

Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем к конкретным решениям

С.Ю. Петрова, В.М. Бержец, Н.С. Петрова, В.А. Хрулёва, О.Ю. Емельянова, С.В. Хлгатын, Е.А. Коренева

ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, г. Москва, Россия

Future prospect of allergens' medical forms. From abstract problems to concrete solutions

S.Yu. Petrova, V.M. Berzhets, N.S. Petrova, V.A. Hrulyova, O.Yu. Emelyanova, S.V. Hlgatyan, E.A. Koreneva

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Аннотация

В статье обсуждаются современные проблемы аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Проводится обзор литературы, включающий как лекарственные формы аллергенов, прошедшие клинические испытания и разрешённые к применению в медицинской практике, так и новейшие разработки в этой области, находящиеся в стадии клинических и доклинических исследований. Приводятся современные статистические данные, основанные на Мета-анализах и обобщающих интегральных анализах клинической эффективности подкожной и сублингвальной иммунотерапии.

Ключевые слова

Аллергены, аллергоиды, рекомбинантные аллергены, ДНК-вакцины, аллерген-специфическая иммунотерапия

В науке существует множество парадоксов, одним из которых следует считать и АСИТ. После успешно проведённой АСИТ происходит заметное изменение характера иммунного ответа организма у пациента с атопией на аллерген. Изменение Т-клеточного ответа характеризуется образованием Т_{reg}-клеток, индуцирующих IL10 и трансформирующего фактора роста β, что приводит к периферической Т-клеточной толерантности и способствует функциональной инактивации клеток при встрече с аллергеном [1]. Происходит модуляция функции В-клеток, вызывающее изменение синтеза IgE на IgG. Кро-

Summary

In this article we are discussing the actual problems of allergen-specific immunotherapy. Literature review includes both medical forms of allergens, passed clinical trials and allowed for use in medical practice, and the latest products in this area, which are in process of clinical trials. Current statistical data of subcutaneous and sublingual immunotherapy's clinical efficiency, based on Meta-analyses and on generalizing integral tests are given in the article.

Keywords

Allergens, allergoids, recombinant allergens, DNA-vaccines, allergen-specific immunotherapy

ме того, подавляется функция эозинофилов, базофилов, тучных клеток, что выражается повышением порога активации тучных клеток и базофилов и, следовательно, подавляется высвобождение гистамина, при взаимодействии аллергена с IgE, адсорбированном на поверхности этих клеток [2, 3], а также приостанавливается высвобождение провоспалительных цитокинов из тучных клеток за счёт действия IL10. Уменьшается продукция IL5 Th2 клетками [4].

Почему же этот метод лечения, открытый более чем 100 лет назад, при всей своей эффективности, не нашёл повсеместного применения?

Ответ на этот вопрос известен. Метод был не безопасен и вызвал множество системных и местных побочных эффектов, вплоть до анафилактического шока. Метод был длительным и требовал максимальной дисциплинированности от пациента и точности исполнения от врача. Метод бывает не эффективен при наличии у пациента множественной сенсibilизации.

Аллергены

Первые шаги АСИТ делала с водно-солевыми экстрактами (ВСЭ) аллергенов, которые до сих пор применяются в практической медицине [5]. Вторым шагом в совершенствовании АСИТ стали поиски более безопасных и в тоже время эффективных путей введения аллергена. Несмотря на разнообразие методов, для широкой клинической практики у пациентов кроме подкожный (ПКИТ) используют и сублингвальную (СЛИТ) иммунотерапию [6, 7, 8].

В 2011 году был также опубликован *интегральный анализ* контролируемых исследований, обобщающий анализы эффективности и безопасности АСИТ при лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы. Авторами использован методический подход, основанный на анализе 81 мета-анализов, включая и Кокрановские обзоры. В интегральном анализе клиническая эффективность ПКИТ по показателям уменьшения симптомов и снижения потребности в лекарствах при лечении аллергического ринита продемонстрирована в случае гиперчувствительности к аллергенам пыльцы трав, березы, амброзии, клещей домашней пыли, перхоти кошек. Выявлена экономическая эффективность ПКИТ. Эффективность СЛИТ показана при лечении аллергического ринита, но имеются различия в степени лечебного действия от умеренной до высокой. Что касается бронхиальной астмы, то СЛИТ, согласно данным вызывает достоверное угнетение ее симптомов и снижение потребности в лекарствах [9, 10, 11].

СЛИТ связана с экспозицией аллергена в сублингвальной слизистой, ранним повышением уровня антиген-специфического IgE, умеренным увеличением антиген-специфических IgG4, блокирующих активность IgE; повышением периферического Т-клеточного IL-10 и трансформирующего фактора роста β [8]. В тоже время не следует забывать, что добиться «чистоты» экспозиции аллергена в сублингвальной полости как в экспериментальных моделях на животных, так и в условиях клинических испытаний практически не возможно, поэтому скорее всего

явление иммунологической толерантности к аллергенам здесь связан и с пероральными механизмами, которые ещё не достаточно изучены.

Аллергены для СЛИТ представляют собой пероральные ВСЭ в каплевой или таблетированной форме. Главное отличие состоит в получаемой пациентом дозе аллергена, которая может превышать в десятки и сотни раз дозу при традиционном инъекционном введении. Аллергены для СЛИТ представленные на Российском рынке: «Сталораль»[®], SUBLIVAC[®] с глицерином (Голландия), «Севафарма» (Чехия), в виде водно-солевых экстрактов; «Оралейр» в таблетках (Франция) и аллерген D. Farinae – гранулы (Россия) – «Биомед» имени И.И. Мечникова (стадия клинических испытаний) [8, 12, 13].

Наряду с высокодозовой, существует низкодозовая иммунологическая толерантность. Клиническая эффективность низко дозой пероральной АСИТ доказана при астме и аллергических ринитах [14, 15]. Нельзя оставлять без внимания опыт белорусских коллег, которые с успехом применяют низкодозовые орально-пероральные алерговакцины, адсорбированные на микрористаллической целлюлозе. Препараты прошли клинические испытания, апробированы и зарегистрированы в Беларуси: АВ-1П (аллерген из домашней пыли, аллерген из пера подушки, аллерген из клеща D. Pteronyssinus, аллерген из библиотечной пыли); АВ-2П (аллерген из домашней пыли, аллерген из шерсти овцы, аллерген из шерсти кошки, аллерген из шерсти собаки). Оценка клинической эффективности этих алерговакцин через 6 мес после лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР) показала уменьшение симптомов заболеваний ($p < 0,05$ – при БА; АВ-1П ($p = 0,005$) и АВ-2П ($p = 0,008$) – при АР). Потребность в приёме интраназальных глюкокортикостероидов у больных АР после лечения АВ-1П снизилась на 83,3% ($p = 0,04$). Кожная сенсibilизация к двум и более аллергенам, входящим в состав алерговакцин, у больных АР уменьшилась ($p < 0,001$). Иммунотерапия оказывала иммуномодулирующее действие на уровни ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β и IgE в крови [14, 16].

Эволюция ВСЭ аллергенов для подкожного введения также претерпела изменения. Предпочтения в практической медицине отдают прежде всего формам стандартизированных аллергенов, которые максимально удобны в режиме дозирования, что не мало важно для точного выполнения рекомендаций пациентом и удобно для

практического использования. Это аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция – «Фосталь» и на суспензии алюминия гидроксида – «Алюсталь» (Франция). При подкожном введении данные формы лечебных аллергенов всасываются медленнее, чем водные экстракты, поэтому обеспечивают более продолжительный контакт с антигеном. Кратность применения таких препаратов снижается до 1 раза в неделю, а поддерживающих доз от 2 до 6 недель [17].

Ученые всего мира продолжали изыскивать новые более безопасные лекарственные формы аллергенов. Необходимо, чтобы аллерген после модификации обладал двумя основными свойствами: максимально сниженной аллергенностью и сохраненной иммуногенностью.

Аллергоиды

Термин «аллергоиды» используется для обозначения природных модифицированных аллергенов. Наиболее известные способы получения аллергоидов – полимеризации аллергенов формальдегидом и глутаральдегидом.

Механизм действия. Снижение аллергенности (блокада IgE связывающих эпитопов альдегидными группами) и одновременное усиление иммуногенности за счет увеличения молекулярной массы и устойчивости к влиянию денатурирующих агентов с чем связан также пролонгирующий эффект [18, 19]. Аллергоид, полученный полимеризацией с глутаральдегидом менее устойчив. Пролонгирующий эффект достигается адсорбцией продукта на частицах $Al(OH)_3$ [20]. Полимеризованные аллергены по сравнению с нативными экстрактами аллергенов пыльцы трав и домашнего пылевого клеща более интенсивно стимулируют увеличение циркулирующих Treg при АСИТ [21]. Получено множество данных о резком снижении аллергенности ВСА после их полимеризации [20, 22, 23].

Аллергоиды, присутствующие на Российском рынке

Препараты, произведенные путём полимеризации белков в экстрактах аллергенов глутаральдегидом и адсорбированные на гидроокиси алюминия. Это аллергоиды пролонгированного действия. «Пуретал -травы», «Пуретал -деревья», «Пуретал -берёза» и др. (Голландия). Препараты содержат различные комбинации пыльцевых аллергенов. Препараты, произведенные путём полимеризации белков в экстрактах аллергенов формальдегидом. Аллергоид из пыльцы амброзии, аллергоид из пыльцы овсяницы, алерго-

ид из пыльцы полыни, алергоид из пыльцы тимофеевки, микст-аллергоид пыльцевой ежи, овсяницы и тимофеевки, алергоид из домашней пыли - производитель НПО ФГУП «Микроген» г. Ставрополь (Россия) [23]. Альтернативным методом получения алергоидов является карбамилирование.

Механизм действия. Мономерный алергоид Блокада блокада IgE связывающих эпитопов (модификация ϵ -групп лизина) – снижение аллергенности, сохранение Т-клеточных эпитопов и, следовательно, иммуногенности. Низкая молекулярная масса. Возможности применения для СЛИТ. Препараты: «Лайс Грасс», «Лайс Дерматофагоидес» Lais® (Италия) [24].

В ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в течение ряда лет осуществлялись работы по направленной модуляции свойств антигенов и аллергенов, что позволило создать пыльцевые алерговакцины нового поколения. Так появились алерготропины – конъюгированные формы алергоида (модификация алергена формальдегидом) и иммуностимулятора полиоксидония. Механизм иммуностимулирующего действия полиэлектролитов (полиоксидония) состоит в усилении миграции Т- и В-клеток, клеточной кооперации и компенсации функции Т-клеток-помощников. Иммуногены и вакцины, построенные по этому принципу, действуют «в обход» IR-генов, обеспечивая тем самым сильный иммунитет даже у организмов, генетически слабо реагирующих на антиген. Данные причины приводят к резкому усилению иммуногенности алергоида [18, 25]. Был получен патент и разработано четыре препарата: алерготропин пыльцы берёзы – «Берпол», алерготропин пыльцы тимофеевки – «Тимпол», алерготропин пыльцы полыни – Полпол, алерготропин клещей домашней пыли *D. Pteronyssinus* – «Птерпол» и *D. Farinae* – «Фарпол» [18, 26].

Высокий терапевтический эффект АСИТ алерготропином Тимпол подтвержден данными двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования у пациентов с выраженными проявлениями поллиноза. Установлена достоверно более высокая терапевтическая эффективность однократного курса АСИТ ТИМПОЛом, по сравнению с placebo. Индекс суммарных симптомов снизился на 50%, показатель визуальной аналоговой шкалы на 55%, потребность в медикаментах снизилась в 5 раз, длительность клинических проявлений уменьшилась на 33% ($p=0,03$). После АСИТ ТИМПОЛом установлено достоверное снижение эозинофилии носового

секрета в сезон цветения тимофеевки, повышение уровня спец. IgG-АТ после АСИТ в 2,5 раза по сравнению с группой placebo ($p=0,001$) и в 1,9 раза по сравнению с исходными значениями [27]. К 2011 году успешные ограниченные клинические испытания прошли и два других препарата – «Берпол» и «Полпол» в том числе и исследования в сравнении с АСИТ ВСЭ данных аллергенов [28].

Появились новые публикации об исследованиях ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России новой формы *мономерного аллергоида, полученного методом сукцинилирования*. При этом молекулярная масса аллергоида также сохраняется низкой, что возможно в перспективе использовать для СЛИТ [29, 30, 31]. В настоящий момент проходят доклинические испытания несколько препаратов:

- Из экстракта клещей домашней пыли (D1) *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) получен методом сукцинилирования образец сD1 с 98,9% модификацией ϵ -групп лизина, который показал в эксперименте на животных высокую иммуногенность и сниженную аллергогенность. При иммунизации мышей сD1 уровни анти-Der p IgE были существенно ниже таковых при иммунизации D1. В то же время, специфический IgG1-ответ был сравним с ответом на D1, а уровень анти-Der p IgG2a был значительно выше при иммунизации сD1, как с адьювантом, так и без него, по сравнению с иммунизацией D1 [29].
- Из овальбумина (ОА) и иммуномодулятора (ИМ) — экзополисахарида (эПС), полученного из *Shigella sonnei* (*S. sonnei*) получен методом сукцинилирования образец сОА. В этом исследовании изучалась эффективность АСИТ данным аллергоидом на экспериментальной модели атопического дерматита (ЭМАТД) на мышах. Мыши с ЭМАТД были разделены на группы: в первой группе АСИТ проводили не модифицированным ОА, во второй - мономерным аллергоидом (сОА), в третьей - комплексом сОА и эПС. В ходе эксперимента отмечено преимущество АСИТ комплексом сОА и эПС по сравнению с не модифицированным ОА и сОА по динамике анти-ОА IgE, IgG1 IgG2a антител, по изменению интерлейкинового профиля с Th2-зависимого на Th1-зависимый, а также по улучшению гистологической картины аллергического воспаления в коже [30]. При этом ОА по сравнению с сОА оказался менее эффективным при АСИТ [31].

Рекомбинантные аллергены и гипоаллергенные вакцины

Поскольку именно специфичность ответа на причинно-значимый аллерген очень важна для диагностики и лечения аллергических заболеваний, то введение рекомбинантных технологий в производство аллергенов и ДНК-вакцин является наиболее перспективным направлением развития отрасли. Внедрению новейших молекулярно-биологических методов при АСИТ способствовали также поиски надежных методов стандартизации аллергенов [32, 33]. На сегодняшний день получено более 100 рекомбинантных аллергенов из пыльцы растений (злаковых, сорных трав, деревьев), клещей, насекомых, плесени, животных и пищевых продуктов. Основой создания рекомбинантных аллергенов и их гипоаллергенных производных является выявление наиболее значимых аллергенов и идентификация их основных В- и Т-клеточных эпитопов. В начале 2000-х годов были проведены первые контролируемые исследования АСИТ с помощью рекомбинантных аллергенов, обнаружена индукция данными аллергенами IgG антител. Использование рекомбинантных аллергенов для АСИТ также позволит избежать формирования сенсibilизации к другим компонентам, входящим в состав цельных аллергенов [34, 35, 36].

В России в ФГБУ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН разработана новая лекарственная форма рекомбинантного аллергена. С целью предотвращения связывания с IgE-антителами в данной работе рекомбинантные белки Der f 1 и Der f 2, являющиеся основными аллергенами клещей домашней пыли (КДП) *Dermatophagoides farinae*, капсулированы в наночастицы, полученные на основе биodeградируемых полимеров. Наночастицы размером 80-130 нм и зарядом +8 мВ формировали из производного хитозана с амфифильными свойствами - N-лаурил-N'-сукциноилхитозана (ЛСХ). При формировании частиц в их состав введены белки Der f 1 и Der f 2. Для более полного экранирования аллергенов частицы дополнительно покрывали оболочкой из альгиновой кислоты. С помощью сывороток больных с аллергией на КДП было показано, что при капсулировании белков в ЛСХ значительно снижается их реакция с IgE, а при капсулировании в конструкцию ЛСХ-альгиновая кислота предотвращает связывание IgE-антител полностью [37]. Однако, такая форма аллергена не влияет на фагоцитоз, переработку и презентацию аллергена макрофагами Т и В

клеткам, что в конечном итоге приводит к образованию аллерген-специфических IgG. Такие препараты могут быть в дальнейшем использованы для АСИТ в более высоких концентрациях, чем нативные аллергены, что приведет к сокращению срока лечения. Исследования данной формы аллергена ещё продолжается [38].

Создаются также рекомбинантные *гипоаллергенные производные аллергенов*. Основная идея состоит в конструировании рекомбинантного гипоаллергенного фрагмента белка, с уменьшенной способностью связываться с IgE. Эту уменьшенную или отсутствующую способность «гипоаллергенных» производных аллергена, индуцировать аллергическую реакцию в индивидууме получают удалением или разрушением IgE-связывающих эпитопов из указанных аллергенов, однако, с сохранением Т-клеточных эпитопов, присутствующих на указанных аллергенах. Это также может быть достигнуто, например, расщеплением этого аллергена на фрагменты с уменьшенной или отсутствующей IgE-связывающей способностью и слиянием некоторых или всех из указанных фрагментов вместе в таком порядке, который не соответствует порядку этих фрагментов в аллергене дикого типа. Эти рекомбинантные гипоаллергены охарактеризованы *in vitro*. Многие из них прошли этапы доклинических и даже клинических испытаний. Было установлено, что они вызывают при иммунизации аллерген-специфический IgG ответ, способный связывать природный аллерген [39].

Генетическую трансформацию аллергена в гипоаллергенный иммуноген можно проследить на примере аллергена Rhio1 (респираторный грибковый аллерген - *Rhizopus oryzae*). При исследовании было подтверждено, что его IgE реактивность зависела от двух пептидов – 44 и 31 Rhio1. Эти пептиды не представляли собой чисто линейные антигенные детерминанты, а были пространственно сгруппированы, что и обуславливало их оптимальную тропность к IgE. Определили 4 основных IgE эпитопа и провели их генетическую модификацию. Произведённый антиген, названный в работе «многократным мутантом» показал более чем в сто раз уменьшенную способность связывать IgE. Он сохранил антигенные детерминанты Т-лимфоцитов (Т-эпитопы) в не изменённом виде и вызывал повышение уровня блокирующих IgG [40].

Так проводятся работы по слиянию главных рекомбинантных аллергенов, по производству пептидов или полимеров главных аллергенов, химерических аллергенов, фрагментов или свёр-

нутых вариантов рекомбинантных аллергенов [39, 41].

Примером *рекомбинантной гибридной гиполергенной вакцины* является недавно созданная вакцина, представляющая собой Т-клеточные эпитопы, доменов Амброзии (*Amb a 1*) и полыни обыкновенной (*Art v 6*) в виде гибридной молекулы. Проведённые доклинические испытания выявили значительно сниженную или полностью отсутствующую способность связывать специфические IgE *in vitro* как у отдельных пептидов, так и целой гибридной молекулы. При этом у рекомбинантных пептидов сохранялся аллерген-специфический Т-клеточный ответ, выражающийся в пролиферации Т-клеток, сопоставимый с природными антигенами [42]. Однако, во многих научных публикациях отмечается, что при клинических испытаниях синтетических пептидов содержащих аллерген-конкретные Т-клеточные эпитопы выявили индукцию IgE независимого аллергического воспаления, указывающие на то, что эти пептиды несмотря на их способность вызывать толерантность *in vitro* могут стимулировать Т-клетки *in vivo* [43].

Рекомбинантные гипоаллергенные вакцины, основанные на В-клеточных эпитопах имеют свои преимущества в том, что не вызывают опосредованного IgE независимого аллергического воспаления, но способны индуцировать системные и местные анафилактические реакции. Научная мысль тут движется по двум направлениям: 1. генетическая модификация локусов, ответственных за связывание с IgE; 2. «упаковка» аллергена, делающую её недоступной для контакта с антителами, но узнаваемой для иммунной системы (макрофагов). Это - липосомы, различные бактериальные и вирусные иммунологические перевозчики, поли электролитные микрокапсулы и др [37, 44, 45]. Многие из разработанных вакцин, основанных на В-клеточных эпитопах проходят клинические испытания.

Интересна по своей структуре рекомбинантная основанная на В-клеточных эпитопах вакцина (ВМ32) для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергии на пыльцу. Эта вакцина содержит рекомбинантные, слитые, аллерген-производные белки, состоящие из не аллергенных пептидов В-клеточных эпитопов - 4 основных главных аллергенов пыльцы трав, и поверхностный белок гепатита В (гипоаллергенный иммунологический перевозчик). Было проведено рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое АСИТ исследование. В исследовании была доказана хорошая переноси-

мость данной вакцины. Кроме заметного клинического улучшения состояния пациентов, было достоверно установлено, что VM32 индуцирует весьма значительный аллерген-специфический IgG ответ ($P < 0,0001$), но не IgE- ответ [44].

ДНК-вакцины

Совершенно новейшие разработки, представляющие собой генно-инженерные конструкции, которые после введения *in vivo* в клетки организма обеспечивают выработку белков аллергенов или их гипоаллергенных производных и вызывают иммунные реакции. Введение ДНК-вакцин в организм называют генетической иммунизацией. На современном этапе проводятся только экспериментальные исследования на животных. В результате ДНК иммунизации формируется преимущественно Th1-ответ, который заключается в синтезе ИФН- γ и ИЛ-2. Изучение ДНК-вакцин при атопических состояниях проводят как для решения вопроса о возможности лечения уже сформировавшихся аллергических реакций, так и для профилактики сенсibilизации пациентов с атопией к новым аллергенам. Хотя иммуногенность этих вакцин во многих исследованиях низкая, что скорее всего связано с недостаточно совершенными технологиями их производства. В тоже время существует вероятность развития аутоиммунных реакций. Для вирусных векторов существует опасность интеграции чужеродной ДНК в геном клетки. Однако в экспериментах по генетической иммунизации грызунов введённая ДНК не обнаруживалась в препаратах хромосомной ДНК [46].

Хочется привести несколько конкретных примеров научных изысканий в применении ДНК вакцин для лечения IgE –обусловленных аллергических заболеваний.

- ДНК вакцина из пыльцы японского кедра, кодирующая «мажорные» аллергены CryJ1 или CryJ2 в конструкции с лизосомально-ассоциированным мембранным протеином (LAMP-1). Эта стратегия призвана переключать Th2-ответ на Th1. Исследование проводилось на мышах. В процессе эксперимента было доказано, что иммунизация ДНК вакциной CryJ- LAMP мышей производит высокие уровни ИФН- γ и анти-CryJ1 или анти-CryJ2 IgG2a антител и низкий уровень антител IgE, что предполагает Th1-ответ [47].

- Полилизин-модифицированная ДНК-вакцина на арахис (Arah2), представляющая собой плазмидную ДНК, кодирующую протеин арахиса pArah2 предварительно обработанную поли-L-лизином ((PLL). Данную ДНК-вакцину вводили мышам внутрикожно до и после сенсibilизации к аллергену арахиса Arah2. Вначале здоровых особей иммунизировали pArah2 или PLL pArah2. Затем сенсibilизировали аллергеном арахиса (Arah2). По результатам исследования выявлено снижение уровня нарастания IgG1 IgG2a и IgE в группе иммунизированных ранее PLLpArah2, чем в группе получавших иммунизацию только плазмидной ДНК-вакциной (pArah2). На следующем этапе изучения сенсibilизированных мышей лечили внутрикожными инъекциями pArah2 или PLLpArah2. Выявлено значительное снижение уровня специфических IgE к Arah2. При этом эффект был сильнее у мышей, проходивших лечение PLLpArah2. Было зарегистрировано увеличение числа CD207+ DCS (клетки Лангерганса), и клеток T reg у мышей, получавших подкожные инъекции с PLLpArah2. У изучаемых животных отмечено повышение уровней ИФН- γ и Ил-10 [48].

Итак, за столетний период применения АСИТ проделан длинный, но плодотворный научный путь по изучению, сравнительному анализу, усовершенствованию, стандартизации и внедрению в практику лекарственных форм аллергенов. Что же добились современные исследователи в своих научных изысканиях новых лекарственных форм для АСИТ кроме уже перечисленных ранее возможностей резко снижать системные реакции и повышать уровень иммуногенности? Давайте вспомним. Для успешной ПКИТ и СЛИТ ВСЭ аллергенов требовалось до 120 и более введений препарата и поддерживающие курсы АСИТ от 3 до 5 лет [5, 6, 7, 8]. Депонированные формы ВСЭ аллергенов позволяют добиваться результата за 15 инъекций препарата при этом поддерживающая терапия сохраняется до 3-5 лет [20, 22, 23]., аллерготропины- 15 инъекций и поддерживающие курсы зачастую не требуются [18]. Гипоаллергенные вакцины и ДНК-вакцины справляются с этой задачей в среднем за 3-5 инъекций [44, 47, 48]. Это несомненное преимущество позволяет победить ещё одну из самых не простых проблем АСИТ – длительность курсов терапии.

Литература

1. Фрейдлин И.С. Регуляторные клетки: происхождение и функции. Медицинская иммунология 2005; Т7, №4: 347-354.
2. Пичужкина О.В., Гушин И.С., Курбачева О.М. Реаранжировка иммунного ответа в результате проводимой АСИТ. Иммунология 2013; №1: 43-48.
3. Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy Asthma Immunology Res. 2011; Vol. 3(1): 11-20.
4. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2011; Vol 66: 725-732.
5. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М. Геотар-Медиа, 2009, 656 с.
6. Yuta A., Miyamoto Y., Ogiwara H., et al. Antigen specific sublingual immunotherapy for pediatric Japanese cedar pollinosis. Arerugi 2009; Vol. 58(2): 124-132.
7. Сублингвальная иммунотерапия. Меморандум Всемирной организации по аллергии (WAO). Астма. М. 2010; Т. 11, № 1: 5-57.
8. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Удовиченко Е. Н. и соавт. Место аллерген-специфической иммунотерапии в лечении атопии. Consilium medicum 2013; № 3: 55-61.
9. Calderon M.A., Casale Th.B., Togias A., et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to regulation and beyond. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; Vol. 127: 30-38.
10. Mincarini M., Rogkakou A., Balbi F., et al. Allergen Specific Immunotherapy in Asthma. J Allergy Ther. 2014; Vol 5: 190.
11. Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. Health technology assessment. 2013; Vol. 17, №27. DOI: 10.3310/hta17270.
12. Park KH., Son M., Choi SY., et al. In vitro evaluation of allergen potencies of commercial house dust mite sublingual immunotherapy reagents. Allergy Asthma Immunology Res. 2015; Vol. 7, №2: 124-129.
13. Бержец В.М., Коренева Е.А., Петрова Н.С., и соавт. Способ получения гранулированной лекарственной формы из аллергена клещей рода *dermatophagoides farinae*. Описание изобретения к патенту №2216353 от 16.10.2002 г, с. 1-4.
14. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Карпук И.Ю. и соавт. Новые методы диагностики и иммунотерапии аллергии. Аллергология и иммунология 2015; Т.16, № 4: 338.
15. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д. и соавт. Специфическая мукозальная алерговакцинация для создания высокодозовой и низкодозовой толерантности к аллергенам у больных с аллергическими заболеваниями. Аллергология и иммунология 2005; Т 6, №2: 130-133.
16. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. Клиническая оценка эффективности и безопасности пероральных низкодозовых алерговакцин при аллергическом рините. Аллергология и иммунология 2013; Т. 14, №4: 288-294.
17. Fernández-Távora L., Justicia JL., Moreno C., et al. Safety evaluation of rapid build-up schedules with IR-standardized allergen extracts for subcutaneous immunotherapy of allergic respiratory diseases. Expert Opin Drug Saf. 2011; Vol.10, №6: 947-955. doi: 10.1517/14740338.2011.603724.
18. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Аллерготропин для лечения поллинозов и способ лечения поллинозов. Описание изобретения к патенту №2205661 от 13.07.2001г, с. 1-5.
19. Игнатов А.А., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Современные основы стандартизации препаратов алергенов. Фармакокинетика и фармакодинамика 2015; №1: 16.
20. Lockey R.F. "ARIA": global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; Vol. 108: 497-499.
21. Urry Z.L., Richards D.F., Black C., et al. Depigmented-polymerised allergoids favour regulatory over effector T cells: enhancement by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. BMC Immunol. PabMed. 2014. doi: 10.1186/1471-2172-15-21.
22. Матвеева Л.П., Ермакова М.К. Экспертиза лечения поллиноза у детей алергоидами и алергенами. Проблемы экспертизы в медицине. 2006; №3: 42-44.
23. Боков Д.О., Смирнов В.В., Демина Н.Б. Производство и стандартизация пыльцевых алергенных экстрактов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; №9: 68-84.
24. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Шульженко А.Е. Опыт применения карбамиллированного мономерного алергоида *Lais*® для сублингвальной иммунотерапии пациентов с алергическим риноконъюнктивитом, вызванным пылью злаковых трав. Российский Аллергологический Журнал. 2013; № 6: 51 -54.
25. Кабанов В.А. От синтетических полиэлектролитов к полимер-субъединичным вакцинам. Высокомолекулярные соединения. Серия А. 2004; Т. 46, № 5: 759.
26. Хаитов Р.М., Мартынов А.И., Федосеева В.Н. и соавт. Аллерготропины для лечения аллергии, вызываемой клещами домашней пыли. Описание изобретения к патенту № 2548727 от 15.08.2013 г., с. 1-5.
27. Ильина Н.И., Некрасов А.В., Федосеева В.Н. и соавт. Аллерготропины - новые препараты для лечения аллергии. Медико-фармацевтический форум. Тезисы. 2004, М., с. 33.
28. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Федосеева В.Н., и др. Применение для специфической иммунотерапии конъюгированных алергополимерных вакцин (пыльцевых алерготропинов новой генерации). Терапевтический архив. 2002; №10: 37-40.
29. Ласкин А.А., Бабахин А.А., Андреев С.М., и соавт. Аллергенность и иммуногенность модифицированного экстракта из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*. Российский иммунологический журнал 2016; №2(19), Т.10: 193-195.
30. Бабахин А.А., Шершакова Н.Н., Ласкин А.А., и соавт. Аллерген-специфическая иммунотерапия экспериментального атопического дерматита мономерным алергоидом, адъювантированным экзополисахаридом из *shigella sonnei*. Российский иммунологический журнал 2015; Т.9 (18), №1: 121.
31. Шершакова Н.Н., Бабахин А.А., Башкатова Е.Н., и соавт. Аллергенспецифическая иммунотерапия при экспериментальном атопическом дерматите. Иммунология 2014; Т. 35, №3: 155.
32. Valenta R., Niespodziana K., Focke-Tejkl M., et al. Recombinant allergens: What does the future hold? J. Allergy Clin. Immunol. 2011; Vol. 127(4): 860-864.
33. Шлык-Кернер О. В. Основы генетической инженерии: лабораторный практикум. Ижевск. 2012, с. 7.
34. Павлов Е.Д., Сейлиева Н.А., Мухортых О.Ю., и соавт. Получение и оценка свойств рекомбинантного аналогового мажорного алергена пыльцы берёзы *Bet v1*. Российский алергологический журнал 2012; №3: 7-13.
35. Turkalj M., Banic I., Anzic SA. A review of clinical efficacy, safety, new developments and adherence to allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis caused by allergy to ragweed pollen (*Ambrosia artemisiifolia*). eCollection. 2017; Vol. 14(11): 247-257.
36. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., et al. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years' anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. Allergy 2011; Vol. 66, №6: 775-783. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x.

37. Каширина Е.И., Решетов П.Д., Алексеева Л.Г. и соавт. Капсулирование аллергенов клещей домашней пыли в наночастицы на основе хитозана и альгината. *Российские нанотехнологии* 2015; Т.10, №7-8: 94-100.
38. Kashirina E., Reshetov P, Alekseeva L, et al. Encapsulation of Allergens into Chitosan-Alginate Nanoparticles Prevents IgE Binding. *Jacobs Journal of Vaccines and Vaccination* 2015; Vol. 1, №3: 12.
39. Linhart B., Valenta R. Mechanisms underlying allergy vaccination with recombinant hypoallergenic allergen Derivatives. *Vaccine* 2012. 19; Vol. 30, №29: 4328-4335.
40. Sircar G., Jana K., Dasgupta A. et al. Epitope Mapping of Rho 1 and Generation of a Hypoallergenic Variant: A candidate molecule for fungal allergy vaccines. *J Biol. Chem.* 2016; Vol. 291, №34: 18016-18029.
41. Свищевская Е. В., Алексеева Л.Г. Гетерологичный пептидный мини антиген в составе полимерной частицы для создания противоаллергенной вакцины. Патент на изобретение №2480479 от 27.04. 2013г, с.1-3.
42. Sancho A.I., Wallner M., Hauser M. et al. T Cell Epitope-Containing Domains of Ragweed Amb a 1 and Mugwort Art v 6 Modulate Immunologic Responses in Humans and Mice. *PabMed.* 2017; Vol.12, №1. doi:10.1371/journal.pone.0169784.
43. Haselden B.M., Kay A.B., Larché M. Immunoglobulin E-independent major istocompatibility complex-restricted Tcell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J Exp Med.* 1999; Vol.189: 1885-1894.
44. Zieglmayer P., Focke-Tejkl M., Schmutz R., et al. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy. *EBioMedicine.* 2016; Vol. 11: 43-57. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.08.022
45. Мухамедова Н.Х. Лизосомы: теоретические и прикладные аспекты. Учебное пособие для магистров и клинических ординаторов медицинских вузов. Ташкент 2012, с. 3-6.
46. Чубукова О.В., Никоноров Ю.М. Перспектива применения ДНК-вакцин в профилактике хантавирусной инфекции. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2008; №2: 37-39.
47. Su Y., Connolly M., Marketon A. et al. CryJ-LAMP DNA Vaccines for Japanese Red Cedar Allergy Induce Robust Th1-Type Immune Responses in Murine Model. *J. Immunol. Res. PabMed.* 2016. doi: 10.1155/2016/4857869.
48. Zhu Z, Yu J, Niu Y, et al. Prophylactic and Therapeutic Effects of Polylysine-Modified Ara h 2 DNA Vaccine in a Mouse Model of Peanut Allergy. *Int. Arch Allergy Immunol.* 2017; Vol.171(3-4): 241-250. doi: 10.1159/000453264.

Сведения об авторах:

Петрова С.Ю. – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН.

Бержец В.М. – заведующая лабораторией по разработке аллергенов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, д.б.н., профессор.

Петрова Н.С. – ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, к.б.н.

Хрулёва В.А. – младший научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН.

Емельянова О.Ю. – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН.

Хлгатян С.В. – ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, д.б.н.

Коренева Е.А. – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, к.м.н.

Контактный телефон: 8-495-9175264, 89164633297

Адрес: г. Москва 105064 Малый Казённый переулоч дом 5а.

E-mail: laball.ru

Поступила 18.01.2018 г.