

смертью одного из сыновей от рака и самоубийством второго сына. В 1972 году во время совещания у Кендалла случился сердечный приступ, и спустя три дня он скончался от инфаркта миокарда.

Кендалл был удостоен премии Джона Скотта г. Филадельфии (1921), медали Чарльза Фредерика Чендлера Колумбийского университета (1925), премии Ласкера Американской ассоциации здравоохранения (1949), премии Пассано по медицине Фонда Пассано (1950) и медали Кобера Ассоциации американских врачей (1952). Ему были присуждены почетные степени Йельского университета, университета Цинциннати, Колумбийского университета и других научных учреждений. Он был членом Американского общества физиологов, Ассоциации американских врачей, Американского химического общества, Американского общества экспериментальной патологии, Американской ассоциации содействия развитию науки, Национальной академии наук, Американского философского

общества, Американского биохимического общества и Гарвеевского общества.

В дальнейшем синтез новых стероидов продолжался, а основные усилия были направлены на поиск препаратов с более выраженным избирательным действием и меньшей частотой побочных эффектов, чем у гидрокортизона. В 1955 году Герцогом и его коллегами были синтезированы преднизон и преднизолон.

В настоящее время глюкокортикоиды являются одними из самых используемых и высокоэффективных противовоспалительных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капустин К.М., Макарова Л.Г., Тундалева В.С., Краснова С.А. Гормоны-убийцы. – М.: АСТ, 2007. – 368 с.
2. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1994. – 384 с.

Информация подготовлена
заместителем главного редактора,
канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 2)

Ю.С. Смолкин, Е.А. Грищенко

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ИПК ФМБА

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Modern ideas about the formation of oral tolerance

Y.S. Smolkin, E.A. Grishchenko

Healthy individuals are constantly being exposed to nonself proteins yet do not elicit pathogenic responses, whereas those with allergies do. At the heart of these differences is the formation of tolerance. For patients with food allergy is most important oral tolerance.

Oral tolerance can be defined as the antigen-specific suppression of cellular and/or humoral immune responses following preceding oral exposure to the antigen. Tolerance can develop naturally or be acquired through therapeutic intervention (AIT). Why allergies naturally resolve in some individuals but not others is unclear. This paper discusses the main factors and mechanisms involved in the formation of oral tol-

erance, in the breaking on the development of food allergies.

КИШЕЧНАЯ ФЛОРА

Кишечная микробиота человека численно превосходит клетки хозяина примерно в 10 раз и, что наиболее важно, обладает почти в 100 раз большим генетическим разнообразием (Backhed и соавт., 2005) [5]. Весьма вероятно, что условно-патогенная кишечная флора участвует в развитии оральной толерантности [3].

Было отмечено, что мыши, выращенные в безмикробной среде, не формируют нормальной толерантности. В моделях аллергии на арахис у мышей было показано, что мыши, получавшие

антибиотики для подавления флоры кишечника, или мыши, у которых отсутствовали TLR4, были более подвержены развитию аллергии на арахис, чем контрольные животные без мутаций (Bashir и соавт., 2004; Sudo и соавт., 1997) [3]. В эпоху индустриализации снижение микробного воздействия на ранних этапах жизни может приводить к дисрегуляции Т-клеток, проявляющейся индукцией аллергического воспаления [8].

TLRs распознают специфичные маркеры на поверхности бактерий кишечной флоры, так называемые PAMP (Pathogen-associated molecular patterns) [8]. Некоторые агонисты TLRs могут активировать Treg-клетки, в то время как другие – запускать сенсibilизацию. Поэтому изучение пробиотических бактериальных штаммов, способных защитить от сенсibilизации к пищевым аллергенам, представляет большой интерес [8].

TLR2 является ключевым регулятором мукозального иммунитета. Активаторы TLR2 обнаружены во многих распространенных видах пищи. Tunis и соавт. пытались оценить влияние экспрессии и активации TLR2 на развитие оральной толерантности к пищевым аллергенам на модели мышей. Мыши получали OVA или арахисовое масло с добавлением или без добавления низких доз активаторов TLR2 (PAM3CSK4 или FSL-1). В результате авторы пришли к выводу, что TLR2 не является необходимым для индукции оральной толерантности, но оральная активация TLR2 модулирует гуморальный ответ для развития толерантности (за счет IgE и IgA). Низкая доза PAM3CSK4 также является эффективным пероральным адъювантом и селективно повышает выработку IgA. Данные наблюдения могут быть применены для оптимизации оральной АИТ и разработки вакцин [13].

Продemonстрировано, что некоторые штаммы бактерий *Lactobacillus* и *Bifidus* могут влиять на иммунный ответ через различные иммунологические механизмы, которые действуют на энтероциты, антигенпрезентирующие клетки, TLR2, TLR4, TLR9, Treg-клетки и эффекторныe Т- и В-лимфоциты. Условно-патогенные бактерии кишечника позволяют уменьшить местные воспалительные реакции. Кишечная микробиота также запускает продукцию TNF- α и PGE2, которые влияют на развитие толерантности, обусловленной DCs. Показано, что за счет DCs пробиотики поляри-

зуют иммунный ответ в сторону Th1-клеток. Кишечная флора также влияет на продукцию IgA в дистальном отделе тонкого кишечника [8].

В исследованиях на животных пробиотические добавки индуцировали образование Treg-клеток. *In vitro* исследования показали увеличение продукции IL-10 у человека после употребления таких пробиотиков, как *Lactobacillus Reuteri* и *Casei*, но не *Plantarum*. Показано, что *Lactobacillus Reiteri* и *Casei* стимулируют DCs, тем самым усиливая образование Treg-клеток. *Lactobacillus Reiteri* и *Casei* способны связывать межклеточную лецитинподобную молекулу адгезии (lecitine-like adhesion molecule), специфичную для DCs, тем самым блокируя возможность ее взаимодействия с антителами [8].

В одном из исследований аллергии на OVA было показано, что *Lactobacillus rhamnosus* приводит к увеличению числа CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg-клеток и усилению секреции TGF- β в мезентериальных лимфатических узлах, но не в селезенке [12].

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ (TREG-КЛЕТКИ)

Отдельного внимания при обсуждении механизмов толерантности, в том числе оральной, заслуживают Treg-клетки.

Толерогенное состояние по отношению к пищевым антигенам у здоровых людей характеризуется преобладанием Treg-клеток в собственной пластинке слизистой кишечника [3].

Первоначально механизмы оральной толерантности объяснялись механизмами периферической толерантности, а именно клональной делецией или анергией антиген-специфических Т-клеток, вызванных недостаточной антигенной стимуляцией обычно при отсутствии костимулирующих сигналов (Chen и соавт., 1995; Gutgemann и соавт., 1998). Однако данные механизмы не могли объяснить, как оральная толерантность может быть передана посредством адоптивного переноса иммунных клеток от толерантных мышей реципиентам, ранее не подвергавшимся воздействию данных антигенов (Mattingly, Waksman, 1978; Richman и соавт., 1978). Экспериментальный подход позволил установить иной механизм оральной толерантности. Было обнаружено, что популяция CD4⁺ Т-клеток, в норме постоянно экспрессирую-

щая CD25, обладает регуляторными свойствами (Sakaguchi и соавт., 1995). Данные Treg-клетки экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3, необходимый для их развития и усиления супрессорной функции (Hori и соавт., 2003; Fontenot и соавт., 2003; Khattry и соавт., 2003) [5]. FoxP3 напрямую взаимодействует с GATA-3 и таким образом подавляет экспрессию цитокинов, активируемых GATA-3 (IL-4, IL-5 и IL-13) (Dardalhon и соавт., 2008) [4].

FoxP3-мутантные мыши, DEREG-мыши, у которых экспрессия FoxP3 может быть заблокирована на фоне лечения дифтерийным токсином, и пациенты с IPEX-синдромом (иммунодисрегуляторный X-сцепленный синдром полиэндокринопатии и энтеропатии), имеющие мутацию локуса гена FoxP3, продемонстрировали важность FoxP3+ Treg-клеток в развитии толерантности [1].

FoxP3+ Treg-клетки могут образовываться не только в тимусе, но и за его пределами в периферических лимфоидных органах путем дифференцировки обычных зрелых CD4+ T-клеток в особых условиях (Curotto de Lafaille, Lafaille, 2009). С учетом этого FoxP3+ Treg-клетки могут быть разделены на два типа – тимического (tTreg-клетки) и периферического (pTreg-клетки) происхождения (Abbas и соавт., 2013), причем для оральной толерантности наиболее важны pTreg-клетки [5]. Образование в GALT Treg-клеток de novo – важный момент в развитии оральной толерантности (Sun и соавт., 2007) [4].

Хотя специфические к пищевым аллергенам Treg-клетки образуются и локализуются в кишечнике, они также находятся в циркуляции (особенно при воздействии аллергена) для поддержания системной толерантности (Tsuji, Kosaka, 2008) [4].

На сегодняшний день механизмы уникальной функции pTreg-клеток все еще нуждаются в изучении [5]. Большинство данных об активности Treg-клеток в контексте аллергических заболеваний в основном получены из исследований AIT, а не спонтанной толерантности [14].

FoxP3+ Treg-клетки используют различный набор механизмов для поддержания толерантности (Vignali и соавт., 2008). Они могут секретировать такие ингибирующие цитокины, как TGF- β , IL-10 и IL-35, экспрессировать гранзимы для индукции прямого цитолиза эффекторных T-клеток, подавлять IL-2 для ингибирования пролифе-

рации эффекторных T-клеток и/или модулировать созревание или функцию DCs [5].

TGF- β является одной из первичных молекул, которые индуцируют и поддерживают Treg-клетки. Секретированные и связанные с клеточной поверхностью формы TGF- β ингибируют активацию эффекторных T-клеток при кишечном воспалении [11]. TGF- β подавляет действие T- и B-клеток и активирует продукцию секреторного IgA [1].

Используя модели пищевой аллергии у мышей, которым одновременно вводили энтеротоксин-B *Staphylococcus* с OVA или арахисом, Ganeshan и соавт. показали, что энтеротоксин-B *Staphylococcus* ингибировал экспрессию TGF- β и Treg-клетки и запускал ответ на антигены арахиса, затрудняя индукцию толерантности [6].

Treg-клетки продуцируют IL-10 в высоких концентрациях [8]. IL-10, индуцируя анаergie эффекторных T-клеток, поддерживает популяцию Treg-клеток, а также участвует в активации переключения B-клеток на синтез секреторного IgA [1]. *In vitro* IL-10 может приводить к образованию B-клеток, в большей степени связанных с синтезом IgG4, чем с IgE. Потенциальная роль IL-10 в разрешении аллергии на молоко (или другие продукты) косвенно была подтверждена во многих исследованиях. Большинство данных подтверждает значение секреции IL-10 Tr1-подтипом Treg-клеток для развития толерантности [14]. Gri и соавт. продемонстрировали, что Treg-клетки напрямую ингибируют дегрануляцию тучных клеток через межклеточные контакты и секрецию IL-10 [8].

Показано, что TGF- β -индуцированные iTreg-клетки обладают «гибкостью» в своей дифференцировке и в определенной цитокиновой среде могут дифференцироваться в провоспалительные Th17-клетки (Nakayamada и соавт., 2012; Zhou и соавт., 2009). Th17-клетки при наличии определенных цитокинов могут дифференцироваться в эффекторные Th1- и Th2-клетки (Nakayamada и соавт., 2012; Zhou и соавт., 2009). Таким образом, микроокружение собственной пластинки слизистой играет ключевую роль в судьбе наивных CD4+ T-клеток, контролируя баланс между регуляторными и провоспалительными T-клетками и развитие толерантности либо проаллергенного состояния [3].

Наиболее вероятно, что FoxP3⁺ Treg-клетки приспособляют свои супрессорные механизмы к условиям окружающей среды (Chaudhry, Rudensky, 2013) [5]. Воздействие больших доз антигенов приводит к преимущественной анергии T-клеток (Schwartz, 2003; Friedman, Weiner, 1994; Powell, 2006), но может также индуцировать переключение Th1- и Th2-клеток на секретирующий IL-10 Tr1-подтип Treg-клеток (Meiler и соавт., 2008). Низкие дозы антигена обычно активируют другие типы Treg-клеток (Chehade, Mayer, 2005; Sun и соавт., 2006) [4].

Баланс между эффекторными и Treg-клетками в кишечнике регулирует толерантность к пищевым аллергенам. Поэтому неэффективность iTreg-клеток в собственной пластинке слизистой обуславливает развитие пищевой аллергии (Karlsson и соавт., 2004; Shreffler и соавт., 2009) [3].

Karlsson и соавт. установили, что дети, которые в итоге «переросли» аллергию на молоко, имели более высокий уровень циркулирующих CD4⁺ CD25⁺ Treg-клеток [6].

Shreffler и соавт. показали, что специфические к белку коровьего молока FoxP3⁺ CD4⁺ CD25⁺ Treg-клетки обнаруживались в большем количестве у детей, у которых развилась толерантность к кипяченому молоку, по сравнению с детьми, у которых аллергия на молоко (в том числе кипяченое) сохранялась, и здоровыми детьми из группы контроля. Так, было показано, что более высокое содержание аллерген-специфических Treg-клеток коррелирует с более легким клиническим фенотипом пищевой аллергии на молоко и более благоприятным прогнозом. Отдельные наблюдения и результаты прежних лонгитюдных исследований подтверждают, что дети, переносящие кипяченое молоко, перерастают аллергию за более короткий срок, чем дети, которые реагируют на кипяченое молоко [14].

Dang и соавт. показали, что характер сенсibilизации к аллергену связан с деплецией Treg-клеток после воздействия аллергена. У детей без проявлений аллергии отмечались стабильные уровни Treg-клеток в течение длительного периода после аллергенной провокации. У детей с сенсibilизацией отмечалось снижение Treg-клеток с восстановлением до базового уровня на 6-й день. Дети с пищевой аллергией показали устойчивое снижение Treg-клеток, зарегистрированное после воз-

действия аллергена. Кроме того, дети с пищевой аллергией имели в значительной степени более низкий уровень активированных Treg-клеток. Ослабленная способность регенерировать Treg-клетки после воздействия аллергена может быть важным фактором, который позволит объяснить различия между клинически проявляющейся аллергией и сенсibilизацией без клинических проявлений [15].

Yamashita и соавт. изучали механизмы индукции оральной толерантности на модели пищевой аллергии у мышей. С этой целью существующая мышинная модель пищевой аллергии была модифицирована посредством предварительного введения мышам OVA или путем переноса клеток мезентериального лимфатического узла или T-клеток, полученных от мышей, которым ранее вводился OVA. Предварительное введение OVA обеспечило своеобразную профилактику пищевой аллергии, полностью подавляя выработку OVA-специфического IgE, IgA и экспрессию IL-4, IL-9 и IL-10. Число Treg-клеток среди клеток мезентериального лимфатического узла и экспрессия TGF- β увеличились. За счет переноса клеток мезентериального лимфатического узла и Treg-клеток от мышей, которым ранее вводился OVA, в трансферной модели анафилаксия на введение OVA была подавлена. Однако за счет переноса антиген-специфических и неспецифических Treg-клеток мышам, которым вводился OVA, экспрессия OVA-специфического IgE и IgA были частично ослаблены. В модели переноса Treg-клеток экспрессия IL-4 и IL-10 снижалась, а экспрессия IL-9 повышалась. Было высказано предположение, что Treg-клетки, связанные с выработкой IL-9, косвенным образом оказывают воздействие на приобретенную толерантность через дифференцировку и дегрануляцию тучных клеток. В результате авторы данного исследования пришли к выводу, что оральная толерантность к пищевым антигенам индуцируется двумя путями: путем предварительного воздействия антигена (врожденная толерантность) или посредством переноса Treg-клеток (приобретенная толерантность). На фоне того, что пищевая аллергия развивается, когда врожденная толерантность отсутствует, понимание приобретенной толерантности важно для создания способов лечения пищевой аллергии [11].

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ

Иммунологические механизмы, стоящие за естественным развитием толерантности при аллергии на коровье молоко, не до конца понятны. Триггер, запускающий развитие толерантности, неясен. Возможно, что при соблюдении диеты с исключением коровьего молока за счет отсутствия антигенной стимуляции популяция специфических эффекторных Т-клеток постепенно уменьшается. Напротив, в качестве триггера также может выступать непреднамеренное увеличение потребления коровьего молока или проведение оральной иммунотерапии [4].

По-видимому, лимфоциты плода впервые подвергаются воздействию антигенов коровьего молока уже пренатально (Szepefalusi и соавт., 1997). При рождении младенцы имеют IgG к коровьему молоку, полученные от матери посредством трансплацентарного переноса (Kemeny и соавт., 1991; Holt, Jones, 2000). У новорожденных иммуноглобулины продуцируются в низких концентрациях (Holt, Jones, 2000). Со временем выработка антител к пищевым аллергенам повышается (Cummins, Thompson, 1997) и достигает периода минимальной активности к первому году жизни (Husby, 2000). Физиологический ответ у младенцев, развивающийся после воздействия коровьего молока, преимущественно обусловлен IgG (Tainio и соавт., 1988; Vaarala и соавт., 1995) и в частности IgG1 (Kemeny и соавт., 1991). В течение первого года жизни концентрация специфических IgG увеличивается (Tainio и соавт., 1988; Kemeny и соавт., 1991). Специфические IgA и IgM к коровьему молоку при рождении отсутствуют, но младенцы продуцируют их даже при исключительно грудном вскармливании, т.е. при минимальном воздействии коровьего молока (Tainio и соавт., 1988; Kuitunen, Savilahti, 1995). Физиологический ответ также влечет за собой продукцию специфических IgE, но в более низкой концентрации, чем иммуноглобулинов других классов (Hattevig, Kjellman, Bjorksten, 1993) [4].

ДЕТСКИЕ СМЕСИ

По данным ряда исследований, в случае невозможности грудного вскармливания у детей раннего возраста с высоким риском развития аллерги-

ческих заболеваний использование полностью (eHF) или частично гидролизированных (pHF) смесей и отказ от стандартных смесей на основе коровьего молока (SF) в течение первых 4-х месяцев жизни может оказаться полезным в отношении профилактики развития аллергии [16].

Считается, что гидролизированные смеси обладают иммуномодулирующими свойствами. Появляется все больше подтверждений *in vitro*, что гидролизаты содержат специфические иммуномодулирующие пептиды. Было установлено, что они улучшают эпителиальный барьер, регулируют Th1/Th2 баланс и число Treg-клеток, способствуя подавлению Th2-реакций, уменьшают воспаление, что оказывает положительное влияние при пищевой аллергии. Показано, что гидролизаты способны влиять на выработку цитокинов путем связывания с TLRs. Полученные данные подтверждаются немногочисленными исследованиями *in vivo* [17].

Результаты одного из недавних исследований показывают, что добавление в детские смеси докозагексаеновой и арахидоновой кислот способствует защите против аллергии в раннем возрасте [18].

При лечении аллергии на белок коровьего молока eHF и смеси на основе аминокислот (AAF) продемонстрировали свою эффективность [19]. При этом eHF рекомендуется отдавать предпочтение. Более 90% детей с аллергией на коровье молоко переносят eHF. Добавление к eHF пребиотиков или пробиотиков (*L. rhamnosus GG*, *Bifidobacteria breve*) может принести дополнительную пользу [20].

У детей с подозрением на аллергию к коровьему молоку eHF рекомендуется применять в течение 2–4 недель. Если симптомы не проходят, наличие аллергии на коровье молоко маловероятно. Однако в связи с тем, что небольшой процент детей с аллергией на коровье молоко может реагировать на пептиды, присутствующие в eHF, для данной группы детей следует рассмотреть возможность проведения исследования с применением AAF. Если же на фоне применения eHF наступает улучшение симптомов, рекомендуется проведение провокационного теста с коровьим молоком [20].

Более 95% детей с аллергией на белок коровьего молока переносят AAF. Использование AAF рекомендуется в наиболее тяжелых случаях

аллергии на белок коровьего молока (при наличии анафилаксии) или когда анализ соотношения «цена/эффективность» свидетельствует в пользу ААФ [20]. Также ААФ следует отдавать предпочтение в случае эозинофильного эзофагита. Кроме того, ААФ могут рассматриваться в качестве смесей выбора у новорожденных с поливалентной пищевой аллергией или с тяжелой энтеропатией [19].

У находящихся на искусственном вскармливании детей, страдающих анафилаксией, ААФ рекомендуется применять в течение 2–4 недель. Если за это время не наблюдается улучшений, диагноз «аллергия на белок коровьего молока» нуждается в пересмотре. Если улучшение все же наступило, антигенная провокация в данном случае не рекомендуется. Долгосрочное планирование должно включать проведение провокационного теста с еНФ (спустя 6–9 месяцев от начала применения смеси или по достижении ребенком 1 года) перед введением в рацион коровьего молока. Причем провокационный тест необходимо проводить в условиях стационара [20].

Если еНФ нет в наличии, или ребенок отказывается употреблять данную смесь, или же у данной смеси слишком высокая стоимость, рисовые гидролизаты и соевые смеси представляют альтернативные варианты при аллергии на белок коровьего молока [20].

Высокая частота перекрестной реактивности не позволяет применять смеси на основе козьего молока у детей с аллергией на коровье молоко [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нельзя не согласиться, что развитие оральной толерантности – это сложный, многокомпонентный и действительно важный процесс, позволяющий в условиях напряженного антигенного воздействия не формировать воспалительный ответ к безвредным антигенам, поступающим с пищей.

Принципиально создание оральной толерантности обеспечивается соблюдением равновесия между эффекторными Т-клетками и Трег-клетками. В условиях неуклонного роста распространенности пищевой аллергии ответ на вопрос, как это равновесие сохранить либо при необходимости создать, чрезвычайно важен с позиций профилактики и лечения пищевой аллергии. Однако при

этом необходимо учитывать, чтобы вмешательства, направленные на индукцию толерантности, не привели к обратному эффекту – подавлению иммунного ответа на небезопасные антигены, поступающие в желудочно-кишечный тракт.

Итак, для развития толерантности необходима супрессия эффекторных Т-клеток. Но одним из ключевых моментов для формирования оральной толерантности является индукция Трег-клеток, которые за счет различных механизмов препятствуют воспалительным реакциям на безвредные антигены, в том числе пищевые аллергены. Трег-клетки необходимы для развития как естественной, так и индуцированной толерантности. Поскольку высокий уровень Трег-клеток коррелирует с более легким клиническим фенотипом пищевой аллергии, данный показатель потенциально может быть использован с прогностической целью.

Также для развития толерантности необходимы такие иммуномодулирующие цитокины, как IL-10 и TGF- β , которые способны ингибировать эффекторные клетки, активировать Трег-клетки и усиливать продукцию IgA и IgG4. Указанные иммуноглобулины способны связывать аллерген, блокировать его взаимодействие с IgE, что подтверждает их роль в развитии толерантности и/или защите от аллергии. Принимая во внимание данную информацию, оценка уровней IL-10, TGF- β , IgA и IgG4 также потенциально может быть использована для прогнозирования возможностей развития толерантности у пациентов с пищевой аллергией.

Развитие оральной толерантности было бы невозможным без наличия в желудочно-кишечном тракте лимфоидной ткани. GALT представляет собой скопление огромного числа иммунных клеток, важнейшими из которых являются DCs, энтероциты и М-клетки, обеспечивающие захват, процессинг и презентацию аллергенов, что является важнейшим этапом в развитии толерантности.

В различных исследованиях показано, что грудное вскармливание, оптимальное введение в рацион твердых продуктов (в возрасте 4–7 месяцев), полноценная и своевременная колонизация кишечника, расщепление пищевых аллергенов под действием ферментов желудочно-кишечного тракта до менее иммуногенных частиц – важные факторы для развития толерантности. Особое

значение имеет сам аллерген, его доза и условия, в которых происходит аллергенное воздействие.

Учет всех вышеперечисленных факторов важен при создании оптимальных условий для развития толерантности у пациентов.

На наш взгляд, исследования по изучению путей активации Трег-клеток, DCs, TLRs и применению различных веществ (включая пробиотики), способных индуцировать оральную толерантность и защитить от сенсibilизации, являются крайне перспективными.

Полное понимание механизмов оральной толерантности позволит решить важнейшую задачу по снижению распространенности пищевой аллергии путем проведения первичной профилактики (за счет развития естественной толерантности), а также создать новые стратегии лечения пищевой аллергии (за счет индуцированной толерантности).

ЛИТЕРАТУРА

1. Barry J. Pelz, Paul J. Bryce Pathophysiology of Food Allergy // *Pediatr Clin N Am.* 2015;62:1363–1375.
2. Timothy P. Moran, A. Wesley Burks Is Clinical Tolerance Possible after Allergen Immunotherapy? // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:23.
3. Carmen M. Cabrera, Joser M. Urrea Food Allergy and the Oral Immunotherapy Approach // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015;63:31–39.
4. Emma Merike Savilahti Cow's milk allergy and the development of tolerance // ISBN 978-952-92-7914-2 (nid.) ISBN 978-952-10-6445-6 (PDF). Helsinki University Printing House, Helsinki. 2010: p.12–15, 22–25, 30, 32–33.
5. Kim K.S., Surh C.D. Induction of Immune Tolerance to Dietary Antigens // *Adv Exp Med Biol.* 2015;850:93–118.
6. Scurlock A.M., Vickery B.P., Hourihane JO'B et al. Pediatric food allergy and mucosal tolerance // *Mucosal Immunology.* 2010;3(4):345–354.
7. Netting M., Makrides M., Gold M. et al. Heated Allergens and Induction of Tolerance in Food Allergic Children // *Nutrients.* 2013;5:2028–2046.
8. Vitaliti G., Cimino C., Coco A. et al. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA) // *Italian Journal of Pediatrics.* 2012;38:35.
9. Alice E.W. Hoyt, Tegan Medico, Scott P. Commings *Breast Milk and Food Allergy Connections and Current Recommendations* // *Pediatr Clin N Am.* 2015;62:1493–1507.
10. Metcalfe Jessica, Prescott Susan L., Palmer Debra J. Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now? // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:296–305.
11. Yamashita H., Takahashi K., Tanaka H. et al. Overcoming food allergy through acquired tolerance conferred by transfer of Tregs in a murine model // *Allergy.* 2012;67:201–209.
12. Jing Yang, Fazheng Ren, Hao Zhang et al. Induction of Regulatory Dendritic Cells by *Lactobacillus paracasei* L9 Prevents Allergic Sensitization to Bovine γ -Lactoglobulin in Mice // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015;25(10):1687–1696.
13. Tunis M.C., Dawod B., Carson K.R. et al. Toll-like receptor 2 activators modulate oral tolerance in mice // *Clinical & Experimental Allergy.* 2015;45(11):1690–1702.
14. Shreffler W.G., Wanich N., Moloney M. et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein // *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:43–52.
15. Dang T.D., Allen K.J., Martino D. et al. Food allergic infants have impaired regulatory T cell responses following in vivo allergen exposure // *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;12. doi: 10.1111/pai.12498.
16. Carrard A., Rizzuti D., Sokollik C. Update on food allergy // *Allergy.* 2015;70:1511–1520.
17. Kiewiet M.B., Gros M., van Neerven R.J. et al. Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy // *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(3):206–17.
18. Foiles Amanda M., Kerling Elizabeth H., Wick Jo A. et al. Formula with long-chain polyunsaturated fatty acids reduces incidence of allergy in early childhood // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:156–161.
19. Miraglia Del Giudice M., D'Auria E., Peroni D. et al. Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula // *Ital J Pediatr.* 2015;41:42.
20. Vandenplas Yvan, Marchand Johan, Meyns Lien. Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Cow's Milk Allergy // *Current Pediatric Reviews.* 2015;11:293–297.