

УДК 632.938+615.37-039.71+57.083.32

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

© Александра Юрьевна Пырх, Анна Николаевна Косова,
Анна Валентиновна Васильева, Алефтина Алексеевна Кравцова,
Лев Дмитриевич Балашов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактное лицо: Александра Юрьевна Пырх — старший лаборант, аспирант кафедры патологической физиологии. E-mail: apyrkh@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4761-5067>

Для цитирования: Пырх А.Ю., Косова А.Н., Васильева А.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Механизм развития иммунной толерантности при проведении аллерген-специфической иммунотерапии. *Forcipe*. 2025;8(1):43–46.

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 20.03.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является патогенетическим подходом к лечению аллергических заболеваний. АСИТ используется в качестве десенсибилизирующей терапии. Индукция периферической толерантности Т-клеток и стимулирование образования регуляторных Т-клеток являются ключевыми механизмами АСИТ. Механизмы подавления различных провоспалительных клеток, таких как эозинофилы, тучные клетки и базофилы, и развитие толерантности к аллергенам также напрямую или косвенно опосредовано регуляторными Т-клетками. Изучение молекулярных основ имеет решающее значение для понимания регуляции иммунных реакций и их возможных терапевтических целей при аллергических заболеваниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллерген-специфическая иммунотерапия, АСИТ, механизм аллерген-специфической иммунотерапии, иммунная толерантность

THE MECHANISM OF DEVELOPMENT OF IMMUNE TOLERANCE DURING ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

© Alexandra Yu. Pyrkh, Anna N. Kosova, Anna V. Vasilieva,
Aleftina A. Kravtsova, Lev D. Balashov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Alexandra Yu. Pyrkh — laboratory, assistant of the Department of Pathological Physiology. E-mail: apyrkh@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4761-5067>

For citation: Pyrkh AYU, Kosova AN, Vasilieva AV, Kravtsova AA, Balashov LD. The mechanism of development of immune tolerance during allergen-specific immunotherapy. *Forcipe*. 2025;8(1):43–46.

Received: 03.02.2025

Revised: 20.03.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is a pathogenetic approach to the treatment of allergic diseases. ASIT is used as a desensitizing therapy. Induction of peripheral T-cell tolerance and stimulation of the formation of regulatory T-cells are the key mechanisms of ASIT. The mechanisms of suppression of various proinflammatory cells, such as eosinophils,

mast cells and basophils, and the development of tolerance to allergens are also directly or indirectly mediated by regulatory T-cells. Studying the molecular basis is crucial for understanding the regulation of immune responses and their possible therapeutic targets in allergic diseases.

KEYWORDS: allergen-specific immunotherapy, ASIT, mechanism of allergen-specific immunotherapy, immune tolerance

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система представляет собой сложный механизм, способный защищать человека от большинства патогенов, сохраняя при этом состояние толерантности к собственным и безопасным чужеродным антигенам. Аллергия является одним из заболеваний, связанных с нарушением иммунной толерантности, которое возникает вследствие гиперреактивности иммунной системы. В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), заключающаяся в длительном регулярном применении повторных высоких доз экстракта лечебного аллергена способом, отличающимся от его естественной экспозиции, остается единственным патогенетическим подходом в терапии аллергических заболеваний [1, 2].

Проведение АСИТ позволяет уменьшить потребность пациента в симптоматических противоаллергических препаратах, предупредить переход аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА), расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность у пациента.

Целью данного обзора является рассмотрение механизма АСИТ в развитии иммунной толерантности при аллергических заболеваниях.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

В настоящее время развитие иммунной толерантности — основная цель профилактики и лечения аллергических заболеваний. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переключению иммунного ответа с Th2 на Th1 и тормозит как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа. Таким образом, целью АСИТ является индукция периферической толерантности Т-клеток, модуляция порогов для активации тучных клеток и базофилов и снижение IgE-опосредованного высвобождения гистамина.

Периферическая толерантность характеризуется генерацией регуляторных Т-клеток,

которые способны продуцировать противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF- β . В контроле аллергического воспаления задействовано множество механизмов. Регуляторные Т-клетки не только снижают иммунные реакции Th2, но и воздействуют на другие типы клеток, такие как тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Регуляторные Т-клетки способны индуцировать продукцию IgG4 и IgA [3–6], а также напрямую ингибировать дегрануляцию тучных клеток [3].

Существует два основных типа регуляторных Т-клеток, выполняющих различные функции: естественные, выходящие из тимуса Т-клетки (FOXP3+CD4+CD25+), и индуцируемые (адаптивные) регуляторные Т-клетки, образующиеся на периферии из наивных Т-клеток (CD4+) при взаимодействии с антигенами, секретирующие IL-10 (Tr1) и TFP β (Th3). Оба типа регуляторных Т-клеток могут быть индуцированы АСИТ.

Несколько исследований продемонстрировали, что клетки Tr1 присутствуют в большем количестве у здоровых людей с целью предотвращения нежелательного иммунного ответа на непатогенные антигены окружающей среды [7–10]. Три типа Т-клеток (Th1, Th2 и Tr1), распознающие одни и те же эпитопы Т-клеток, сосуществуют как у здоровых людей, так и у людей с атопией в разных пропорциях. Люди с большим количеством Th2-клеток склонны к развитию аллергических реакций, тогда как преобладание Tr1 является защитным в этом отношении [8].

Высокодозное воздействие аллергенов и индукция толерантности были хорошо изучены. Повторное воздействие аллергенов приводит к снижению кожных реакций поздней фазы, связанных с Т-клетками, и нарушению способности Т-клеток пролиферировать и вырабатывать цитокины Th1 и Th2. Эта реакция сохраняется до тех пор, пока продолжается воздействие высоких доз аллергена. Проплиферация специфических Т-клеток, которая подавляется во время воздействия аллергенов, восстанавливается в течение нескольких месяцев после окончания воздействия аллергена. Это явление объясняется переключением специфических для аллергена

Th1 и Th2 клеток в сторону IL-10-секретирующих Tr1 клеток.

Воздействие высоких доз аллергенов также показало увеличение IgG4 и IL-10-продуцирующих клеток Tr1 [11]. Это приводит к снижению активности молекул МНС-II на АПК и ингибирует широкий спектр провоспалительных цитокинов [12]. IL-10 снижает выработку IL-5 Th0 и Th2 и снижает активность эозинофилов [13]. Таким образом, сниженные уровни эозинофильного катионного белка также отмечаются при проведении АСИТ [14–17].

TGF- β , полученный Treg-клетками, играет важную роль в развитии толерантности к аллергенам. Этот цитокин не только ингибирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток, но также снижает образование иммуноглобулинов, за исключением секреторного IgA [18–20]. АСИТ увеличивает выработку TGF- β и, соответственно, способствует выделению секреторного IgA [9].

IgG4 — это противовоспалительный изотип, защищающий от развития аллергической реакции. Считается, что IgG4 захватывает аллерген до связывания его с IgE и предотвращает активацию тучных клеток и базофилов [21]. Проведение АСИТ способствует выработке IgG4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АСИТ — единственный метод патогенетической терапии аллергических заболеваний, который воздействует непосредственно на механизм развития болезни, вызывает толерантность к аллергену и снижает выраженность симптомов аллергии. В процессе АСИТ происходит смена иммунного ответа с проаллергического на противоаллергический, что все же не приводит к полному излечению. Успешным результатом проведения АСИТ можно считать избавление от клинических проявлений аллергии и переход в латентную сенсibilизацию с сохранением индивидуальной предрасположенности к развитию аллергической реакции.

Многочисленные исследования, посвященные АСИТ, приблизили нас к пониманию процессов, характеризующих аллергическое воспаление и развитие иммунной толерантности, но до конца механизм действия АСИТ остается неясным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Larche M., Akdis C.A., Valenta R. Immunological mechanisms of allergenspecific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):761–71.
2. Akdis M., Akdis C.A. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):645–60.
3. Gri G. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29(5):771–81.
4. Kearley J. et al. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J Exp Med.* 2005;202(11):1539–47.
5. Kearley J., Robinson D.S., Lloyd C.M. CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):617–24 e6.
6. Meiler F. et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008;63(11):1455–63.
7. Akdis C.A. et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998;102(1):98–106.
8. Akdis M. et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567–75.
9. Jutel M. et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205–14.

10. Meiler F. et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008;205(12):2887–98.
11. Platts-Mills T. et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.* 2001;357(9258):752–6.
12. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):735–46, quiz 747–8.
13. Schandene L. et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol.* 1994;152(9):4368–74.
14. Rak S., Hakanson L., Venge P. Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(5):706–13.
15. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В. и др. Аллергия у детей. От теории — к практике. М.; 2011.
16. Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Михайлова К.А. Эозинофильный нейротоксин и его клиническая значимость в педиатрии. Медицина: теория и практика. 2024;9(2):51–57. DOI: 10.56871/MTP.2024.98.71.006.
17. Трапезникова А.Ю., Васильева А.Г. Особенности гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока, в педиатрической практике (обзор литературы). *Children's Medicine of the North-West.* 2023;11(4):57–64. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.55.28.006.
18. Нестеренко З.В., Иванина Е.Ю. Патогенетический вектор нейровоспаления, психосоматический концепт при бронхиальной астме у детей: перспективы диагностики и терапии. *Педиатр.* 2024;15(5):57–69. DOI: 10.17816/PED15557-69.
19. Leberman D.A., Edmiston J.S. The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1297–304.
20. Borsutzky S. et al. TGF-beta receptor signaling is critical for mucosal IgA responses. *J Immunol.* 2004;173(5):3305–9.
21. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):18–27, quiz 28–9.
6. Meiler F. et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008;63(11):1455–63.
7. Akdis C.A. et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998;102(1):98–106.
8. Akdis M. et al: Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567–75.
9. Jutel M. et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205–14.
10. Meiler F. et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008;205(12):2887–98.
11. Platts-Mills T. et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.* 2001;357(9258):752–6.
12. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):735–46, quiz 747–8.
13. Schandene L. et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol.* 1994;152(9):4368–74.
14. Rak S., Hakanson L., Venge P. Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(5):706–13.
15. Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Altunin V.V. i dr. Allergy in children. From theory to practice. Moscow, 2011. (In Russian).
16. Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E., Mikhailova K.A. Eosinophilic neurotoxin and its clinical significance in pediatrics. *Medicine: Theory and Practice.* 2024;9(2):51–57. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.98.71.006.
17. Trapeznikova A.Yu., Vasilyeva A.G. Features of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein in pediatric practice (literature review). *Children's Medicine of the North-West.* 2023;11(4):57–64. (In Russian). DOI: 10.56871/CmN-W.2023.55.28.006.
18. Nesterenko Z.V., Ivanina E.Yu. Pathogenetic vector of neuroinflammation, psychosomatic concept in bronchial asthma in children: prospects for diagnosis and therapy. *Pediatr.* 2024;15(5):57–69. (In Russian). DOI: 10.17816/PED15557-69.
19. Leberman D.A., Edmiston J.S. The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1297–304.
20. Borsutzky S. et al. TGF-beta receptor signaling is critical for mucosal IgA responses. *J Immunol.* 2004;173(5):3305–9.
21. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):18–27, quiz 28–9.

REFERENCES

1. Larche M., Akdis C.A., Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):761–71.
2. Akdis M., Akdis C.A. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):645–60.
3. Gri G. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29(5):771–81.
4. Kearley J. et al. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J Exp Med.* 2005;202(11):1539–47.
5. Kearley J., Robinson D.S., Lloyd C.M. CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):617–24 e6.