

- immunotherapy // *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1186–1193.
50. Schmid J.M., Wurtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:741–744.
 51. Nopp A., Cardell L.O., Johansson S.G.O., Oman H. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT // *Allergy*. 2009;64:811–814.
 52. Sturm G.J., Kranzelbinder B., Sturm E.M., Heinemann A., Groselj-Strele A., Aberer W. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors // *Allergy*. 2009;64:1319–1326.
 53. Sturm E.M., Kranzelbinder B., Heinemann A., Groselj-Strele A., Aberer W., Sturm G.J. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: characteristics and differences to CD63 upregulation // *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78:308–318.
 54. Iqbal K., Bhargava K., Skov P.S., Falkencrone S., Grattan C.E. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria // *Clin Transl Allergy*. 2012;2:19.
 55. Bidad K., Nawijn M.C., van Oosterhout A.J.M., van der Heide S., Elberink JNGO. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunothera-
py // *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86:183–190.
 56. Kvedariene V., Kamey S., Ryckwaert Y., Rongier M., Bousquet J., Demoly P. et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils // *Allergy*. 2006;61:311–315.
 57. Fernandez T.D., Torres M.J., Blanca-Lopez N., Rodriguez-Bada J.L., Gomez E., Canto G. et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins // *Allergy*. 2009;64:242–248.
 58. Gomez E., Blanca-Lopez N., Torres M.J., Requena G., Rondon C., Canto G. et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients // *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1217–1224.
 59. Sousa N., Martinez-Aranguren R., Fernandez-Benitez M., Ribeiro F., Sanz M.L. Comparison of basophil activation test results in blood preserved in acid citrate dextrose and EDTA // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:535–536.
 60. *Annals of allergy, asthma, & immunology*, March 2008. Vol. 100, Number 3, Supplement 3. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter.
 61. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. December 2010. Vol. 126, Issue 6, Supplement, P. S1–S58. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. ■

Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 1)

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

ВВЕДЕНИЕ

Здоровые люди постоянно подвергаются воздействию чужеродных белков, при этом иммунный ответ у них не возникает в отличие от людей, страдающих аллергией [1]. Краеугольным камнем данных различий является формирование толерантности.

Выделяют несколько видов толерантности (схема). С точки зрения базисной иммунологии, термин «толелантность» означает состояние неответа адаптивной иммунной системы на специфический антиген. Развитие иммунологической толерантности важно не только для предотвращения формирования аутоиммунных реакций, но и для предупреждения развития иммунного ответа против безвредных аллергенов окружающей среды или условно-патогенных микроорганизмов [2].

Толерантность, определяемая как потеря реактивности к антигену или аллергену (клиническая толерантность), – это постоянное иммунологическое состояние, при котором нечастое или повторяющееся воздействие антигена не приводит к развитию аллергической реакции (van Wijk, Knippels, 2007) [3]. Например, у человека, имеющего толерантность к арахису, клинические симптомы не разовьются, несмотря на частоту и количество его потребления [2].

Считается, что обычно клиническая толерантность зависит от иммунологической, однако в основе данных процессов могут лежать разные механизмы. Например, в основе клинической

толелантности могут быть изменения со стороны как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, в то время как механизмы иммунологической толелантности подразумевают вовлечение только адаптивной иммунной системы [2].

Клиническая толелантность может быть естественной и индуцированной (например, вызванной аллерген-иммунотерапией, АИТ). У большинства людей клиническая толелантность развивается естественным путем. Стоит отметить, что естественная толелантность может развиться на фоне уже имеющейся сенсibilизации [2].

Оральную толелантность можно определить как антиген-специфическую супрессию клеточного и/или гуморального иммунного ответа после предшествующего воздействия антигена пероральным путем (Faria, Weiner, 2005) [4]. Так, предварительное воздействие антигена через желудочно-кишечный тракт часто приводит к снижению реактивности к последующим местным или системным воздействиям того же антигена. В этом отношении применение термина «мукозальная (а не оральная) толелантность» предпочтительнее, поскольку более четко отражает значение мукозальной иммунной системы для данного процесса. Тем не менее оральная толелантность стала первым феноменом, описанным в рамках иммунных реакций подобного типа (Chase, 1946) [5].

В настоящей работе рассматриваются основные факторы и механизмы, участвующие в формировании оральной толелантности, в преломлении на развитие пищевой аллергии.

Схема 1. *Виды толелантности (адаптировано из T.P. Moran, A.W. Burks. Is Clinical Tolerance Possible after Allergen Immunotherapy? // Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15:23)*



ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Механизмы развития естественной толерантности понятны не до конца. Имеющиеся данные преимущественно получены из исследований пациентов, получающих АИТ или подвергшихся естественному воздействию высоких доз аллергенов (например, пчеловоды и владельцы кошек) [2].

Почему у некоторых пациентов с аллергией толерантность формируется естественным путем, а у других нет, остается неясным, но в этот процесс может быть вовлечена индукция аллерген-специфических Treg-клеток и снижение продукции специфического IgE [2].

В формировании оральной толерантности к безвредным антигенам, присутствующим в рационе, участвуют различные факторы, к которым относятся сроки введения в рацион твердой пищи, доза антигена, пути поступления антигена в процессе сенсибилизации, условно-патогенные бактерии кишечника, неэффективность индукции Treg-клеток [3]. Определенное значение для развития толерантности имеет состав антигена: растворимые антигены более толерогенны, чем антигены, поступающие в нерастворенном виде [6].

Среди факторов, которые, как предполагается, вносят вклад в способность желудочно-кишечного тракта развивать оральную толерантность, выделяют физические барьеры, процесс пищеварения, определенные клетки иммунной системы и иммунную регуляцию [1].

Иммунные механизмы толерантности могут варьировать в зависимости от места воздействия аллергена. Так, иммуносупрессивный цитокин TGF- β необходим для развития толерантности, индуцированной на поверхности слизистых, но не кожи [2].

Развитие оральной толерантности к пищевому аллергену подразумевает ранние изменения на уровне слизистой кишечника. Первоначально существует необходимость в установлении в кишечнике местной иммуносупрессорной среды, обусловленной такими иммуномодулирующими цитокинами, как IL-10 и TGF- β , которые неспецифически контролируют воспаление. В последующем данная среда способствует развитию регулируемого системного иммунного ответа и дифференцировке антиген-специфиче-

ских CD4+CD25+FoxP3+ Treg-клеток, необходимых для иммунного гомеостаза в кишечнике [7].

Оральная толерантность характеризуется делецией или супрессией антиген-специфических T-клеток и продукцией Treg-клеток, которые подавляют воспалительный ответ на полезные антигены [8].

На развитие толерантности влияет доза аллергена. Предполагается, что толерантность, развивающаяся после воздействия высоких доз аллергена, связана с индукцией продуцирующих IL-10 Treg-клеток и продукцией блокирующих аллерген-специфических IgG4. Развитие толерантности на низкие дозы аллергена может быть связано с различными механизмами, например, с внетимической экспрессией Treg-клетками фактора транскрипции FoxP3 [2].

В одном из исследований показано, что клиническое улучшение симптомов у пациентов с аллергией на куриные яйца было ассоциировано с увеличением специфических IgG4 и снижением специфических IgE к OVA (Lemon-Mule и соавт., 2008). У детей с аллергией на молоко и/или яйца низкий уровень IgG4 к OVA и/или β -лактоглобулину указывал на необходимость соблюдения длительной элиминационной диеты (Tomicic и соавт., 2008). В исследовании, сравнивающем пациентов без атопии с пациентами с аллергией на коровье молоко, сообщалось, что поддержание толерантности к белкам коровьего молока ассоциировалось с более высоким уровнем специфического IgG4 к коровьему молоку (Ruiter и соавт., 2007) [4].

Специфический IgG4 действует путем блокирования связывания специфического IgE с аллергеном (van Neerven и соавт., 1999; Wachholz и соавт., 2003; Nouri-Aria и соавт., 2004; Ejrnaes и соавт., 2006) [4].

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Недавнее моделирование на мышах подтвердило теорию, что грудное вскармливание снижает риск развития аллергии. Исследование 2011 года показало, что перенос антигенов и антител через грудное молоко способствовал развитию толерантности. Полученные данные соответствовали результатам исследования 2010 года, продемонстрировавшего формирование оральной толерантности у щенков, матери которых были сенсибилизированы с помощью аэрозоля и подвергались

воздействию аллергена. Обзор 2012 года также подтвердил, что грудное вскармливание обладает протективным свойством в отношении аллергии [9].

Однако одно из недавних исследований детей, проживающих в городе, родители которых имели atopические заболевания, показало, что грудное вскармливание любой длительности было значительно ассоциировано с развитием пищевой аллергии [9].

TGF- β и IL-10 являются толерогенными цитокинами, обнаруженными в грудном молоке. В 2008 году было установлено, что TGF- β играет существенную роль в развитии индуцированной грудным молоком толерантности, опосредованной CD4⁺ лимфоцитами. В последнее время было показано, что TGF- β 1 совместно с IL-1 β , IL-6 и IL-10 ассоциированы с развитием толерантности к коровьему молоку [9].

Понимание взаимосвязи между пищевой аллергией и грудным вскармливанием может обеспечить создание новых направлений в исследовании профилактики аллергии [9].

СРОКИ ВВЕДЕНИЯ В РАЦИОН ТВЕРДОЙ ПИЩИ

Одним из факторов, влияющих на развитие оральной толерантности, является срок введения в рацион твердой пищи. Задержка колонизации кишечника либо позднее воздействие антигенов может привести к невозможности формирования оральной толерантности (Poole и соавт., 2006). Напротив, слишком раннее воздействие аллергенов, когда колонизация кишечника не завершена и локальная иммунная система еще не сформирована, может увеличить риск развития аллергии (Fergusson и соавт., 1990; Sausenthaler и соавт., 2011) или аутоиммунного заболевания (Halken, Host, 1996) [3].

Современные исследования направлены на подтверждение гипотезы, что раннее регулярное воздействие пищевых аллергенов (по сравнению с исключением или отсроченным введением в рацион) с большой долей вероятности способно привести к индукции оральной толерантности и снижению риска развития пищевой аллергии [10].

При формировании оральной толерантности существует критический временной интервал, в течение которого можно снизить риск развития

аллергии. Хотя рамки данного интервала не совсем ясны, современные исследования демонстрируют, что ориентировочно они расположены между 4-м (около 17 недель) и 7-м месяцами жизни (Prescott и соавт., 2008) [3].

Большинство современных рандомизированных контролируемых исследований изучают вопрос оптимального периода введения куриного яйца и арахиса [10]. Koplin и соавт. (2010) установили, что младенцы, в рацион которых яйца были введены на 4–7 месяцах жизни, имели самый низкий риск развития аллергии на яйца [3]. В странах, где имеются разрешенные для детей снеки с арахисом, частота развития аллергии на арахис ниже. Du Toit показал, что уровень распространенности аллергии на арахис (несмотря на очевидно раннее его введение в рацион) среди еврейских детей в Израиле был в 10 раз ниже по сравнению с детьми в United Kingdom со сходным генетическим фоном [6].

РОЛЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗВИТИИ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Процесс пищеварения также важен для формирования оральной толерантности [1]. Обычно мы перевариваем более ста граммов пищевых белков ежедневно (Weiner и соавт., 2011) [5]. Желудочная кислота и пищеварительные ферменты помогают расщеплять пищевые белки для всасывания питательных веществ. Также данный процесс приводит к уменьшению числа эпитопов пищевых белков, которые распадаются на менее иммуногенные цепочки дипептидов и трипептидов [1].

Влияние желудочной кислоты на развитие толерантности подтверждается тем, что использование нейтрализующих кислоту препаратов при лечении язвы запускает образование IgE к пищевым аллергенам. Последующие исследования на животных показали, что изменения pH желудка важны для образования IgE и приводят к изменениям в эпителии кишечника мышей, напоминая пищевую аллергию у человека [1].

Потенциальная роль совместного применения блокаторов кислотности желудка, липидов, антиоксидантов или витаминов и сенсibiliзирующего антигена в индукции оральной толерантности (за счет модуляции процессинга аллергена и активации клеток иммунной системы) представляет

особый интерес и является объектом исследований [6].

Кишечник – самый крупный иммунологический орган в организме, и большую часть времени он отвечает на воздействие патогенов, развивает толерантность к безвредным внешним антигенам и поддерживает условно-патогенную бактериальную флору (Mowat, 2003; Sicherer, Sampson, 2008; Tsuji, Kosaka, 2008) [4]. Процесс всасывания осуществляется на всем протяжении тонкого кишечника, но около 50% белков всасываются в двенадцатиперстной кишке [8].

Кишечный барьер и недостаточность его функции играют центральную роль в развитии оральной толерантности (Sampson, 1999; Chehade, Mayer, 2005). В неонатальный период кишечный барьер незрелый, и его проницаемость для макромолекул повышена (Kuitunen, Savilahti, Sarnesto, 1994; DeMeo и соавт., 2002). Повышение проницаемости кишечника может нарушить развитие толерантности в связи с увеличением антигенной нагрузки (Berin, Shreffler, 2008) [4].

Барьерная функция желудочно-кишечного тракта осуществляется за счет наличия защитной гидрофобной покрытой слизью поверхности и секреторного IgA [1]. Плотные сочленения между эпителиальными клетками кишечника, наличие в слое слизи антимикробных пептидов, которые секретируются некоторыми клетками кишечного эпителия, способствуют поддержанию барьерной функции [5].

Слой мукоолигосахаридов способствует захвату антигенов, в то время как секреторный IgA связывает пищевые белки и предотвращает всасывание антигенов через эпителий кишечника [1]. Антиген-специфический IgA, вырабатываемый под действием TGF- β , связан с развитием толерантности, вероятно, посредством активации продукции IL-10 [4].

Относительно высокая распространенность аллергии среди пациентов с дефицитом IgA (Aghamohammadi и соавт., 2009) подтверждает роль IgA в защите от аллергии и/или развитии толерантности. Сообщается, что высокий уровень IgA в кишечнике у детей ассоциирован со снижением риска развития IgE-опосредованной аллергии (Kukkonen и соавт., 2009) [4].

Показано, что введение специфического IgA ингибирует анафилактические реакции, индуци-

рованные пищевыми антигенами [11]. Одно из исследований, изучавшее протективное действие IgA слизистых в отношении пищевой аллергии, продемонстрировало, что у мышей с недостаточностью полимерного иммуноглобулинового рецептора (при помощи которого IgA секретируется в просвет кишечника) отмечалась гиперчувствительность к IgG-опосредованной анафилаксии. Strait и соавт. предположили, что для защиты от IgE-опосредованной анафилаксии в желудочно-кишечном тракте более важную роль играет системный, а не секреторный IgA [1].

Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (GALT), является первичным путем воздействия аллергена. В случае пищевой аллергии были представлены доказательства наличия других способов сенсibilизации. Возможно, что первичное внекишечное взаимодействие пищевых белков с иммунными клетками может приводить к неспособности формирования оральной толерантности [3].

GALT человека содержит огромное количество клеток врожденной и адаптивной иммунной системы (1012 лимфоидных клеток на 1 м² тонкого кишечника) (Weiner и соавт., 2011) [5].

Предполагается, что захват антигенов – ключевая критическая точка успешной индукции оральной толерантности (Mayer и соавт., 2001) [4]. В обработке пищевых белков в желудочно-кишечном тракте участвуют три вида специализированных клеток, к которым относятся М-клетки, эпителиальные клетки и DC. Все эти клетки играют важную роль в презентации антигена и развитии оральной толерантности [1].

Энтероциты могут играть ключевую роль в захвате растворимых антигенов и активации CD8⁺ Т-клеток, обладающих супрессорной активностью. Было выдвинуто предположение, что энтероциты регулируют скорость и способ абсорбции поглощенных антигенов [8].

Антигенпрезентирующие клетки (преимущественно DC) участвуют в процессинге пищевых аллергенов и презентации их через рецепторы MHC класса II Т-клеткам, что в конечном итоге приводит к формированию оральной толерантности путем ингибирования антиген-специфических Т-клеток и индукции Treg-клеток, которые подавляют воспалительный ответ на антиген [8].

В слизистой желудочно-кишечного тракта располагаются несколько различных популяций DC, участвующих в процессинге и презентации антигенов и играющих роль в развитии толерантности [1].

Значимость кишечных DC для установления оральной толерантности первоначально была основана на том факте, что увеличение числа DC, вызванное воздействием лиганда Flt3, повышает эффективность оральной толерантности (Viney и соавт., 1998). Последующие исследования показали определенную роль CD103⁺ DC в процессинге и презентации пищевых антигенов Т-клеткам (Johansson-Lindbom и соавт., 2005; Schulz и соавт., 2009). Кишечные DC постоянно перемещаются в мезентериальные лимфатические узлы при участии CCR7. У мышей с дефицитом CCR7 способность CD103⁺ DC собственной пластинки мигрировать в мезентериальные лимфатические узлы была нарушена, что приводило к невозможности индукции оральной толерантности (Johansson-Lindbom и соавт., 2005; Jang и соавт., 2006; Worbs и соавт., 2006). Хирургическое удаление (Worbs и соавт., 2006) либо недоразвитие (Spahn и соавт., 2001, 2002) мезентериальных лимфатических узлов препятствует оральной толерантности, на основании чего можно предположить, что миграция CD103⁺ DC собственной пластинки в мезентериальные лимфатические узлы является важным фактором в установлении оральной толерантности [5].

DC, экспрессирующие интегрин CD103 (CD103⁺ DC), обладают толерогенными свойствами. После встречи с антигеном в собственной пластинке слизистой и миграции в мезентериальные лимфатические узлы они продуцируют TGF- β и ретиноевую кислоту, которые активируют синтез FoxP3 наивными CD4⁺ Т-клетками и их дифференцировку в индуцированные Treg-клетки (iTreg-клетки) (Pabs, Mowat, 2012; Scott и соавт., 2011). Напротив, другая популяция DC (CD103⁻ DC) обладает выраженной провоспалительной активностью и индуцирует дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в Th1/Th17-клетки (Scott и соавт., 2011) [3].

Общепринято, что DC пейеровых бляшек важны для распознавания таких крупнодисперсных антигенов, переносимых М-клетками, как кишечные бактерии и вирусы, нежели растворимых пищевых антигенов [5].

Ведутся исследования, целью которых являются манипуляции с DC, позволяющие улучшить функцию Treg-клеток и/или повлиять на баланс Th1/Th2-клеток и запустить формирование толерантности к пищевым антигенам [8]. Ряд исследований показал протективный эффект CD103⁺ DC в отношении пищевой аллергии за счет воздействия суперантигена или длительного поступления антигена пероральным путем [12].

Yang и соавт. изучали подавление аллергической реакции у β -лактоглобулин-сенситизированных мышей за счет регуляторных DC, индуцированных *Lactobacillus paracasei* L9. Добавление *Lactobacillus paracasei* L9 восстанавливало измененный баланс Th1/Th2-клеток у мышей с реакциями на β -лактоглобулин через активацию CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg-клеток. Более того, введение *Lactobacillus paracasei* L9 в значительной степени индуцировало экспрессию CD103 и снижало созревание DC в мезентериальных лимфатических узлах, пейеровых бляшках и селезенке. DC костномозгового происхождения *in vitro* были активированы *Lactobacillus paracasei* L9 с приблизительно 1,31-кратным и 19,57-кратным повышением экспрессии CD103 CD11c⁺ DC и продукции IL-10, соответственно, в то время как экспрессия CD86 существенно не менялась. Полученные данные демонстрируют, что *Lactobacillus paracasei* L9 снижает сенситизацию к β -лактоглобулину, вероятно, путем усиления супрессорной активности регуляторных DC [12].

Продолжение в следующем номере ■

ЛИТЕРАТУРА

1. Barry J. Pelz, Paul J. Bryce. *Pathophysiology of Food Allergy // Pediatr Clin N Am.* 2015;62:1363–1375.
2. Moran T.P., Burks A.W. *Is Clinical Tolerance Possible after Allergen Immunotherapy? // Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:23.
3. Carmen M. Cabrera, Joser M. Urra. *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. Commins Breast Milk and Food Allergy Connections and Current Recommendations // *Pediatr Clin N Am*. 2015;62:1493–1507.
 10. Jessica Metcalfe, Susan L. Prescott, Debra J. Palmer. 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-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.

Vazquez-Ortiz M, Turner PJ

Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy

[Повышение безопасности оральной иммунотерапии при пищевой аллергии]

Pediatr Allergy Immunol. 2015 Nov 23. doi: 10.1111/pai.12510.

Пищевая аллергия у детей является одной из актуальных проблем здравоохранения, которая оказывает влияние на пациента, его семью и тех, кому поручено их обслуживание, например, образовательные учреждения и пищевую отрасль. В отличие от большинства других детских болезней, при пищевой аллергии нет никакого установленного лечения: в настоящее время тактика ведения основана на элиминационной диете и назначении симптоматической терапии. У этой стратегии есть значительные ограничения, а также неблагоприятное воздействие на качество жизни. В прошлое десятилетие появилась симптом-модифицирующая терапия пищевой аллергии, преимущественно в отношении арахиса, яйца и коровьего молока. В большинстве исследований использовалась оральная иммунотерапия (ОИТ), при которой увеличение дозы аллергена проводилось в течение недель-месяцев. ОИТ эффективно индуцировала иммуномодуляцию и «десенсибилизацию», то есть увеличение количества пищевого аллергена, которое может быть употреблено,

при условии, что средняя (как правило, ежедневная) доза была продолжена. Однако способность ОИТ вызвать постоянную толерантность, возможно, ограничена, когда продолжающееся воздействие прекращается. Кроме того, о непродолжительной и длительной защите ОИТ недостаточно сообщений, в связи с чем встает вопрос о ее внедрении в обычную практику. У большинства пациентов развиваются аллергические реакции, хотя в основном они были умеренными, серьезные реакции также были. Долгосрочная комплаентность неоднозначна, это создает проблемы и дает низкий процент индукции долгосрочной толерантности. Текущее исследование направлено на корректировку существующих ограничений, а также безопасность. Стратегии включают альтернативные пути введения (сублингвальный, подкожный), модифицированные гипоаллергенные продукты и адъюванты (анти-IgE, пре/пробиотики). Также изучаются биомаркеры безопасной/успешной ОИТ.

O.P.