

УДК 616.211-002-056.3:616-08:612.017.1

DOI: 10.12737/article_5c1264ee93f132.73406573

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ РИНИТОМ**М.В.Антонюк¹, С.Ф.Сулейманов², Т.А.Гвозденко¹, Т.П.Новгородцева¹**

¹Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

²Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, 1

РЕЗЮМЕ

В работе изучена динамика показателей цитокинового статуса у больных аллергическим ринитом с учетом эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). В исследовании участвовали 62 пациента с персистирующим ринитом средней степени тяжести в возрасте 18-40 лет. Для специфической диагностики и лечения использовали стандартные аллергены. АСИТ проводили по классической схеме. Определяли концентрацию IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. После проведенного курса АСИТ хороший или отличный эффект лечения был достигнут в 62,9% случаев, удовлетворительный – в 37,1% случаев. Анализ динамики концентрации IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 показал, что эффективность АСИТ у больных аллергическим ринитом зависит от способности иммунной системы к активации низкими дозами аллергена, достаточно быстрой супрессии индуцированных ими провоспалительных цитокинов, а также активного функционирования системы противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: персистирующий аллергический ринит, аллерген-специфическая иммунотерапия, цитокины.

SUMMARY**EFFICIENCY OF IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS****M.V.Antonyuk¹, S.F.Suleymanov², T.A.Gvozdenko¹, T.P.Novgorodtseva¹**

¹Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

²Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sino, 1 Navoi Ave., Bukhara, 200118, Uzbekistan

The dynamics of parameters of cytokine status in patients with allergic rhinitis in view of efficiency of allergen-specific immunotherapy (ASIT) was studied in this work. 62 subjects with moderate persistent rhinitis at the age of 18-40 years old were included in the study. For specific diagnosis and treatment there we used standard allergens. ASIT was performed by the classi-

cal scheme. The concentrations of IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 in the blood serum were measured by the enzyme immunoassay. A good or excellent effect of treatment with ASIT was achieved in 62.9% of cases, and satisfactory one in 37.1% of cases. The analysis of the dynamics of IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 concentrations showed that the efficiency of ASIT in patients with allergic rhinitis depends on the ability of the immune system to activation by low doses of the allergen, quite fast suppression of proinflammatory cytokines induced by them, and active functioning of the system of anti-inflammatory cytokines.

Key words: persistent allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy, cytokines.

Аллергические заболевания в последние десятилетия характеризуются прогрессирующим ростом во всем мире. Аллергический ринит (АР) по степени распространенности, медико-социальной значимости, влиянию на здоровье и качество жизни занимает первое место среди других аллергических заболеваний. В структуре аллергопатологии удельный вес АР весьма высок (60-70%). Манифестация в раннем возрасте, нередкое прогрессирование болезни с развитием тяжелых форм и трансформацией в бронхиальную астму, частое сочетание с другими аллергическими заболеваниями, повышение числа осложнений и недостаточная эффективность фармакотерапии определяют актуальность изучения как патогенетических, так и терапевтических аспектов АР [1, 3, 7, 11].

Одним из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), заключающаяся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного [2]. Со времени появления АСИТ накоплен большой опыт ее клинического применения. Вместе с тем, сохраняют актуальность исследования ранних изменений иммунологической реактивности в ходе АСИТ, расширяющие понимание механизмов ее эффективности и способствующие разработке способов прогнозирования терапии. Механизмы АСИТ множественны и динамичны и в идеале приводят к такой перестройке иммунологической реактивности больного, при которой индуцируется толерантность к разрешающей дозе аллергена. Клинически успешная АСИТ ассоциируется

с индукцией Th1-профиля CD4⁺-лимфоцитов (уровень А); индукцией иммунологической толерантности, определяемой по относительному снижению аллерген-специфической реактивности и подавлению CD4⁺, CD25⁺-регуляторных Т-лимфоцитов (уровень А). Эффективность АСИТ не зависит от снижения уровня аллерген-специфических IgE (уровень А), а нарастание титра аллерген-специфических IgG не является предиктором продолжительности АСИТ и степени ее эффективности (уровень А). Вместе с тем, подавляющее большинство исследователей описывают только конечные изменения показателей иммунного статуса, индуцированные длительным введением дозы аллергена, существенно превышающей таковую при естественной экспозиции. Тем не менее, следует учитывать, что характер иммунологической реактивности больного на фоне АСИТ зависит от ряда факторов, в том числе от введенной дозы аллергена, и меняется в процессе лечения [9, 15]. Следует иметь в виду также возможность различной чувствительности больных к низким дозам аллергена и другие факторы, которые могут определять характер иммунологической реактивности на АСИТ, а впоследствии влиять на ее эффективность.

Цель исследования – изучение динамики показателей цитокинового статуса у больных персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) с учетом эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

Материалы и методы исследований

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия приняли участие 62 пациента с ПАР средней степени тяжести (27 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 18-40 лет (средний возраст 30,55±2,8 лет).

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза ПАР согласно международным стандартам ARIA [7] с длительностью обострений не менее 120 дней в году; клиническая, в том числе фармакологическая ремиссия заболевания на момент включения в исследование; подтвержденная сенсibilизация к пыльцевым и/или бытовым аллергенам; наличие информированного согласия.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для АСИТ; ранее проведенная АСИТ; иммуномодулирующая терапия в течение последних 6 мес.; наличие неаллергической патологии ЛОР-органов.

Специфическая диагностика и лечение проводилась на базе Республиканского научно-специализированного аллергологического центра МЗ Республики Узбекистан с использованием стандартных серийных аллергенов. АСИТ проводили по классической схеме методом подкожного введения водносолевых экстрактов аллергенов [2]. Интенсивность клинических проявлений оценивалась по пятибалльной шкале Duchaine (1955). Результат АСИТ расценивали как «отличный» при полном исчезновении симптомов или незначительных назальных явлениях и носовом дискомфорте при контакте с аллергеном; «хороший» – при сохранении эпизодических симптомов АР; «удовлетворительный»

– при сохранении симптомов ПАР, но менее выраженных, чем до лечения; «неудовлетворительный» – исход лечения, при котором состояние больного не изменилось или ухудшилось.

Состояние иммунного статуса оценивали на основании показателей клеточного, гуморального иммунитета, содержания интерлейкинов (IL). Путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови определяли CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD95⁺ с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент», Россия). Концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови оценивали в реакции двойной радиальной иммунодиффузии по G.Mancini, концентрацию общего IgE в сыворотке крови (МЕ/мл) – методом ИФА, использовали «IgE-ИФА-Бест-стрип» (Россия). Концентрацию IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 определяли методом иммуноферментного анализа (ООО «Цитокин», СПб, Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0». Количественная характеристика признака при нормальном распределении осуществлялась с помощью средней арифметической величины (M) и среднеквадратического отклонения (s); при распределении, отличном от нормального, использовали медианное значение показателя с интерквартильным размахом (Me[Q2-Q3]); для оценки достоверности различий между группами использовали критерии Уитни-Манна (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических симптомов у пациентов с ПАР после окончания полного курса АСИТ показал, что «хороший» или «отличный» эффект лечения был достигнут в 62,9% случаев (39 чел.), в 37,1% случаев (23 чел.) эффект был квалифицирован как «удовлетворительный». С учетом клинической эффективности АСИТ проведен сравнительный анализ клинико-иммунологических параметров и динамика иммунного статуса в двух группах пациентов: 1 группу составили 39 пациентов с отличным и хорошим эффектом (эффективная АСИТ), 2 группу – 23 больных ПАР с удовлетворительным эффектом АСИТ.

Клинико-аллергологическое обследование больных после курса АСИТ показало ряд факторов, оказывающих влияние на эффективность лечения (табл. 1). Как видно, АСИТ была малоэффективной у пациентов более старшего возраста ($p < 0,05$), которые имели более тяжелое течение заболевания ($p < 0,05$), большую интенсивность клинических проявлений ($p < 0,05$), частоту и длительность ($p < 0,05$) периодов обострения, большую частоту причинно-значимых аллергенов и степень сенсibilизации. Суммарная доза (в PNU) у этих пациентов была меньше. При первичном обследовании у пациентов этой группы выявлены более низкие показатели CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ и IgG ($p < 0,01$).

Таблица 1

Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с ПАР в зависимости от эффективности АСИТ

Показатели	1 группа	2 группа	p
	отличный/хороший	удовлетворительный	
Эффективность АСИТ			
Число пациентов, n	39	23	
Возраст, лет	29,3±1,9	33,9±1,1	<0,01
Процент клинических проявлений	66,7±2,1	76,8±4,0	<0,01
Интенсивность клинических проявлений, баллы	2,63±0,05	2,94±0,03	<0,01
Число обострений, раз	4,4±0,4	6,9±0,7	<0,01
Длительность обострений, дни	91,8±9,9	120,0±10,7	<0,05
Число причинно-значимых аллергенов,	5,2±0,4	8,0±0,5	<0,01
Суммарная доза аллергена (в PNU)	5935,1±316,8	4548,6±387,3	<0,01
CD3+	50,6±1,2	42,5±1,4	<0,01
CD4+	35,9±1,4	29,4±0,8	<0,01
CD8+	20,6±0,5	17,5±1,1	<0,01
CD20+	10,7±0,6	6,9±0,4	<0,01
CD16+	11,8±0,4	8,1±0,7	>0,05
CD23+	2,6±0,7	4,1±0,8	>0,05
CD95+	1,9±0,6	1,07±0,4	<0,01
CD4+/CD8+	1,24±0,04	0,83±0,01	<0,01
IgA	1,81±0,05	1,47±0,13	<0,01
IgM	1,2±0,02	1,1±0,01	>0,05
IgG	12,2±0,4	10,1±0,2	<0,01
Общий Ig E	412,9±21,4	402,9±18,9	>0,05

Как показали данные проведенного нами анализа, для обследованных пациентов значимыми предикторами недостаточной эффективности АСИТ являются: возраст больных (старше 30 лет), повышающий риск формирования неэффективности АСИТ в 1,16 раза; сезоны обострений: весна-лето-осень – в 1,69 раза, весна-осень – в 1,4 раза, весна – в 1,3 раза; число причинно-значимых аллергенов более 5 – в 2,01 раза; суммарная доза аллерген-специфической терапии менее 4000 PNU – в 2,48 раза; CD3+ менее 45% – в 2,0 раза; CD4+ менее 25% – в 2,67 раза; CD8+ менее 20% – в 4,0 раза; IgG менее 10 г/л – в 4,4 раза.

У пациентов после курса АСИТ, признанного удовлетворительным, отмечено статистически значимое снижение чувствительности назальных дыхательных путей к специфическому аллергену. Так, у пациентов этой группы наблюдалось снижение интенсивности заложенности носа на 50,8% (с 2,91 до 1,43 балла); снижение чихания – на 62,2% (с 2,91 до 1,1 балла); снижение конъюнктивальных проявлений – на 71,2% (с 2,83 до 0,82 балла) и респираторных проявлений – на 62,0% (с 3 до 1,14 балла). Данные клинических проявлений корректировали с выраженностью кожной чувствительности.

С учетом эффективности проведенной АСИТ в сравнительном аспекте была изучена также динамика

показателей цитокинового статуса (табл. 2). Анализ содержания провоспалительного цитокина IL-6 свидетельствует об усилении его экспрессии в начале лечения и существенном снижении на фоне АСИТ. В подгруппе с «хорошим/отличным» эффектом уровень IL-6 к 30-му дню уменьшился в 2,7 раза (p<0,05), через 90 дней – в 4,6 раза (p<0,05). У пациентов с удовлетворительной эффективностью АСИТ наблюдалось более медленное снижение уровня данного цитокина. Так, через 30 дней содержание IL-6 в этой подгруппе снизилось в 2 раза, после курса АСИТ – в 3,7 раза (p<0,05).

Еще одним цитокином с выраженными провоспалительными свойствами является IL-8. Его роль при топической патологии заключается, в первую очередь, в регуляции поздней фазы аллергической реакции, но значение в механизмах эффективности АСИТ практически не охарактеризовано. По данным некоторых авторов введение этиологически значимого аллергена больным сезонным АР не приводит к изменению синтеза IL-8 в течение суток [4]. Однако в работе других исследователей показано, что полный курс АСИТ сопровождался выраженным (3-4-кратным) усилением синтеза цитокина [5], что позволяет сделать предположение об участии IL-8 в регуляции дополнительных механизмов АСИТ.

Таблица 2

Динамика показателя цитокинового статуса пациентов с ПАР в зависимости от эффективности АСИТ

Параметр [25-75%]	До проведения АСИТ		АСИТ 30-й день		АСИТ 90-й день	
	1 группа (n=39)	2 группа (n=23)	1 группа (n=39)	2 группа (n=23)	1 группа (n=39)	2 группа (n=23)
IL-4, пг/мл	4,5 [0-15]	0,0 [0-0,5]	н.и.	н.и.	2,0 [0-6,1]*	0,0 [0-3,4]
IL-6, пг/мл	1,6 [0,75-3,15]	2,0 [1,45-2,85]	0,6 [0,22-1]	1# [0,85-1,2]	0,35 [0,1-1,54]	0,54*# [0,41-0,61]
IL-8, пг/мл	1,48 [0-3,11]	1,05 [0,7-4,2]	3,9*# [3,1-6,9]	2,85* [0-3,5]	3,8* [0-8,1]	5,0*# [3,6-7]
IL-5, пг/мл	0,0 [0-5]	0,0 [0-14]	н.и.	н.и.	20,0 [0-31]	12,5 [5-24]

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными; # – $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим исследованием; н.и. – не исследовано.

Результатами нашего исследования продемонстрировано повышение уровня IL-8 при проведении АСИТ. В группе с «отличным/хорошим» результатом лечения к 30-му дню терапии наблюдалось увеличение IL-8 в 2,6 раза, с сохранением достигнутого уровня в течение последующих двух месяцев. Низкая эффективность лечения ассоциировалась с более медленным и более продолжительным (до 90-го дня) повышением сыровоточного содержания этого цитокина. Такая динамика согласуется с высказанным предположением о том, что низкая чувствительность к высоким разведениям аллергена может быть причиной недостаточной активации иммунной системы на ранних этапах лечения, что впоследствии приводит к снижению его эффективности, а также с описанной динамикой других цитокинов, регулирующих воспалительный процесс на ранних этапах проведения АСИТ (IL-6) [10].

Неожиданные результаты были получены при анализе динамики IL-4 и IL-5. По данным литературы при эффективной АСИТ наблюдается снижение продукции этих цитокинов к концу полного курса лечения [8]. Известно, что различные дозы аллергена по-разному влияют на формирование Th- фенотипа иммунного ответа. В частности, известно, что низкие дозы аллергена промотируют Th2- вариант, а высокие дозы, характерные для поздних этапов АСИТ, способствуют синтезу Th1- спектра цитокинов [6]. В нашем исследовании «хороший/отличный» эффект терапии сопровождался достоверным снижением уровня IL-4 к 90-му дню ($p < 0,05$), что соответствует существующим представлениям о механизмах АСИТ. В группе пациентов, у которых АСИТ была малоэффективной, содержание IL-4 оставалось неизменным. В этой группе имела место большая частота случаев с неопределяемым уровнем IL-4 (64,6% против 20,4%). Возможно, меньшие активационные способности иммунной системы могут явиться причиной недостаточной эффективности АСИТ. Данные о динамике изменения IL-5 в процессе АСИТ носят неоднозначный характер [12-14]. В нашем исследовании исходный уровень IL-5 у большинства

больных был неопределяемым. К моменту достижения максимально лечебной дозы аллергена в группе с хорошим эффектом достигнуто статистически значимое усиление продукции цитокина. Несмотря на то, что недостаточная эффективность лечения ассоциировалась с отсутствием достоверных изменений показателя, к этому моменту определяемые количества цитокина имели 73,9% (17 из 23 чел.) больных. Возможно, в данном случае усиление синтеза IL-5 не отражает активацию аллергического воспаления, а может трактоваться как неспецифическая реакция организма на возросшую (максимальную) аллергенную нагрузку к этому сроку. Полученные результаты согласуются с данными R.Moverate et al. [13] о том, что АСИТ у больных с сенсибилизацией к пыльце растений в период поллинии этиологически значимых растений приводит к усилению экспрессии IL-4 и IL-5.

Заключение

Для больных АР средней степени тяжести характерна иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена, проявляющаяся снижением как абсолютного, так и относительного содержания CD3-лимфоцитов, снижением числа лимфоцитов, экспрессирующих на мембранах клеток CD4+, CD8+, CD16+-антигены. В процессе АСИТ отмечается различная динамика про- и противовоспалительных цитокинов, определяющая эффективность проводимой терапии. Эффективность АСИТ у больных с респираторными аллергиями зависит от исходной способности иммунной системы к активации низкими дозами аллергена, достаточно быстрой супрессии индуцированных ими провоспалительных цитокинов, а также активного функционирования системы противовоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуртова М.Н., Прокопьев Н.Я., Колунин Е.Т., Губин Д.Г., Дуров А.М. Причины возникновения, клиника и лечение аллергического ринита и бронхиальной астмы (Краткий обзор иностранной литературы) //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №10-1. С.29–37.

2. Гуцин И.С. Курбачева О. С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.

3. Дробик О.С. Насунова А.Ю. Аллергический ринит: взгляд аллерголога // Вестник оториноларингологии. 2014. №2. С.82–85.

4. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008. Т.81, №6. С.5–8.

5. Andersson T.N., Ekman G.J., Grönlund H., Buentke E., Eriksson T.L., Scheynius A., Van Hage-Hamsten M., Gafvelin G. A novel adjuvant-allergen complex, CBP-rFel d 1, induces up-regulation of CD86 expression and enhances cytokine release by human dendritic cells in vitro // *Immunology*. 2004. Vol.113, №2. P.253–259.

6. Arshad S.H. Primary prevention of asthma and allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol.116, №1. P.3–14.

7. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B., van Wijk R.G., Ohta K., Zuberbier T., Schünemann H.J.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol.126, №3. P.466–476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047

8. Ciprandi G., Marseglia G.L., Tosca M.A. Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2006. Vol.65, №1. P.34–37. doi: 10.4081/monaldi.2006.583

9. Fujisawa T., Nagao M., Hiraguchi Y., Hosoki K., Tokuda R., Usui S., Masuda S., Shinoda M., Hashiguchi A., Yamaguchi M. Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis // *Allergology Int.* 2009. Vol.58, №2. P.163–170. doi: 10.2332/allergolint.09-RAI-0097

10. Grzela K., Grzela T., Lazarczyk M., Korczak-Kowalska G., Wierzbicki P., Zawadzka-Krajewska A., Jozwiak J., Skopiński P. Influence of allergen-specific immunotherapy on IL-4-dependent IL-12 production by monocytes // *Int. J. Mol. Med.* 2002. Vol.10, №4. P.481–484.

11. Hayden M.L. Allergic rhinitis: diagnosis, treatment, and its effect on asthma // *J. Asthma Allergy Educator*. 2010. Vol.1. P.8–11.

12. Jutel M., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A. Mechanisms of allergen specific immunotherapy - T- cell tolerance and more // *Allergy*. 2006. Vol.61, №7. P.796–807. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01175.x

13. Moverare R., Rak S., Elfman L. Allergen-specific increase in (IL)-4 and IL-5 secretion from peripheral blood mononuclear cells during birch-pollen immunotherapy // *Allergy*. 2007. Vol.53, №3. P.275–281.

14. Park H.S., Nahm D.H., Kim H.Y., Suh Y.J., Cho J.W., Kim S.S., Lee S.K., Jung K.S. Clinical and immunologic changes after allergen immunotherapy with Hop Japanese pollen // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001.

Vol.86, №4. P.444–448.

15. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Silny P. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of children and you-ngsters suffering from atopic dermatitis. Part III. Serum concentrations of selected immunologic parameters // *Wiad. Lek.* 2005. Vol.58, №5-6. P.287–294.

REFERENCES

1. Gurtovay M.N., Procopiev N.Y., Kolunin E.T., Gubin D.G., Durov A.M. Allergic rhinitis and bronchial asthma: the incidence, causes, and treatment (review of foreign literature) *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2016; 10(Pt1):29–37 (in Russian).

2. Gushchin I.S. Kurbacheva O.S. Allergy and allergen-specific immunotherapy. M.: Farmarus Print Media; 2010 (in Russian).

3. Drobik O.S. Nasunova A.Yu. Allergic rhinitis: allergist's point of view. *Vestnik otorinolaringologii* 2014; 2:82–85 (in Russian).

4. Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (Part 1). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2008; 81(6):5–8 (in Russian).

5. Andersson T.N., Ekman G.J., Grönlund H., Buentke E., Eriksson T.L., Scheynius A., Van Hage-Hamsten M., Gafvelin G. A novel adjuvant-allergen complex, CBP-rFel d 1, induces up-regulation of CD86 expression and enhances cytokine release by human dendritic cells in vitro. *Immunology* 2004; 113(2):253–259.

6. Arshad S.H. Primary prevention of asthma and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(1):3–14.

7. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B., van Wijk R.G., Ohta K., Zuberbier T., Schünemann H.J.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(3):466–476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047

8. Ciprandi G., Marseglia G.L., Tosca M.A. Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2006; 65(1):34–37. doi: 10.4081/monaldi.2006.583

9. Fujisawa T., Nagao M., Hiraguchi Yu. Hosoki K., Tokuda R., Usui S., Masuda S., Shinoda M., Hashiguchi A., Yamaguchi M. Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis. *Allergology Int.* 2009; 58(2):163–170. doi: 10.2332/allergolint.09-RAI-0097

10. Grzela K., Grzela T., Lazarczyk M. et al. Korczak-Kowalska G., Wierzbicki P., Zawadzka-Krajewska A., Jozwiak J., Skopiński P. Influence of allergen-specific immunotherapy on IL-4-dependent IL-12 production by monocytes. *Int. J. Mol. Med.* 2002; 10(4):481–484.

11. Hayden M.L. Allergic rhinitis: diagnosis, treatment, and its effect on asthma. *J. Asthma Allergy Educator* 2010; 1:8–11.

12. Jutel M., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A. Mechanisms of allergen specific immunotherapy - T- cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61(7): 796–807. doi:

10.1111/j.1398-9995.2006.01175.x

13. Moverare R., Rak S., Elfman L. Allergen-specific increase in (IL)-4 and IL-5 secretion from peripheral blood mononuclear cells during birch-pollen immunotherapy. *Allergy* 2007; 53(3):275–281.

14. Park H.S., Nahm D.H., Kim H.Y., Suh Y.J., Cho J.W., Kim S.S., Lee S.K., Jung K.S. Clinical and immunologic changes after allergen immunotherapy with Hop

Japanese pollen. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. 86(4):444–448.

15. Silny W., Czarnańska-Operacz M., Silny P. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis. Part III. Serum concentrations of selected immunologic parameters. *Wiad. Lek.* 2005; 58(5-6):287–294.

Поступила 19.07.2018

Контактная информация

Марина Владимировна Антоноук,

доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения,
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: vfdnz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Marina V. Antonyuk,

MD, PhD, DSc, Professor, Head of Laboratory of Rehabilitation Treatment,

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,

73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: vfdnz@mail.ru