

УДК 616.211:616-07-08

Д.Д. ЗАБОЛОТНА¹, О.М. НАУМЕНКО², В.В. БОБИР², Л.О. ТУРОВА²

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНУ ІМУНОТЕРАПІЮ

¹Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин)

Алерген-специфічна імунотерапія використовується вже протягом останніх 100 років як метод десенсибілізації для лікування алергічних захворювань і є потенційно ефективним і пацієнт-орієнтованим підходом в імунологічній практиці. На сьогоднішній день основними задачами імунотерапії загалом є зменшення симптомів у пацієнта з алергією, скорочення або відмова від фармакотерапії, розвиток специфічної імунної толерантності та уникнення появи нових алергічних станів. Для досягнення поставлених цілей не менш важливими є діагностика лікування пацієнтів, що включає пошук точних біомаркерів, та застосування оптимальних ад'ювантів. У цьому огляді буде показано різні аспекти алерген-специфічної імунотерапії як методу лікування ряду алергічних захворювань, описано механізми дії, безпека та ефективність сучасної імунотерапії.

Історичні аспекти алерген-специфічної імунотерапії

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) (також відома як десенсибілізація, гіпосенсибілізація, специфічна імунотерапія) – метод лікування IgE-опосередкованих алергічних захворювань з введенням алергену пацієнту з поступовим подальшим збільшенням дози, доки не буде досягнуто

підтримуючої дози або у пацієнта не зникнуть симптоми – тобто задля розвитку імунологічної толерантності до даного алергену [1-3]. Методи АСІТ відомі ще з античних часів, коли проводились експерименти з високими дозами зміїної отрути для розвитку імунної відповіді проти токсинів, власне безпосередньо політичними лідерами тих часів [4]. Першими відомими спробами використання АСІТ в лікуванні алергічних реакцій в середньовіччі були спроби введення пилку рослин пацієнтам, щоб покращити їх імунну толерантність. Проте ці підходи на той час не були досить ефективними та безпечними.

Важливим етапом в історії АСІТ є розвиток вакцинації для захисту від натуральної віспи. Лікарі спостерігали, що деякі інфекції можуть лікуватися шляхом передачі матеріалу від хворого пацієнта до здорової людини. Даний метод, який отримав назву "вакцинація", був вдосконалений у XVIII столітті, коли була розроблена вакцина проти віспи. У 1796 р. британський лікар Едвард Дженнер використав коров'ячий вірус у якості вакцини проти захворювання натуральної віспи у людини [5]. У 1885 р. Луї Пастер винайшов вакцину проти сказу, яка врятувала життя багатьох людей, що отримали укуси від собак та інших тварин. Дмитро Іванович Івановський та Емільян Лео-

нович Дурель вивчали холерний вірус і розробили першу вакцину проти холери.

Ідея використання імунної системи для боротьби з раковими захворюваннями вперше була запропонована Рудольфом Вірховим у 1863 р. в його роботі "Die krankhaften Geschwülste" ("Злоякісні пухлини"). У 1891 р. Вільям Б. Коулі використовував живі бактерії, такі як *Streptococcus pyogenes*, для лікування хворих на рак. Його дослідження і статті дали початок концепції імунотерапії раку. Інтерес Іллі Мечникова до імунотерапії був зосереджений насамперед на пошуку шляхів посилення імунної відповіді організму на інфекційні захворювання. Він запропонував використовувати такі речовини, як молочнокислі бактерії (пробіотики), для стимуляції імунної системи та боротьби з інфекціями. У його роботі Mechnikov I.I. (1905) "Immunity in Infective Diseases" Cambridge University Press описана важливість фагоцитозу в захисті організму від інфекційних захворювань, і як цю концепцію можна застосувати для розробки імунотерапевтичних підходів. Вже у 1930-1940 рр. Людвіг Поліцер та Януш Маршак використовували молочнокислі бактерії для стимуляції імунної системи пацієнтів із злоякісними пухлинами. У ХХ сторіччі вчені проводили дослідження та спробували застосовувати сироватки, які містили алергени, для лікування алергічних захворювань. В медичну практику АСИТ впровадив Леонард Нун у 1911 р., але вона довгий час залишалась емпіричним методом лікування. Описова стаття про використання АСИТ була опублікована у 1911 р. австрійським лікарем імунологом Карлом Ландштайнером. Він розробив метод використання сироваток, які містили алергени, для лікування алергічних реакцій на бджолину отруту та інші алергени. Крім того, розробка антибіотиків, таких як пеніцилін, відкрила нові можливості для боротьби з інфекційними захворюваннями. У 1957 р. А. Ляпін і М. Шабалов відкрили інтерферони, які виявилися важливими для розвитку імунотерапії раку. Це дослідження було опубліковано у журналі Nature.

Одним з видатних досягнень стало відкриття антигенів, які є пухлино асоційованими [6]. В 1975 р. К. Мілштейн та Г. Кьєл-

лінг опублікували свою роботу зі створення моноклональних антитіл, що стали важливим інструментом для імунотерапії раку. Розробка технології моноклональних антитіл дала поштовх імунотерапії та боротьбі з різними захворюваннями, включаючи рак [7]. Ці антитіла використовуються для точного спрямованого впливу на клітини та біологічні процеси. Вже наприкінці ХХ сторіччя вчені почали досліджувати інгібітори точкових молекул, такі як CTLA-4 та PD-1/PD-L1, які дозволяють зменшити імунну відповідь організму пацієнта. Підходи в імунотерапії з початку ХХ століття, включаючи АСИТ, були розвинені як методи лікування алергічних реакцій на різні алергени, такі як пилок рослин, бджолина отрута тощо. Сучасна імунотерапія значно продовжила свій розвиток і здобула визнання завдяки використанню більш складних стратегій, таких як моноклональні антитіла, CAR-T клітини, імуномодулятори і інші імунологічні технології, що мають великий потенціал у лікуванні різних видів захворювання.

Методи лікування асіт

Для проведення АСИТ використовуються варіативні методи ін'єкцій. Підшкірна імунотерапія (SCIT) – це процес введення повторних доз конкретного відповідного алергену для лікування IgE-опосередкованого алергічного захворювання [8]. У SCIT використовуються немодифіковані екстракти алергенів. Дана терапія включає щотижневе підвищення дози шляхом підшкірних ін'єкцій, після чого вводяться підтримуючі дози з інтервалом у 4 або 8 тижнів. З використанням модифікованих алергенних екстрактів (таких як алергоїди) та/або ад'ювантів можливі менші накопичувальні дози [9]. З часом для забезпечення більшої безпеки були проведені дослідження інших методів введення, таких як пероральний та назальний топічний (через слизову оболонку носової порожнини). Однак пероральний метод був визнаний неефективним навіть при введенні великих доз алергену. З іншого боку, назальний топічний метод проявив клінічну ефективність, але спричиняв погану переносимість через назальні реакції після кожного введення

алергенного екстракту. Альтернативним методом АСИТ стала сублінгвальна імунотерапія (SLIT). SLIT – це метод лікування алергічних захворювань, який відноситься до фармакологічного шляху введення, коли речовини дифундують у кров через тканини під язиком, уникаючи початкового потрапляння до печінки з можливою біотрансформацією. Цей метод зручніший для деяких пацієнтів, оскільки його можна самостійно проводити вдома. У SLIT алерген дається або у формі розчинної таблетки, або у вигляді водного/рідкого екстракту [10], а інтервал часу між кожною підтримуючою дозою варіюється від одного продукту до іншого; як правило, перевага надається прийому один раз на добу [11]. SLIT може бути використаний для лікування різних видів алергій, включаючи алергію на пилок, гриби, кліщі домашнього пилу тощо. Дослідження показали, що SLIT може бути ефективним методом лікування алергій, і він часто має менше побічних реакцій порівняно з іншими методами імунотерапії [12]. Обидва види алерген-специфічної імунотерапії (SCIT і SLIT) є ефективними методами лікування: можуть полегшити симптоми алергії та зменшити потребу в ліках. Ці процедури вже в перший рік лікування можуть призвести до покращення стану людини: зменшення чхання, закладеності носа, свербіння та сльозотечі в очах. Але зазвичай проходить щонайменше два-три роки, перш ніж лікування досягне повного ефекту.

Механізми алерген-специфічної імунотерапії

АСИТ є методом, спрямованим на створення толерантності до алергенів у лікуванні алергічних захворювань, таких як алергічний риніт, астма, а також алергії на продукти харчування тощо. Мета АСИТ – стимулювати алерген-специфічні регуляторні Т-клітини (Treg) та їх пригнічувальні цитокіни, такі як IL-10, TGF- β , а також поверхневі молекули, такі як CTLA-4 і PD1. АСИТ зменшує алергічну запальну реакцію та, відповідно, симптоми алергії, зменшує важкість захворювання та потребу в фармакологічних препаратах, а також запобігає новим сенсibiliзаціям. Основною задачею АСИТ є індукція імунологічної толерантно-

сті до алергену. Це досягається шляхом поступового введення мінімальних доз алергену, що дозволяє імунній системі адаптуватися і зменшувати алергічну реакцію. АСИТ включає декілька механізмів, що сприяють зменшенню алергічної реакції та покращенню толерантності до алергенів. АСИТ сприяє створенню алерген-специфічних регуляторних Т-клітин (Treg), які мають здатність пригнічувати імунну відповідь. Treg-клітини виробляють пригнічувальні цитокіни, такі як IL-10 та TGF- β , зменшують запальні реакції. АСИТ може призвести до зменшення продукції IgE – антитіл, відповідальних за алергічну реакцію, та збільшення продукції IgG4 – антитіл, які сприяють толерантності. Результатом імунотерапії може бути обмеження активності мастоцитів, еозинофілів та базофілів – клітин, які грають ключову роль у розвитку алергічних реакцій і зменшують алергічні симптоми. АСИТ може вплинути на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що регулюють імунну відповідь, зокрема шляхи, пов'язані з Т-клітинами. АСИТ допомагає зменшити запальні процеси, що відбуваються при алергічних реакціях, і, таким чином, зменшує важкість симптомів, запобігає новим алергічним реакціям [13].

Епітеліальна активація при алергії та вивільнення хемокінів

Епітеліальна активація та вивільнення хемокінів (протизапальних білків, які привертають імунні клітини до місця запалення) грають ключову роль в алергічних реакціях. Перший контакт з алергеном спричиняє активацію епітеліальних клітин слизових оболонок дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту або шкіри, відіграють певну роль у розпізнаванні алергенів і відповіді на них. Ця активація може викликати каскад реакцій, включаючи вивільнення медіаторів запалення, які сприяють алергічній відповіді та алергічним симптомам. Після активації, епітеліальні клітини можуть вивільняти хемокіни, такі як CCL17 (TARC) і CCL22 (MDC). Ці хемокіни є важливими факторами для імунних клітин, зокрема Т-лімфоцитів та дендритних клітин. Залежно від специфіки алергену, цей процес може спричинити пригнічення або активацію

імунної реакції. У відповідь на алерген, Т-лімфоцити можуть активуватися, розмножуватися та спровокувати інші імунні клітини. Запальні процеси, що виникають при алергії, включають в себе розширення судин, проникнення імунних клітин в тканини та вивільнення запальних медіаторів, таких як гістамін. Це призводить до розвитку алергічних симптомів, таких як свербіж, нудота, кон'юнктивіт тощо. Отже, епітеліальна активація та вивільнення хемокінів є важливими подіями у виникненні алергічних реакцій і визначають характер імунної відповіді на алерген [14-17].

Роль дендритних клітин імунологічній толерантності

Під час алергічної реакції дендритні клітини (ДК) ініціюють алергічне запалення, при якому вони запускають імунну реакцію проти бактерій. Однак деякі ДК здатні пригнічувати активацію Т-клітин у певній ситуації. ДК складаються з таких основних підтипів: звичайні ДК (сDC1 і сDC2), ДК моноцитів і плазмоцитоїдні ДК. Кожен підтип виконує свою імунну регуляцію, включаючи перехресну презентацію антигену та активацію Th-клітин. Зокрема, толерогенні ДК диференціюються від незрілих ДК за відсутності запального середовища та за наявності інтерлейкіну (IL)-10, трансформуючого фактора росту (TGF)- β або специфічних стимуляторів, таких як ліпополісахарид, рапаміцин і дексаметазон [18, 19]. У разі периферичної толерантності, викликаній толерогенними ДК, вони відповідають за секрецію IL-10 і TGF- β , і ці протизапальні цитокіни пригнічують ефекторні Т-клітини та активують клітини Treg для досягнення імунної толерантності. Крім того, толерогенні ДК демонструють низьку експресію CD80, CD86 і MHC класу II на відміну від інших зрілих ДК. Коли толерогенні ДК представляють антиген Т-клітинам, Т-клітини не активуються, оскільки після взаємодії CD28 з CD80/86 не виникає ко-стимуляції [20,21]. Толерогенні дендритні клітини можуть пригнічувати імунну відповідь, зменшуючи активацію та розмноження лімфоцитів, а також інших клітин імунної системи. Цей механізм використовується, наприклад, для того, щоб запобігти реакції

імунної системи на власні клітини і тканини, або для створення імунологічної толерантності при лікуванні алергій, аутоімунних захворювань та пересадки органів.

Регуляторні Т-клітини і їх роль в імунологічній толерантності

Імунологічна толерантність – це відсутність імунної відповіді організму або його слабкої реакції на певний антиген, який зазвичай викликає імунну реакцію [22]. Роль Т-клітинної толерантності полягає в тому, що Т-клітини, які реагують на алергени, можуть бути пригнічені або деактивовані у периферичних тканинах, щоб запобігти надмірній імунній відповіді. Це може відбуватися через дію регуляторних Т-клітин (Tregs) або інших механізмів. Tregs є клітинами, які грають ключову роль у підтримці імунної толерантності. Контакт з алергенами може викликати продукцію антиген-специфічних антитіл IgG, які конкурують з антитілами IgE та можуть зменшити реакцію на алергени. Деякі алерген-специфічні Т-клітини можуть пройти процес апоптозу, що призводить до їхньої елімінації та пригнічення імунної відповіді. Tregs можуть виробляти протизапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-10 (IL-10) і трансформуючий фактор росту-бета (TGF- β). Ці цитокіни пригнічують активацію та проліферацію ефекторних Т-клітин та сприяють імносупресивному мікросередовищу. Tregs мають певний метаболічний контроль, включаючи високий рівень експресії ферменту аденозинтрифосфатази (АТРази) та залежність від оксидативної фосфорильації, а не гліколізу. Цей метаболічний профіль сприяє їх пригнічувальній функції. Цитотоксичний білок асоційований з лімфоцитами-супресорами (CTLA-4) є рецептором, що виражений на поверхні Tregs, який конкурує з молекулою CD28, ко-стимулюючою молекулою. Зв'язуючись з CD80/CD86 на APC, CTLA-4 пригнічує активацію Т-клітин. Tregs захоплюють інтерлейкін-2 (IL-2), фактор росту, який необхідний для проліферації ефекторних Т-клітин, - таким чином обмежують розмноження інших Т-клітин. Tregs мають значущий терапевтичний потенціал у різних медичних контекстах, включаючи аутоімунні захворювання,

відторгнення трансплантатів та імунотерапію раку. Розуміння механізмів, за якими вони пригнічують імунні відповіді, є важливим для розробки нових терапевтичних підходів, які б використовували їх імунорегулюючу потужність, одночасно зберігаючи здатність організму ефективно боротися з інфекціями та хворобами [23, 24].

Біомаркери в алерген-специфічній імунотерапії

Для визначення ефективності та безпеки АСИТ використовуються біомаркери, які можуть вказувати на зміни в імунній відповіді під час лікування та стан пацієнта протягом терапії. Визначення рівнів антитіл до конкретних алергенів може вказати на ступінь імунної відповіді на лікування. Зменшення продукції IgE або збільшення рівнів IgG4 до алергенів може свідчити про успіх АСИТ. Вимірювання рівнів цитокінів, таких як IL-10 та TGF- β , які пригнічують запальні відповіді, може служити біомаркерами толерантності. Зниження рівнів запальних цитокінів, таких як IL-4 та IL-5, також може бути ознакою успішної АСИТ. Зміни в популяціях Т-клітин, зокрема збільшення кількості регуляторних Т-клітин (Treg), можуть свідчити про позитивний ефект АСИТ. Оцінка змін у симптомах алергії, таких як свербіж, кашель, чхання та нудота, також є важливим біомаркерами ефективності АСИТ. До інших біомаркерів належать специфічна алергологічна діагностика, шкірні тести з atopічними алергенами (prickтест, patentест), визначення специфічних IgE - антитіл до алергенів з використанням *in vitro* методів [25].

Типи алергенів у сучасній АСИТ

Пептиди та модифіковані рекомбінантні алергени – це специфічні компоненти, які можуть бути використані в алерген-специфічній імунотерапії (АСИТ) для лікування алергій. Пептиди – це короткі фрагменти білків, які мають алергенні властивості. В АСИТ можуть використовуватися пептидні алергени, які є меншими та менш імуногенними, ніж цілі білки або алергени. Вони можуть бути специфічно розроблені для лікування конкретних алергій або алергенних компонентів. Модифіковані

рекомбінантні алергени – це алергени, які були створені в лабораторних умовах шляхом генетичної модифікації або рекомбінантної технології. Модифіковані рекомбінантні алергени можуть бути призначені для використання в АСИТ з метою зменшення імуногенності або алергенної активності, щоб знизити ризик алергічних реакцій під час лікування. Ці підходи дозволяють більш точно регулювати та індивідуалізувати АСИТ для конкретних пацієнтів та алергій. Вони можуть сприяти покращенню терапевтичних результатів та зменшенню ризику побічних ефектів [26]. Алергоїди – це алергени, хімічно модифіковані формальдегідом і глутаральдегідом. Алергоїди не мають конформаційних епітопів IgE, але містять лінійні епітопи Т-клітин, які є важливими характеристиками для ослаблення алергічних реакцій. Нещодавні клінічні дослідження продемонстрували ефективність алергоїдів у пацієнтів, що пов'язано з генетичними та епігенетичними механізмами перепрограмування [27]. Високі дози та повторні ін'єкції екстракту алергену можуть викликати несподівані побічні ефекти та смертність, а також анафілаксію. Таким чином, використання нуклеїнових кислот: ДНК і мРНК алергену є альтернативним підходом у лікуванні алергій [28].

Ад'ювантні речовини в АСИТ

Ад'ювантні речовини використовуються для підвищення ефективності та безпеки лікування АСИТ. На сьогоднішній день серед допоміжних речовин, у якості ад'ювантів під час АСИТ використовують гідроксид алюмінію, фосфат кальцію, мікрокристалічний тирозин (МСТ) і монофосфорилліпід А (MPL). Перші 3 ад'юванти є системами доставки з депо-ефектом, хоча вони також можуть мати імуномодулюючі властивості. Ці допоміжні речовини першого покоління все ще широко використовуються на практиці, особливо гідроксид алюмінію. Однак гідроксид алюмінію має певні обмеження у використанні, так як має генотоксичні властивості. МСТ є депо-композицією L-тироzinу; він посилює виділення IgG, не викликаючи значного збільшення IgE, піддається біологічному розкладанню та має добру місцеву та системну

переносимість. У свою чергу, MPL є імуностимулюючим засобом, який є єдиним ад'ювантом другого покоління, який зараз використовується при АСИТ. Крім того, в даний час вивчаються численні ад'юванти, включаючи імуностимулюючі послідовності (ISS), наночастинки (ліпосоми, вірусоподібні частинки та біорозкладані полімери) і похідні фосфатидилсерину. У моделі на мишах з алергічним запаленням бронхів через сенсibiliзацію до пилку оливи специфічний рівень IgE був значно вищим, ніж у сенсibiliзованих мишей, які отримували пилок оливи та гідроксид алюмінію. Однак специфічні рівні IgE були значно знижені, а бронхіальна гіперреактивність значно покращилася у сенсibiliзованих мишей, які отримували пилок оливи та бактеріальні похідні (MPL або ISS) [29].

Терапевтична безпека та ефективність АСИТ

На сьогоднішній день у підходах до АСИТ, як і в будь-якій терапії, є співвідношення ціна-якість. Тому проведення всіх етапів доклінічних та клінічних досліджень мають вирішальну роль. Сучасні дослідження включають практичні рекомендації та підтверджують, що АСИТ є безпечним методом лікування алергій [30]. АСИТ зазвичай проводиться в лікарнях або клініках під наглядом кваліфікованих медичних працівників, що дозволяє швидко реагувати на будь-які побічні реакції. Пацієнти після введення алергену можуть залишатися під спостереженням на певний час для моніторингу.

У клінічних випробуваннях проаналізовано побічні ефекти та безпека АСИТ [31]. До основних побічних ефектів АСИТ відносяться реакції у місці введення (почервоіння, свербіж, набряк) та загальні системні реакції, такі як кропив'янка, свербіж, нудота, ангіоневротичний набряк або анафілаксія. Однак серйозні системні реакції є дуже рідкісними.

Крім того, у сучасних підходах до АСИТ включено персоналізовані методи лікування алергій у пацієнтів [32]. Імуноterapia індивідуалізується для кожного пацієнта таким чином: лікар враховує алергени, на які пацієнт реагує, і визначає оптимальну

дозу та тривалість лікування; перед початком АСИТ пацієнт повинен отримати інформацію про процедуру, її можливі ризики та користь, і надати інформовану згоду на лікування. Важливо, щоб АСИТ проводилася відповідно до медичних протоколів та під наглядом відповідного лікаря алерголога чи імунолога. При виникненні побічних реакцій при проведенні АСИТ, необхідне негайне втручання медичного персоналу. Загалом, АСИТ є визнаним методом лікування алергій і вважається безпечним. Проте, як будь-який терапевтичний підхід, має певні ризики та побічні ефекти. Важливо розуміти, що безпека АСИТ залежить від дотримання медичних протоколів та індивідуальних особливостей пацієнта.

АСИТ в значній мірі зменшує симптоми та покращує якість життя пацієнтів з алергією [33]. Дослідження також підтверджують ефективність АСИТ у дітей з алергією: значно зменшуються симптоми алергічного риніту та астми [34]. АСИТ досліджується у лікуванні алергій на продукти харчування: арахіс, молоко тощо, з досягненням імунологічної толерантності до алергенів після тривалої АСИТ [35]. Крім того, випробування показали, що АСИТ може бути ефективним методом лікування алергічного дерматиту [36]. АСИТ зменшує симптоми алергії, такі як свербіж, кашель, нудота, слезотеча, кон'юнктивіт та інші. Пацієнти, які проходять АСИТ, можуть помітити значне полегшення симптомів після завершення лікування. Після проведення АСИТ деякі пацієнти можуть розвивати імунологічну толерантність до алергену, що означає, що їхні реакції на цей алерген стають менш вираженими або навіть відсутніми. Ефект АСИТ може тривати після закінчення курсу лікування і тривати кілька років, забезпечуючи тривалий період полегшення від алергій. Багато досліджень підтверджують ефективність АСИТ у лікуванні алергічних реакцій [37]. Проте ефективність може варіюватися в залежності від типу алергену та індивідуальних особливостей пацієнта. Перед початком АСИТ пацієнти повинні обговорити можливість лікування з лікарем і отримати індивідуалізований план лікування. Призначення і проведення АСИТ повинен здійснювати лікар з відповідним досві-

дом і під контролем, оскільки це може викликати побічні реакції у деяких пацієнтів.

Висновок

Алерген-специфічна імунотерапія є визнаним методом лікування алергій. Ефективність та безпека цього методу доведена в численних клінічних випробуваннях. Дослідники продовжують працювати над покращенням цього методу та розширенням його застосування для лікування різних видів алергій. Сучасні дослідження розкривають докладніше механізми дії АСІТ, зокрема вплив на регуляцію імунної відповіді, рівень алерген-специфічних антитіл і вироблення цитокінів. Сучасні методи АСІТ можуть використовувати різні форми алергенів, такі як алер-

генні екстракти, рекомбінантні алергени або пептиди. Сучасні методи дозування АСІТ можуть бути стандартними (за схемою) або індивідуальними, залежно від потреб пацієнта. Значно поліпшилися знання про побічні ефекти і безпеку АСІТ. Незважаючи на це, АСІТ все ще може включати побічні реакції, тому проведення лікування повинно відбуватися під наглядом кваліфікованого лікаря. Деякі пацієнти відчують значне полегшення від симптомів алергії після завершення курсу АСІТ, але ефективність може варіюватися в залежності від типу алергії та інших факторів. АСІТ залишається важливим інструментом в лікуванні алергічних захворювань, особливо при важких випадках, коли інші методи лікування не ефективні.

Література

1. Ring J. Allergy in Practice. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2005.
2. Larché M, Cezmi A, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct;6(10):761-71. doi: 10.1038/nri1934.
3. de Weck AL, Ring J. CIA, Collegium Internationale Allergologicum: History and Aims of a Special International Community Devoted to Allergy Research, 1954-1996, 2nd ed. Munich: Urban Vogel, 2006.
4. Schadewaldt H. Geschichte der Allergie, Band 1-4. 1st ed. Muenchen-Deisenhofen: Dustri-Verlag, 1979, 1983.
5. Stefan Riedel. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2005 Jan;18(1):21-25. doi: 10.1080/08998280.2005.11928028.
6. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, Angelo SL, Guimarães F, Burt BM, et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Front Immunol.* 2017;8:829. doi: 10.3389/fimmu.2017.00829.
7. Zhang C. Hybridoma technology for the generation of monoclonal antibodies. *Methods Mol Biol.* 2012; 901:117-35. doi: 10.1007/978-1-61779-931-0_7.
8. Bousquet J, Lockey R, Malling H. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):558-62. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.
9. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):358-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
10. Creticos P, Esch R, Couroux P, Gentile D, D'Angelo P, Whitlow B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of standardized ragweed sublingual-liquid immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):751-8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.041.
11. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy: history and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.001.
12. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2005 Jan;60(1):4-12. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00699.x.
13. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):18-27; quiz 28-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.030.
14. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin Exp Allergy.* 2000 Jun;30 Suppl 1:37-41. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00095.x.
15. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med.* 2012 May 4;18(5):684-92. doi: 10.1038/nm.2737.
16. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec;10(12):838-48. doi: 10.1038/nri2870.

17. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2018 Jul;18(7):454-466. doi: 10.1038/s41577-018-0006-6.
18. Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol.* 2010 Aug;11(8):647-55. doi: 10.1038/ni.1894.
19. Suuring M, Moreau A. Regulatory macrophages and tolerogenic dendritic cells in myeloid regulatory cell-based therapies. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 26;22(15):7970. doi: 10.3390/ijms22157970.
20. Castenmiller C, Keumatio-Doungsop BC, van Ree R, de Jong EC, van Kooyk Y. Tolerogenic immunotherapy: targeting DC surface receptors to induce antigen-specific tolerance. *Front Immunol.* 2021 Feb 19;12:643240. doi: 10.3389/fimmu.2021.643240.
21. Wakkach A, Fournier N, Brun V, Breittmayer JP, Cottrez F, Groux H. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. *Immunity.* 2003 May;18(5):605-17. doi: 10.1016/s1074-7613(03)00113-4.
22. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol.* 2001 Aug;2(8):725-31. doi: 10.1038/90667.
23. Medawar PB. Immunological tolerance. *Nature.* 1961 Jan 7;189:14-7. doi: 10.1038/189014a0.
24. Soyer U, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, Akdis CA. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy.* 2013 Feb;68(2):161-70. doi: 10.1111/all.12085.
25. Taams LS, Palmer DB, Akbar AN, Robinson DS, Brown Z, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation. *Immunology.* 2006 May;118(1):1-9. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02348.x.
26. Larché M. Regulatory T Cells in Allergy and Asthma. *Chest.* 2007 Sep;132(3):1007-14. doi: 10.1378/chest.06-2434.
27. Huang HJ, Curin M, Banerjee S, Chen KW, Garmatiuk T, Resch-Marat Y, et al. A hypoallergenic peptide mix containing T cell epitopes of the clinically relevant house dust mite allergens. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2461-2478. doi: 10.1111/all.13956.
28. Benito-Villalvilla C, Pérez-Diego M, Angelina A, Kisand K, Rebana A, Subiza JL, et al. Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;149(1):212-222.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.012.
29. Scheibelhofer S, Thalhamer J, Weiss R. DNA and mRNA vaccination against allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Nov;29(7):679-688. doi: 10.1111/pai.12964.
30. Zubeldia JM, Ferrer M, Dávila I, Justicia JL. Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy: Modulating and Enhancing the Immune Response. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):103-111. doi: 10.18176/jiaci.0349.
31. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
32. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):319-25. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.014.
33. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):358-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
34. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017 Nov;72(11):1597-1631. doi: 10.1111/all.13201.
35. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;2007(1):CD001936. doi: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.
36. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1622-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.009.
37. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):336-49. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
38. Radulovic S, Wilson D, Calderon M. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy.* 2011 Jun;66(6):740-52. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02583.x.

Надійшла до редакції 12.09.2023

© Д.Д. Заболотна, О.М. Науменко, В.В. Бобир, Л.О. Турова, 2023

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНУ ІМУНОТЕРАПІЮ

¹Заболотна ДД, ²Науменко ОМ, ²Бобир ВВ, ²Турова ЛО

¹Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

А н о т а ц і я

Даний огляд присвячено теоретичним аспектам АСІТ, зокрема механізмам дії, сучасним методам використання алергенів та їх дозування, безпеці та ефективності підходів у лікуванні алергій. Сучасний погляд на алерген-специфічну імунотерапію відображає поступовий розвиток та вдосконалення цього методу лікування алергічних захворювань, приділяючи увагу індивідуальним підходам та безпеці пацієнтів. Загалом імунотерапія продовжує розвиватися, і вчені продовжують досліджувати нові методи та підходи для підвищення її ефективності та застосування в лікуванні різних захворювань.

Ключові слова: алерген-специфічна імунотерапія, алергени, регуляторні Т-клітини, імунологічна толерантність, біомаркери.

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY: CURRENT PERSPECTIVE

¹Zabolotna DD, ²Naumenko OM, ²Bobyryy VV, ²Turova LO

¹State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of otolaryngology
of National academy of medical sciences of Ukraine»; Email: dianazab@ukr.net

²Department of Otorhinolaryngology of the Bogomolets National Medical University

Abstract

This review is based on the ACIT theoretical aspects. The mechanisms of action, current approaches of using allergens and their dosage, safety and effectiveness of allergy treatment are described here. The ACIT current perspective indicates the gradual development and improvement of this method, due to the patient individual approaches and safety. In general, immunotherapy continues to evolve, and scientists continue to explore new methods and approaches to improve its effectiveness and use in the treatment of various diseases.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, allergens, regulatory T-cells, immunological tolerance, biomarkers.