появляются в разное время от начала проведения АСИТ [34]. В начальный период АСИТ подавляется активность базофилов и тучных клеток, тормозится реакция дегрануляции. Далее, через 7 дней после применения высоких доз аллергенов или через 2-4 недели после применения низких доз появляются индуцированные Treg-клетки, подавляющие Th1 и Th2 иммунный ответ. Через 6-12 недель отмечается увеличение уровней IgG4-антител, выступающих в качестве маркера активации индукции толерантности, повышается уровень IgA-антител. Уровень IgE-антител снижается позднее – примерно через 6 месяцев после начала АСИТ и дальнейшее его снижение отмечается в течение 1-3 лет проведения АСИТ. После нескольких месяцев проведения АСИТ уменьшается инфильтрация тканей тучными клетками и эозинофилами и их способность к высвобождению медиаторов.

Сублингвальная (слАСИТ) и пероральная АСИТ вызывает менее выраженные изменения системного иммунного ответа по сравнению с подкожной АСИТ, но существенно изменяет местный иммунный ответ слизистых оболочек различной локализации. Это происходит вследствие максимально длительной стимуляции системы иммунитета слизистых оболочек ЖКТ антигеном и способности эффекторных Т-клеток и IgA-плазматцитов, образованных в лимфоидной ткани ЖКТ, к миграции и рециркуляции. Выявлено [50], что меченный радиоактивным изотопом аллерген при сублингвальном его применении определялся в плазме крови через 10 минут после его проглатывания, при пероральном приеме – от 30 минут до 1,5-3 часов,

и сохранялся на слизистых оболочках полости рта и ЖКТ в течение 18-20 часов. Таким путем осуществляется формирование как местной, так и системной толерантности к антигену.

Влияние слАСИТ и пероральной АСИТ на лимфоциты и продукцию цитокинов. После сублингвальной и пероральной АСИТ в большинстве исследований выявлено снижение Th2-ответа и индукция Treg-клеток. Показано раннее (через 4-12 недель) после начала слАСИТ увеличение Treg-клеток, которое сохранялось до 12 месяцев одновременно с модуляцией иммунного ответа в сторону Th1- типа [51, 52].

Подчеркивается важная роль регуляторных Th3-клеток в механизме слАСИТ, которые продуцируют IL-10 и TGF- β и оказывают супрессивный эффект как на Th1-, так и на Th2-клеточный ответ [16]. После успешной слАСИТ выявлено повышение уровней IL-10 и TGF- β [16, 37], а также повышение уровней IL-10, IFN- γ , IgG4 в сыворотке крови [53, 54]. Однако в другом исследовании [55] клиническая эффективность слАСИТ не сопровождалась существенными изменениями фенотипа Т-клеток. Полагают, что такие противоречивые результаты могут быть связаны с дозами и формами аллергенов, разными протоколами исследований.

Отмечено повышение локальных CD25+ Foxp3+ Treg в подъязычной области слизистой оболочки полости рта одновременно с увеличением IgA2, IgG и IgG4-антител после слАСИТ пылевцевыми аллергенами [56].

Пероральная АСИТ пищевыми аллергенами сопровождалась снижением аллерген-индуцированной Th2 -продукции цитокинов [57] - IL-4 и IL-2, хотя Th1 ответ (IFN- γ) оставался без изменений. Сообщается об увеличении числа Treg-клеток [58] и секреции ими TGF- β [59]. Однако пероральная АСИТ может оказывать незначительное или разнонаправленное влияние на профиль продуцируемых цитокинов - увеличение IL-5, IFN- γ , IL-1- β и TNF- α [60]) или нестойкие изменения продукции TGF- β [61].

Уровни антител после сублингвальной и пероральной АСИТ. Результаты исследований синтеза антител на фоне проведения сублингвальной и пероральной АСИТ достаточно противоречивы. Во многих работах показано повышение продукции IgG и IgG4-антител, sIgA- и sIgM-антител, которые, предположительно, выполняют роль блокирующих антител, а также снижение уровня IgE-антител, которое коррелировало с уменьшением симптомов астмы или ринита [16, 56]. В одном исследовании наблюдали увеличе-

ние IgA-антител и IgG4-антител, совпадающее с увеличением продукции TGF- β и IL-10, которым принадлежит ведущая роль в подавлении аллергического ответа [37]. Показано также и отсутствие изменений IgG4 после слАСИТ клещем домашней пыли [51].

Сообщается о стойкой корреляции между уровнями IgG4-антител и эффективностью слАСИТ в течение 2-х лет после прекращения 3-х летнего курса лечения пыльцевыми аллергенами [62, 63].

Снижение уровня IgE-антител наблюдали только через несколько лет слАСИТ, как и повышение его уровня через 12 и 24 месяца лечения при отсутствии изменений уровня IgG4-антител, или отсутствии динамики IgE-антител [48, 49]. Также сообщается о повышении уровня IgE вскоре после начала слАСИТ и снижении его уровня во время сезона поллинииции [56].

Пероральная АСИТ чаще всего связана с увеличением в сыворотке IgG4 и IgG [57, 60, 61, 64-67], в то время как снижение уровня IgE отмечено только в некоторых исследованиях [57, 60, 61, 66], а другие авторы не наблюдали никаких изменений [64, 65, 67, 68, 69].

Показано, что повышение IgG4 после пероральной АСИТ сопровождалось клиническим улучшением, а также уменьшением выраженности кожного теста с аллергенами и снижением аллерген-стимулированной активации базофилов [65].

При пероральной и сублингвальной АСИТ выявлено увеличение IgG-ассоциированной ингибиторной активности сыворотки в отношении Fab-фрагмента IgE, связанного с мембраной В-лимфоцита [56, 63, 65]. Предполагают, что механизмы, опосредующие переключение изотипа антител с IgE на IgG4 при пероральной АСИТ, могут быть связаны с апоптозом эффекторных Th2-клеток [60] или делецией клона аллерген-специфических IgE-продуцирующих В-клеток, одновременно с клональным расширением аллерген-специфических IgG4-продуцирующих В-клеток [64-66, 68].

Изменения уровня антител и индуцированной активности Treg-клеток при высокодозовой слАСИТ зависят от продолжительности лечения и дозы аллергена [62], прогрессируют на протяжении как минимум 2 лет [70], хотя и с меньшей скоростью, чем при подкожной иммунотерапии аллергенами [71]. Ранее нами было установлено [72], что после 12 месяцев высокодозовой пероральной АСИТ (83450 PNU) аллергеном домашней пыли у части пациентов с atopической брон-

хиальной астмой изотипический спектр антител к аллергену претерпевал изменения: снижались уровни IgE, IgA- и IgG4-антител и повышались уровни IgG2-, IgM-антител, и sIgA-антител в слюне. У других пациентов эти изменения отсутствовали, что, вероятно, указывает на наличие и значимость других механизмов реализации эффектов АСИТ.

Эффекторные клетки в органах-мишенях и на периферии. После слАСИТ показано снижение уровня IL-13, угнетение экспрессии молекул адгезии, в частности, ICAM-1 на назальном и конъюнктивальном эпителии, и клеток аллергического воспаления [16].

Сообщается о снижении уровня эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови [73] и в слюне [74] пациентов после слАСИТ, а также отсутствие изменения уровня назальной триптазы после назального провокационного теста с аллергеном клещей домашней пыли [74].

В нескольких исследованиях показано, что слАСИТ приводит к снижению чувствительности к метахолину у пациентов с аллергическим ринитом [75], снижению кожной чувствительности к аллергену, назальной и бронхиальной гиперреактивности [76], другие авторы таких изменений не наблюдали [73].

Показано как возрастание ингибирующей активности сыворотки в отношении аллергенспецифической активации базофилов после слАСИТ смесью пыльцы трав и экстракта клеща [77], так и отсутствие таких изменений [78].

После пероральной АСИТ выявлено снижение специфической гиперреактивности бронхов и кожи [65, 72]. В других работах не отмечено влияния пероральной АСИТ на порог тканевой сенсibilизации [69, 73].

В собственном исследовании [79, 80] пероральная АСИТ проводилась разработанными нами низкодозовыми алерговакцинами, в состав которых включены бытовые и эпидермальные аллергены. Таблетку алерговакцины помещали в ротовую полость для рассасывания на 1-2 минуты, затем проглатывали. АСИТ проводили в течение 6 месяцев. Суммарная курсовая доза алерговакцины составляла 6,85 мкг (685 PNU). В исследовании приняли участие 129 пациентов с топической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Алерговакцины уменьшали частоту симптомов астмы и потребность в β 2-агонистах, число обострений, повышали качество жизни пациентов. Выявлена модуляция уровней IgE-антител, IL-10 и TGF- β , повышение исходно более низких их уровней и, наоборот, снижение

более высоких, снижение кожной специфической реактивности. Доказана высокая безопасность и хорошая переносимость пероральных низкодозовых аллерговакцин. Таким образом, полученные нами результаты подтвердили возможность индукции низкодозовой пероральной толерантности к причинно-значимым аллергенам при приеме пероральных аллерговакцин, причем пероральная АСИТ уже на ранних этапах лечения продемонстрировала преимущества над стандартной фармакотерапией.

Направления будущих исследований. В настоящее время продолжается поиск иммунологических маркеров, прогнозирующих клинический ответ на АСИТ, среди которых называют экспрессию CD154 (лиганд CD40) на Т-клетках, экспрессию молекул компонента комплемента - C1q и Stablin-1 на дендритных клетках, определение ингибирующей активности сыворотки в отношении связывания Fab-фрагмента IgE на В-клетках [48, 49].

Активно проводятся разработки пероральных аллерговакцин, основными направлениями которых являются: поиски систем для транспорта аллергена (биodeградирующие микросферы) к иммунокомпетентным клеткам ЖКТ, комплексирование аллерговакцин с адьювантами для усиления их иммуногенности, конструирование специальных вакцин - рекомбинантных и синтетических пептидов.

Материалами для изготовления биodeградирующих микро- и наночастиц служат поли-D, L-лактид-ко-гликолевая кислота), липосомы и хитозановые частицы. Использовали следующие активные адьюванты - нетоксическую часть холерного токсина (СТ-В), термолабильного токсина E. Coli (LT-В), протеолипосомы *Neisseria meningitidis* [81, 82]. Подобная методика основана на способности антигенов микроорганизмов стимулировать неспецифический иммуногенез, усиливать инфильтрацию ткани лимфоцитами и макрофагами, индуцировать продукцию IL-12, что приводит к дифференцировке Th0 в Th1 и подавлению синтеза IgE.

Адьюванты, комплексированные с различными аллергенами, активируют АПК, воздействуя на Toll-рецепторы. Один из возможных вариантов – введение аллергена в комбинации с монофосфорил-липидом А [83] или мотивами CpG (содержащие цитидин и гуанин динуклеотидные последовательности ДНК) [84], которые активируют работу системы врожденного иммунитета и способствуют, тем самым, развитию Th1-зависимых реакций.

Ведется разработка рекомбинантных пептидов для перорального применения, ответственных за Т-клеточную реактивность аллергенов, но не обладающих IgE-связывающей активностью. В экспериментальных моделях показана безопасность и эффективность таких пероральных Т-клеточных эпитопов, содержащих основные аллергены пыльцы деревьев, снижение IgE-антител в сыворотке крови животных, уменьшение Т-клеточной пролиферации [85, 86]. Сообщается, что подобные препараты пероральных аллерговакцин уже разработаны для человека, проводится изучение их безопасности.

В последние годы пероральная индукция Foxp3+ Tregs рассматривается в качестве перспективного подхода к лечению аутоиммунных заболеваний человека, таких как ревматоидный артрит [87], системный склероз [88], язвенный колит [89], сахарный диабет [90]. Сообщается, что некоторые из этих исследований продемонстрировали обнадеживающие результаты.

Заключение

Таким образом, пероральная толерантность к аллергену является активным иммунологическим процессом, механизмы которого нельзя считать полностью изученными. Доказана возможность получения толерантности при пероральном приеме как высоких, так и низких доз аллергенов, при этом прямой зависимости клинико-иммунологической эффективности от дозы обычно не наблюдается. Механизмы пероральной низкодозовой и высокодозовой толерантности к антигенам существенно различаются, так как вовлекаются разные клетки и цитокины. Высокие дозы антигена при приеме внутрь вызывают анергию или делецию клона антигенспецифических Th-клеток. Многократный повторный прием низких доз антигена приводит к индукции регуляторных Т-клеток, продуцирующих иммуносупрессивные цитокины - IL-10 и TGF-β.

Индукция пероральной толерантности стала главной стратегией профилактики и лечения аллергических и других заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции системы иммунитета. Обоснованность такого подхода определена особенностями иммунопатогенеза аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также исследованиями, доказывающими эффективность и безопасность пероральной иммунотерапии, целесообразность проведения которой продиктована стремлением повысить качество лечения этой категории пациентов.

Литература

1. Taylor A. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2004; 135 (1): 73–82.
2. Schofield A.T. A case of egg poisoning. *Lancet.* 1908; 171: 716.
3. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3: 331–341.
4. Sheridan B.S., Lefrancois L. Intraepithelial lymphocytes: to serve and protect. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 513–21.
5. Beagley K.W., Eldridge J.H., Lee F. et al. Interleukins and IgA synthesis: human and mouse IL-6 induce high rate IgA secretion in IgA committed B-cells. *J. Exp. Med.* 1989; 169: 2133–48.
6. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S. et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Ann. Rev. Immunol.* 2006; 24: 99–146.
7. Murakami M., Hojo T. Involvement of B-1-cell in mucosal immunity and autoimmunity. *Immunol. Today.* 1995; 16: 534–538.
8. Strober W. The multifaceted influence of the mucosal microflora on mucosal dendritic cell responses. *Immunity.* 2009; 31: 377–388/
9. Bogunovic M., Ginhoux F., Helft J. et al. Origin of the lamina propria dendritic cell network. *Immunity.* 2009; 31: 513–25.
10. Worbs T., Bode U., Yan S. et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (3): 519–27.
11. Mucida D., Kutchukhidze N., Erazo A. et al. Oral tolerance in the absence of naturally occurring. *Tregs. J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1923–33.
12. Fukaya T., Takagi H., Sato Y. et al. Crucial roles of B7-H1 and B7-DC expressed on mesenteric lymph node dendritic cells in the generation of antigen-specific CD4+ Foxp3+ regulatory T cells in the establishment of oral tolerance. *Blood.* 2010; 116: 2266–2276.
13. Matteoli G., Mazzini E., Iliev I.D. et al. Gut CD103+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut.* 2010; 59: 595–604.
14. Shanahan F. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2000; 278 (2): 191–96.
15. Allam J.P., Duan Y., Winter J. et al. Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites. *Allergy.* 2011; 66: 532–539.
16. Moingeon P., Batard T., Fadel R. et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006; 61 (2): 151–165.
17. Denning T.L., Wang Y.C., Patel S.R. et al. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol.* 2007; 8: 1086–1094.
18. Shiokawa A., Tanabe K., Tsuji N.M. et al. IL-10 and IL-27 producing dendritic cells capable of enhancing IL-10 production of T cells are induced in oral tolerance. *Immunol Lett.* 2009; 125: 7–14.
19. Azzaoui I., Yahia S. A., Chang Y. et al. CCL18 differentiates dendritic cells in tolerogenic cells able to prime regulatory T cells in healthy subjects. *Blood.* 2011; 118: 3549–58.
20. Strober S., Cheng L., Zeng D. et al. Double negative (CD4-CD8- alpha beta+) T cells which promote tolerance induction and regulate autoimmunity. *Immunol Rev.* 1996; 149: 217–230.
21. Jiang S., Lechler R.I., He X.S. et al. Regulatory T cells and transplantation tolerance. *Hum. Immunol.* 2006; 67: 765–76.
22. Nakamura K., Kitani A., Fuss I. et al. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+regulatory T cell activity in both humans and mice. *J. Immunol.* 2004; 172: 834–42.
23. Hadis U., Wahl B., Schulz O. et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity.* 2011; 34: 237–46.
24. Weiner H.L., da Cunha A.P., Quintana F., Wu H. Oral tolerance. *Immunol. Rev.* 2011; 241: 241–59.
25. Tsuji N.M., Mizumachi K., Kurisaki J. Inter-leukin-10-secreting Peyer's patch cells are responsible for active suppression in low-dose oral tolerance. *Immunology.* 2001; 103: 458–64.
26. Chen Y., Inobe J., Weiner H.L. Induction of oral tolerance to myelin basic protein in CD8-depleted mice: both CD4+ and CD8+ cells mediate active suppression. *J. Immunol.* 1995; 155: 910–6.
27. Brimnes J., Allez M., Dotan I. et al. Defects in CD8+ regulatory T cells in the lamina propria of patients with inflammatory bowel disease. *J. Immunol.* 2005; 174: 5814–22.
28. Mauri C., Gray D., Mushtaq N. et al. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J. Exp. Med.* 2003; 197: 489–501.
29. Fillatreau S., Sweenie C.H., McGeachy M.J. et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 944–50.
30. Noh J., Lee J.H., Noh G. et al. Characterisation of allergen-specific responses of IL-10-producing regulatory B cells (Br1) in Cow Milk Allergy. *Cell. Immunol.* 2010; 264: 143–9.
31. Moore, K.W., O'Garra, A., de Waal Malefyt, R. et al. Interleukin-10. *Annu. Rev. Immunol.* 1993; 11: 165–90.
32. Kim H.J., Hwang S.J., Kim B.K. et al. NKT cells play critical roles in the induction of oral tolerance by inducing regulatory T cells producing IL-10 and transforming growth factor beta, and by clonally deleting antigen-specific T cells. *Immunology.* 2006; 118: 101–11.
33. G. Del Prete., De Carli M., Almerigogna F. et al. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J. Immunol.* 1993; 150: 353–360.
34. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 18–27.
35. Kennedy N.S., Barnstein B., Brenzovich J. et al. IL-10 suppresses mast cell IgE receptor expression and signaling in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 2008; 180 (5): 2848–54.
36. Ohkawara, Y., Lim K.G., Xing Z. et al. CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. *J. Clin. Invest.* 1996; 97 (7): 1761–66.
37. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2011; 66: 725–32.
38. Salomon B., Lenschow D.J., Rhee L. et al. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+ CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity.* 2000; 12: 431–40.
39. Park J.J., Omiya R., Matsumura Y. et al. B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood.* 2010; 116: 1291–98.
40. F. van Wijk., Nierkens S., Wilco de Jong et al. The CD28/CTLA-4-B7 signaling pathway is involved in both allergic sensitization and tolerance induction to orally administered peanut proteins. *J. Immunol.* 2007; 178: 6894–900.
41. Samoilova E.B., Horton J.L., Zhang H. et al. CTLA-4 is required for the induction of high dose oral tolerance. *Int. Immunol.* 1998; 10: 491–8.
42. Liu L., Kuchroo V.K., Weiner H.L. B7.2 (CD86) but not B7.1 (CD80) costimulation is required for the induction of low dose oral tolerance. *J. Immunol.* 1999; 163: 2284–90.

43. Miyamoto K., Kingsley C.I., Zhang X. et al. The ICOS molecule plays a crucial role in the development of mucosal tolerance. *J. Immunol.* 2005; 175: 7341–47.
44. Urbach E., Jaggard G., Crisman D.W. *Ann. Allergy.* 1944; 2: 424 p.
45. Taylor A. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2004; 135 (1): 73–82.
46. Friedman A., Weiner H.L. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91: 6688–92.
47. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология : пер.с англ. М.: Мир; 2000, 592 с.*
48. Takahashi T., Kuniyasu Y., Toda N. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int. Immunol.* 1998; 10: 1969–80.
49. Bousquet J., Casale T., Lockey R.F. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper. *WAO Journal.* 2009; 233–81.
50. Canonica G. W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *WAO Journal.* 2014, 7:6, <http://www.waojournal.org/content/7/1/6>.
51. Bagnasco M., Morbelli S., Altrinetti V. et al. Allergen Biodistribution in Humans. Market UR, Eisner P (eds): *Local Immunotherapy in Allergy. Chem. Immunol. Allergy.* 2003; 82: 3343.
52. O'Hehir R.E., Gardner L.M., de Leon M.P. et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2009; 180: 936–47.
53. Nieminen K., Valovirta E., Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2010; 21: 174–84.
54. Yukselen A., Kendirli S.G., Yilmax M. et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2011; 157: 288–98.
55. Wang Z., Li Z.W., Chen H. et al. Effect of sublingual immunotherapy on level of cytokines in PBMCs of patients with allergic asthma. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2011; 31 (3): 376–8.
56. Bonvalet M., Moussu H., Wambre E. et al. Allergen-specific CD4+ T cell responses in peripheral blood do not predict the early onset of clinical efficacy during grass pollen sublingual immunotherapy (ClinicalTrials.gov NCT00619827). *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42: 1745–55.
57. Scadding G.W., Shamji M.H., Jacobson M.R. 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: 598–606.
58. Blumchen K., Ulbricht H., Staden U. et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin. Immunol.* 2011; 126: 83–91.
59. Urra J.M., Garcia Rodriguez R., Feo Brito F. et al. Oral desensitization to egg enables CD4+ FoxP3+ cells to expand in egg stimulated cells. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22: 71–3.
60. Itoh N., Itagaki Y., Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in schoolage children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol. Int.* 2010; 59: 43–51.
61. Jones S.M., Ponsz L., Roberts J.L. et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009; 124: 292–300.
62. Didier A., Worm M., Horak F. et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grasspollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass polleninduced rhinoconjunctivitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128: 559–66.
63. Durham S.R., Emminger W., Kapp A. et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2012; 129: 717–25.
64. Buchanan A.D., Green T.D., Jones S.M. et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 270-1.
65. Burks A.W., Jones S.M., Wood R.A. et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 233–43.
66. Criado Molina A., Guerra Pasadas F., Daza Munoz J.C. et al. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters. *Allergol. Immunopathol.* 2002; 30 (6): 319-30.
67. Patriarca G., Nucera E., Roncallo C. et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17 (3): 459-65.
68. Meglio P., Giampietro P.G., Gianni S., Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2008; 19: 412–9.
69. TePas E.C., Hoyte E.G., McIntire J.J., Umetsu D.T. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2004; 92 (1): 1-2.
70. 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): 512–8.
71. Frew A.J., Powell R.J., Corrigan C.J., Durham S.R. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006; 117: 319–25.
72. Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Янченко В.В. Связь клинической эффективности различных способов специфической алерговакцинации больных бронхиальной астмой с уровнем антител к аллергену домашней пыли. *Иммунология, алергология, инфектология.* 2001; 1: 69-78.
73. Gozalo F., Marthin S., Rico P. et al. Clinical efficacy and tolerance of two year *Lolium perenne* sublingual immunotherapy. *Allergol. Immunopathol.* 1997; 25 (5): 219–27.
74. Marcucci F., Sensi L., Frati F. et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy.* 2003; 58 (7): 657-62.
75. Marogna M., Tomassetti D., Bernasconi A. et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2008; 101 (2): 206–11.
76. Tonnel A.B., Scherpereel A., Douay B. et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: Evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2004; 59: 491–7.
77. Swamy R.S., 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: 215–24.
78. Van Overtvelt L., Baron-Bodo V., Horiot S. et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy.* 2011; 66: 1530–37.

79. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой алерговакцины при atopической бронхиальной астме. Иммунопатология, алергология, инфектология. 2013; 1: 26–40.
80. Выхристенко Л. Р. Сравнительная оценка эффективности, безопасности и экономических затрат высокодозовой и низкодозовой алергенспецифической иммунотерапии с фармакотерапией у пациентов с atopической бронхиальной астмой. Иммунопатология, алергология, инфектология. 2013; 3: 57–72.
81. Pérez O., Bracho G., Lastre M. et al. Novel adjuvant based on a proteoliposome-derived cochleate structure containing native lipopolysaccharide as a pathogen-associated molecular pattern. *Immunol. Cell. Biol.* 2004; 82: 603–10.
82. Rask C., Holmgren J., Fredriksson M. et al. Prolonged oral treatment with low doses of allergen conjugated to cholera toxin B subunit suppresses immunoglobulin E antibody responses in sensitized mice. *Clin. Exp. Allergy.* 2000; 30: 1024.
83. Allam J.P., Peng W.M., Appel T. et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 121 (2): 368–74.
84. Creticos S., Schroeder J.T., Hamilton R.G. et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1445–55.
85. Hiroi T., Takaiwa F. Peptide immunotherapy for allergic diseases using a rice-based edible vaccine. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2006; 6 (6): 455–60.
86. Takaiwa F. A rice-based edible vaccine expressing multiple T-cell epitopes to induce oral tolerance and inhibit allergy. *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* 2007; 27 (1): 129–39.
87. Park K.S., Park M.J., Cho M.L. et al. Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2009; 19: 581–9.
88. Postlethwaite A .E., Wong W.K., Clements P. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral type I collagen treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: I. oral type I collagen does not improve skin in all patients, but may improve skin in late-phase disease. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1810–1822.
89. Kraus T.A., Cheifetz A., Toy L. et al. Evidence for a genetic defect in oral tolerance induction in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2006; 12: 82–8.
90. Skyler J.S. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1150: 190–6.

Сведения об авторах:

Выхристенко Людмила Ростиславна
210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27
Витебский государственный медицинский университет
Тел.: (80212) 575-380; факс (80212) 372107. E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 11.10.2015 г.