

Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему

REV - обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>

Статья поступила 25.02.2022

Статья принята в печать 03.03.2022

УДК: 616.211-002.193-022.854:612.017.3

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Мигачева Н.Б. входит в редакционную коллегию журнала



Н. Б. Мигачёва

ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443056, г. Самара, ул. К. Маркса, 165А, Россия

Мигачёва Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com

Актуальность. Аллергические заболевания, связанные с гиперчувствительностью к пыльцевым аллергенам (поллинозы), представляют собой актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему в связи с повсеместным увеличением распространенности, разнообразием клинических проявлений и негативным влиянием на качество жизни пациентов. Понимание механизмов, лежащих в основе формирования сенсibilизации к аллергенам ветроопыляемых растений, может стать основой для разработки инновационных стратегий лечения и профилактики поллиноза.

Цель данной статьи: проанализировать и систематизировать имеющиеся в настоящее время сведения о механизмах формирования пыльцевой сенсibilизации и реализации аллергии на пыльцевые аллергены.

Ключевые слова: аллергия, пыльца, сенсibilизация, аллергены, поллютанты, адъюванты.

Для цитирования: Мигачева НБ. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022;1: 4-15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>

Pollen allergy and pollen sensitization: a new look at an old subject

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>

Received 25.02.2022

The article is accepted for publication 03.03.2022

There is no source of funding.

Conflict of interest: N.B. Migacheva is a member of the editorial board.

N.B. Migacheva

Samara State Medical University, 165A, K. Marks av., 443056, Samara, Russia

Migacheva Natalia Begievna, MD, PhD, Head of Department of Pediatrics, Institution of Professional Education, Samara State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com

Relevance. Allergic diseases associated with hypersensitivity to pollen allergens (pollinosis) are an urgent medical and socio-economic problem due to widespread increase in prevalence, a variety of clinical manifestations and a negative impact on the quality of life. Understanding the mechanisms underlying the initiation of sensitization to plant-derived airborne allergens can become the basis for development innovative strategies for the treatment and prevention of hay fever.

The aim of the review is to analyze and systematize the currently available data on the mechanisms of the initiation of pollen sensitization and the realization of allergy to pollen allergens.

The purpose of this article: to systematize the information available today on the influence of the composition of the intestinal microflora on the immunopathogenesis of atopic dermatitis.

Keywords: allergy, pollen, sensitization, allergens, pollutants, adjuvants.

For citation: Migacheva NB. Pollen allergy and pollen sensitization: a new look at an old subject. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 1: 4-15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>

Для корреспонденции:

Мигачёва Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет,

Адрес: 443056, г. Самара, ул. К. Маркса, 165А, Россия,

E-mail: nbmigacheva@gmail.com

For correspondence:

Migacheva Natalia Begievna, MD, PhD, Head of Department of Pediatrics, Institution of Professional Education, Samara State Medical University,

Address: 165A, K. Marks av., 443056, Samara, Russia,

E-mail: nbmigacheva@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Поллиноз (аллергическое заболевание, обусловленное гиперчувствительностью к пыльце растений) является одним из самых распространенных проявлений аллергии в мире, где более 400 миллионов человек страдают от симптомов ассоциированной с пылью респираторной аллергии, а уровень сенсибилизации к пыльцевым аллергенам составляет от 1,6 до 40,9% [1–3]. Более того, многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют повсеместное увеличение распространенности поллинозов, что может быть связано с глобальным потеплением и высокой концентрацией в атмосферном воздухе поллютантов, влияющих на длительность периода вегетации, разнообразие пыльцевого спектра, увеличение количества пыльцевых зерен с выраженными повреждающими свойствами и повышение проницаемости слизистой оболочки респираторного тракта [4]. В последние годы поллиноз становится актуальной проблемой и в педиатрии — по данным эпидемиологических исследований, им страдает от 15 до 20% детей и подростков [5].

К настоящему времени из 987 различных официально описанных аллергенов 195 зарегистрированы как переносимые по воздуху аллергены растительного происхождения [3]. Ветер играет ключевую роль в индукции сенсибилизации к пыльце, обеспечивая прямой контакт ее зерен с клетками иммунной системы человека на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, глаз и рта, где влажная среда способствует высвобождению аллергенов и других сопутствующих биоактивных соединений из пыльцевого матрикса. Помимо запуска симптомов сезонного риноконъюнктивита, пыльца может также вызывать развитие астмы, поражения кожи и даже пищевую аллергию за счет структурной гомологии между пищевыми антигенами и некоторыми пыльцевыми аллергенами [2, 5, 6].

В связи с увеличением количества людей, страдающих поллинозом, разнообразием клинических проявлений и негативным влиянием на качество жизни пациентов пыльцевая аллергия становится все более серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. В связи с этим крайне важно понимать механизмы, лежащие в основе сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, что может стать основой для разработки инновационных стратегий лечения и профилактики полли-

ноза. Целью данного обзора является обобщение современных концепций и новейших достижений в исследованиях, посвященных изучению механизмов формирования пыльцевой сенсибилизации и влияющих на этот процесс факторов.

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Воздействие неинфекционных белков, попадающих в организм человека, в связи с их непатогенной природой обычно не запускает развитие иммунного ответа, однако аллергическая сенсибилизация является одним из исключений из этого правила. Пыльцевая аллергия представляет собой опосредованную I типом гиперчувствительности реакцию на непатогенные антигены внешней среды, которая характеризуется дисбалансом иммунного ответа и гиперпродукцией IgE [7].

При I типе гиперчувствительности антиген-презентирующие клетки (АПК), преимущественно дендритные клетки (ДК), контролируют дифференцировку наивных Т-хелперов (Th) в эффекторные Т-клетки, такие как Th1 или Th2, в зависимости от природы и источника антигена. При первичной встрече с антигеном Th2 поляризация — признак аллергической сенсибилизации — запускается передачей сигналов интерлейкина (ИЛ) 4 и характеризуется секрецией Th2-ассоциированных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) [8]. ИЛ-4 играет ключевую роль в инициации сенсибилизации, тогда как ИЛ-5 и ИЛ-13 абсолютно необходимы на более поздних стадиях процесса сенсибилизации и в эффекторной фазе. ИЛ-5 преимущественно ответственен за эозинофилию дыхательных путей и их гиперреактивность, а ИЛ-13 в основном способствует поддержанию аллергического воспаления за счет рекрутинга различных эффекторных клеток к органам-мишеням [9, 10].

В процессе активации Th2-цитокинов происходит переключение В-лимфоцитов на продукцию антиген-специфических IgE-антител, которые притягивают тучные клетки и базофилы путем связывания с его высокоаффинным рецептором FcεRI. Аллергическая сенсибилизация определяется наличием аллерген-специфических IgE. При повторном воздействии антигена перекрестное связывание аллергена с IgE вызывает дегрануляцию клетки и быстрый выброс воспалительных медиаторов, приводящий к привлечению в очаг

других иммунных клеток и, следовательно, возникновению аллергических симптомов [11].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ

Аллергия является многофакторным заболеванием, однако отдельные факторы и их соответствующий вклад в формирование сенсibilизации к настоящему времени окончательно не определены. Высокую распространенность аллергических заболеваний, с одной стороны, связывают с «прозападным» стилем жизни, с другой — с экологическими и генетическими факторами. Многочисленные генетические исследования открывают широкие перспективы в выявлении ассоциаций с аллергическими заболеваниями, однако их мультифакторный характер и гетерогенная манифестация в настоящее время не дают возможности в полной мере интегрировать эти знания в клиническую практику [3].

В соответствии с гигиенической гипотезой, предложенной Strachan в 1989 году, но пересмотренной и обновленной в течение последних лет в связи с появлением новых данных, на готовность иммунной системы реализовать аллергические реакции существенное влияние оказывают различные переменные, ассоциированные с т.н. прозападным образом жизни человека [12]. К ним относятся изменения окружающей среды, рациона питания, микробного разнообразия, лекарственной нагрузки и пр. Например, проживание на ферме (в противовес жизни в урбанизированных городах) или богатый клетчаткой рацион (в отличие от нерационального питания) рассматриваются как полезные факторы, приводящие к формированию иммунологической толерантности. Хорошо известно, что стимулы окружающей среды напрямую связаны с эпигенетической модификацией, и эпигенетические механизмы могут способствовать инициации сенсibilизации, а также влиять на течение аллергического заболевания, хотя эта многообещающая область еще недостаточно изучена в отношении аллергических заболеваний [13]. Однако экспериментальные и эпидемиологические данные последних десятилетий свидетельствуют, что процесс аллергической сенсibilизации зависит не только от генетики организма-хозяина и факторов окружающей среды, но и от особенностей самого аллергенного источника (в частности, пыльцы).

ИНИЦИАЦИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПЫЛЬЦЕВЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ

Помимо известных компонентов адаптивного иммунитета, вовлеченных в формирование аллергической сенсibilизации, чрезвычайно важная роль в этом процессе принадлежит собственно эпителию, поскольку он представляет собой место первичного контакта человеческого организма с пыльцой. Происходит ли это на слизистой оболочке полости рта, обонятельном или роговичном эпителии, до сих пор является предметом дискуссии, кожа также рассматривается в качестве возможного пути сенсibilизации к пыльцевым аллергенам [14]. При попадании на поверхность пыльца увлажняется и выделяет гидрофильный «коктейль», состоящий из аллергенных и не аллергенных протеинов и других биоактивных молекул, создающих воспалительную среду, благоприятную для Th2-поляризации [15].

Эпителиальные клетки и АПК наделены рядом образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRRs), таких как Toll-подобные рецепторы (TLRs) и рецепторы, активируемые протеазами (protease activated receptors — PARs), которые необходимы для обеспечения механизмов первой линии защиты против патогенов. Подавляющее большинство зерен пыльцы деревьев, трав и сорняков, включая белую березу, райграс, амброзию полыннолистную, содержат протеолитические ферменты, способные разрушать эпителиальный барьер [16, 17]. Часть из них принадлежат к семейству цистеиновых, сериновых и аспарагиновых протеаз и отвечают за разрушение плотных контактов, обеспечивающих транспортировку молекул аллергенов через эпителий. Было показано, что происходящее при этом повреждение эпителиальных клеток является необратимым, однако может быть блокировано специфическими ингибиторами протеаз [18]. Однако пока остается неясным, происходят ли такие протеазы собственно из пыльцы (внутреннего происхождения) или из населяющих пыльцу микроорганизмов (внешнего происхождения). Очищенные аллергены, которые сами по себе не являются протеазами, также вступают во взаимодействие с эпителиальным барьером [19]. Например, стимуляция аллергенами пыльцы японского кедрового дерева увеличивает экспрессию уровня PAR2 эпителиальными клетками дыхательных путей человека [20].

Пыльцевой матрикс

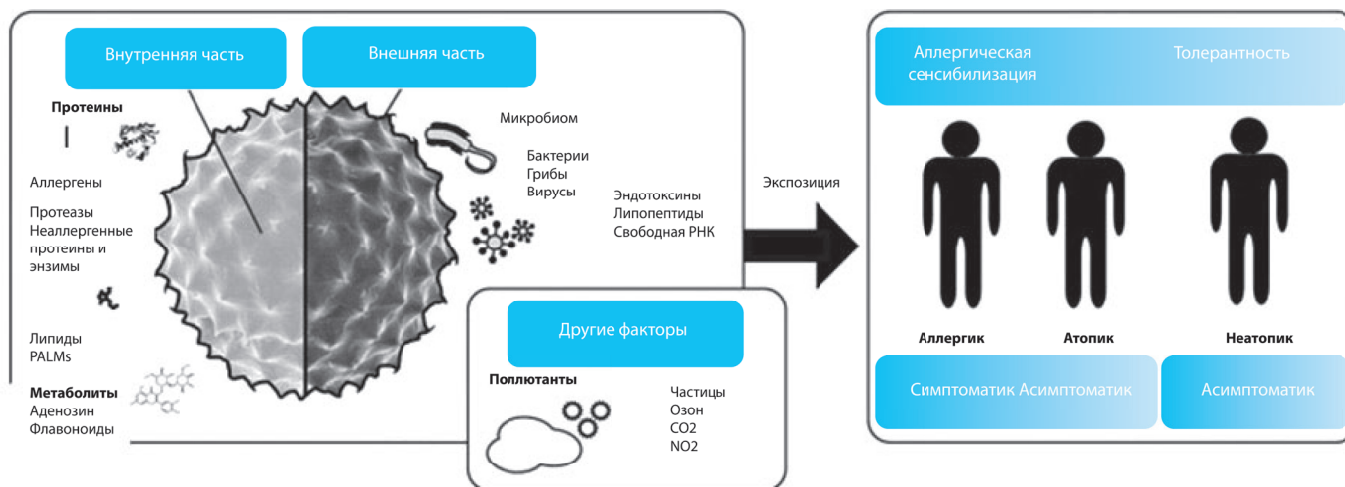


Рис. 1. Содержание пыльцевого матрикса, влияющее на сенсibilизирующий потенциал аллергенного пыльцевого источника (адаптировано из Pointner L, Bethanis A, Thaler M, Traidl-Hoffmann C, Gilles S, Ferreira F, Aglas L. Initiating pollen sensitization - complex source, complex mechanisms. Clin Transl Allergy. 2020; 10:36.)

Fig. 1. Pollen matrix content affecting the sensitizing potential of an allergenic pollen source

Внутренняя часть состоит из соединений, присущих пыльце, а внешняя фракция включает микробиом, состоящий из различных штаммов бактерий, вирусов и грибов. Основными иммуностимуляторами являются протеины, включающие аллергены с собственной адьювантной активностью, неаллергенные протеазы, а также липиды и метаболиты (PALMs), аденозин и флавоноиды. Кроме того, климат и воздействие атмосферных поллютантов формируют состав пыльцевого матрикса. PALMs - pollen-associated lipid mediators (ассоциированные с пыльцой липидные медиаторы); CO₂ – углекислый газ; NO₂ – оксид азота.

При стимуляции пыльцевыми экстрактами эпителиальные клетки выделяют большое количество провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли α. Кроме того, секреция проаллергических аларминов (в частности, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), ИЛ-33, ИЛ-25) смещает иммунный ответ в сторону Th2 и способствует аллергической сенсibilизации [21]. Показано, что уровень TSLP повышен в назальном секрете пациентов с аллергическим ринитом, однако нет доказательств прямой корреляции между экспрессией TSLP и уровнем аллерген-специфических IgE, что свидетельствует о более общей роли TSLP в развитии и поддержании Th2-воспаления [22]. Вероятно, этот процесс реализуется за счет активации дендритных клеток и макрофагов, усиления экспрессии ими лиганда OX40 (OX40L), который связывает рецептор OX40 на поверхности наивных CD4⁺ лимфоцитов, и прямой индукции ИЛ-4⁺ и ИЛ-13⁺ Т-клеток [23]. Индуцированная пыльцой секреция TSLP и ассоциированное с ней воспаление являются зависимыми от TLR4 и, вероятно, связаны с оксидативным стрессом. Так, стимуляция эпи-

телиальных клеток пыльцевыми экстрактами амброзии, березы, тимофеевки и горного кедра приводила к повышению количества выделяемых активных форм кислорода (АФК) [24]. Следовательно, вклад окислительного стресса в развитие аллергической сенсibilизации, по-видимому, опосредован АФК, которые повышают экспрессию PAR2 в эпителиальных клетках, а также секрецию TSLP и ИЛ-8, который, в свою очередь, является фактором, ответственным за рекрутирование нейтрофилов при аллергическом воспалении дыхательных путей.

Наряду с описанными реакциями, важная роль в развитии Th2-воспаления при пыльцевой сенсibilизации принадлежит ИЛ-33, который связывает и активирует рецептор ST2 на поверхности дендритных клеток и Т-лимфоцитов, усиливая таким образом Th2-поляризацию и экспрессию ассоциированных цитокинов ИЛ-5 и ИЛ-13 [25]. Нокаутированные по рецептору TSLP и ST2 мыши демонстрировали полную абляцию Th2-ответа со снижением эозинофилии и продукции специфических IgE по сравнению со здоровыми животными [26]. Эти наблюдения поддерживают идею о том, что TSLP и ИЛ-33 являются ключе-

выми игроками в формировании сенсibilизации к пыльце.

Еще одним цитокином, вовлеченным в механизмы аллергической сенсibilизации, является ИЛ-25, обладающий способностью инициировать и активировать врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2) и Th2-клетки [27]. Повышенная концентрация ИЛ-25 была обнаружена в назальном секрете и супернатантах у пациентов с аллергией на пыльцу японского кедр [28]. Тем не менее прямое сравнение с ИЛ-33 показало меньшую активность ИЛ-25 в отношении развития индуцированной пылью бронхиальной гиперреактивности [29].

Активно обсуждается вопрос вовлечения в инициацию аллергического воспаления TLR4 и их лигандов, таких как липополисахарид (LPS) эндотоксина, низкие дозы которого оказались ассоциированы с индукцией Th2-клеток [30]. В то время как дефицит TLR4 подавляет способность пыли березы активировать ДК, стимуляция TLR4-дефицитных дендритных клеток пыльцевыми экстрактами японского кедр, кипариса, амброзии вызывала усиление созревания маркеров и индуцированной секреции цитокинов так же, как в клетках дикого типа. Продемонстрировано, что совместное введение TLR4 и их агонистов привело к общей супрессии аллергического ответа за счет сдвига иммунного баланса в сторону Th1 [31].

Представленные наблюдения свидетельствуют о том, что для некоторых, хотя и не для всех, источников пыли активация дендритных клеток является необходимым сигналом для Т-клеточной поляризации, происходящей в TLR4-независимой манере. В то же время было продемонстрировано, что сигналы врожденного иммунитета не являются строго необходимыми для инициации воспалительного аллергического ответа, так как ИЛ-4, ключевой цитокин Th2-поляризации, может обходить TLR4-зависимый путь [32].

В процессе аллергической сенсibilизации ДК могут активироваться либо непосредственно источником аллергена, либо опосредованно секретруемыми эпителиальными клетками аларминами. В свою очередь, активированные ДК способствуют Th2-поляризации, передавая сигналы наивным Т-лимфоцитам тремя важными путями: через пептиды антигенного происхождения, экспрессию костимулирующих молекул и секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов [33].

Активированные ДК в условиях Th2-поляризации демонстрируют активацию регуляторного фактора интерферона 4 (IRF4), GATA-3, OX40L и других, что приводит к последующей секреции ими CCL17, CCL22 и CXCL13, а также экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR5 and CCR7, и дает возможность мигрировать в лимфатические узлы, где они обеспечивают преобразование наивных Т-лимфоцитов в антиген-специфические Т-клетки [34, 35].

Помимо экстраординарной роли ДК, в продукцию ИЛ-4 активно изучается вклад базофилов, тучных клеток и Т лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы NKT-клеток, однако их значение пока остается спорным, особенно в контексте пыльцевой сенсibilизации.

Таким образом, механизмы индукции аллергической сенсibilизации пыльцевыми антигенами в настоящее время продолжают изучаться. Вероятно, различные источники аллергенной пыли взаимодействуют с разными врожденными рецепторами и сигнальными путями. Вовлечение в процесс различных PRR, секретруемых аларминов, клеток врожденного иммунитета подтверждает, что аллергическая сенсibilизация к пыльце, скорее всего, является результатом определенной комбинации специфических сигналов, чем проявлением общей аллергенной детерминанты.

РОЛЬ ПЫЛЬЦЕВОГО МАТРИКСА В АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ

Значительный интерес исследователей вызывает вопрос, почему одни белки окружающей среды вызывают aberrантную Th2-опосредованную сенсibilизацию, а другие — нет. Пыльцевые аллергены обладают специфическими физико-химическими свойствами, такими как гидрофильность, посттрансляционная модификация и структурная стабильность, которые обеспечивают их биодоступность и облегчают поглощение антигена АПК [36].

Некоторые пыльцевые аллергены демонстрируют собственную адьювантную активность. Например, гликановые структуры на Cyn d 1 (аллерген пыли бермудской травы) имитирует молекулярный паттерн, который связывает лектиновые рецепторы С-типа, распознающие сложные гликановые структуры, а цистеиновая протеаза Amb a 11 из пыли амброзии способна

инициировать воспаление 2 типа путем прямого энзимного разрушения эпителиального барьера [37, 38]. Несмотря на представленные данные, не существует единой концепции, которая была бы применима для объяснения молекулярной основы аллергенности, то есть способности некоторых молекул индуцировать Th2-воспаление и продукцию IgE-антител. Однако растущее количество доказательств подтверждает важнейшую роль компонентов пыльцевого матрикса, выделяемых совместно с аллергенами, в формировании аллергической сенсibilизации.

Иммуномодулирующий потенциал пыльцевого матрикса

Различные исследования подтверждают, что аллергенный потенциал пыльцевых белков зависит от состава их источников. Так, *in vitro* очищенный рекомбинантный Bet v 1 (rBet v 1) не может индуцировать созревание ДК по сравнению с полным водным экстрактом пыльцы березы. Напротив, *in vivo* водный экстракт, но не rBet v 1, индуцирует Th2-поляризацию [39]. Полученные результаты подтверждают, что чистый rBet v 1 является слабым иммуногеном. Показано также, что по сравнению с полным экстрактом пыльцы тимофеевки рекомбинантный Phl p 5 (rPhl p) оказался неспособным без адьюванта индуцировать продукцию ИЛ-4 Т-клетками в модели *in vivo* [40]. Противоречивые результаты представлены в отношении мажорного аллергена пыльцы амброзии Amb a 1. В одном из исследований полный водный экстракт амброзии, но не очищенный Amb a 1, индуцировал Th2-ответ у мышей [41]. С другой стороны, показано, что очищенные природные изоформы Amb a 1 способны вызывать продукцию высоких титров IgE у мышей даже в отсутствие алюминиевого адьюванта [42].

Некоторые очищенные аллергены не обладают собственной сенсibilизирующей активностью. В то же время содержимое соответствующих пыльцевых зерен (в составе водных пыльцевых экстрактов) наделяет их полным аллергенным потенциалом. В соответствии с данной гипотезой сенсibilизация к конкретному аллергену может быть результатом предварительного примирования Th2-микросредой, запускаемого содержащимися в пыльце не аллергенными адьювантными компонентами (феномен Th2-примирования) [43]. Тем не менее факторы, определяющие высокую сенсibilизацию к мажорным аллерги-

нам, остаются неясными. Возможно, важная роль в этом принадлежит количеству и стабильности пыльцевого протеина. Так, например, Bet v 1 является самым распространенным белком в экстракте пыльцы березы (10–30% от всех протеинов) [39], а его термическая и протеолитическая стабильность может модулироваться внутренними компонентами пыльцы [44]. В этом случае собственно аллергены могут рассматриваться в качестве вторичных мишеней сенсibilизации, тем самым определяя антигенную специфичность аллергического воспалительного ответа.

Состав пыльцевого матрикса: внутренние и внешние соединения

Пыльцевые аллергены встроены в сложный гетерогенный матрикс, состоящий из множества биоактивных молекул, сопутствующих аллергену при проникновении в организм и, следовательно, в процессе формирования сенсibilизации. Этот матрикс состоит из 2 частей: внутренней и внешней. Внутренняя часть представлена соединениями, из которых состоит пыльца — белки, метаболиты, липиды, углеводы. Внешняя часть — это находящиеся на поверхности пыльцевого зерна вирусы, аэрозоли, частички поллютантов, а также ассоциированный с пыльцой микробиом [45–47]. В совокупности эти компоненты представляют собой специфический комплекс для аллергена — пыльцевой матрикс, рассматриваемый в настоящее время как детерминанта его аллергенности и Th2-сенсibilизации.

Внутренняя часть пыльцевого матрикса

Пыльцевые зерна богаты липидами, обладающими иммуномодулирующими свойствами и обеспечивающими серьезный вклад в патогенез пыльцевой аллергии [48]. Показано, что фосфолипиды пыльцы кипариса презентуются Т-клеткам родственными МНС молекулами через CD1-взаимодействие, вызывающее Т-клеточную пролиферацию и секрецию ИФН- γ и ИЛ-4 у сенсibilизированных к кипарису индивидов, но не у здоровых людей [49]. Несколько исследований описали иммуномодулирующую активность небелковых низкомолекулярных соединений, полученных из пыльцевых экстрактов, способных активировать передачу сигналов врожденного иммунитета и индуцировать преимущественно Th2-ориентирование иммунного ответа [50].

Ассоциированные с пыльцой липидные медиаторы (PALMs — pollen-associated lipid mediators),

классифицируемые как лейкотриеноподобные молекулы и фитопростаны, представляют собой эйкозаноидоподобные молекулы, участвующие в реакциях растений на стресс. PALMs обнаруживаются в водных экстрактах различных видов пыльцы и обладают способностью привлекать клетки врожденного иммунитета и подавлять Th1-дифференцировку [51]. Такие липидные медиаторы, выделенные из пыльцы тимофеевки и березы, продемонстрировали способность привлекать и активировать человеческие нейтрофилы и эозинофилы, а небелковая низкомолекулярная фракция пыльцы амброзии усиливала продукцию IgE Th2-примированными В-клетками [52].

Аденозин был идентифицирован в пыльце как метаболит и иммуномодулятор с двойными свойствами. В аллогенных культурах обработанные экстрактом пыльцы березы ДК от здоровых (неатопичных) доноров индуцировали примирование регуляторных Т-клеток. Однако этот эффект, опосредованный аденозином пыльцы, был значительно менее выражен в культуре ДК atopичных доноров [53]. Однако в опытных моделях аллергии на амброзию у мышей был продемонстрирован дивергентный эффект аденозина: протективный во время сенсibilизации и провоспалительный во время провокации [41]. Тем не менее некоторые исследователи подвергают сомнению значение аденозина в развитии аллергической сенсibilизации в связи с чрезвычайно низким его содержанием в различных видах пыльцы, что определяет потребность в проведении дополнительных исследований в данной области.

Наконец пыльца содержит неаллергенные протеазы, либо содержащиеся во внутренней части матрикса, либо внешние, производные ее микробиома. Пыльцевые протеазы могут разрушать плотные контакты, нарушая целостность эпителиального барьера дыхательных путей и облегчая, таким образом, поглощение антигена АПК [54]. В мышинных моделях астмы также была продемонстрирована критическая роль пыльцевых протеаз при добавлении их к вдыхаемому овальбумину в формировании аллергического воспаления в легких [55].

Внешняя часть пыльцевого матрикса

Загрязняющие вещества (поллютанты) в атмосферном воздухе, такие как частицы выхлопных газов, озон, двуокись углерода и оксид азота, могут оказывать различные негативные эффекты

не только на людей, но и на растения и их пыльцу [56]. Поллютанты могут влиять на состав пыльцевой микробиоты, вызывать химическую модификацию аллергенов, действовать в качестве адъюванта, повреждать эпителиальный барьер, активировать иммунные клетки и, таким образом, вызывать воспаление и Th2-поляризацию [47, 57]. Так, описана корреляция между воздействием атмосферных загрязнителей и содержанием аллергенов, а также иммуностимулирующих соединений в пыльце [56–58]. Пыльца, собранная с растений, произрастающих вдоль дорог с интенсивным движением и подверженных интенсивному загрязнению воздуха, содержит более высокие уровни PALMs, чем пыльца с растений сельской местности [59].

Показана положительная ассоциация между уровнем озона в атмосферном воздухе и сенсibilизацией к *Bet v 1* у чувствительных пациентов. Напротив, содержание в пыльце липидных медиаторов, структурно и функционально гомологичных простагландину E2 млекопитающих, обратно коррелировало с концентрацией озона в воздухе, что может оказывать влияние на формирование сенсibilизации и реализацию клинических симптомов пыльцевой аллергии [60].

Положительная корреляция также была недавно выявлена между загрязнителями атмосферного воздуха и микробным разнообразием пыльцы березы и тимофеевки, которое в последующем обнаружило ассоциацию с содержанием в ней аллергенов и PALMs, хотя микробные виды, вовлеченные в реализацию обсуждаемого иммуномодулирующего эффекта, пока не идентифицированы [61].

Тем не менее эффект микробиоты, заселяющей пыльцу, заслуживает дальнейшего изучения. Известно, что ее состав изменчив и специфичен для каждого вида пыльцы [61, 62]. Наряду с собственными (внутренними) липидами пыльцы, липиды микробиоты являются источником иммуномодуляторов и усилителями процесса сенсibilизации [48]. Липополисахариды грам-негативных бактерий часто обсуждаются в контексте аллергической сенсibilизации [63]. Предполагается, что эндотоксин *Pseudomonas spp.* и *Pantoea spp.*, полученный из экстракта пыльцы полыни, может играть критическую роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей *in vivo*. Грам-положительные бактерии также могут

способствовать адъювантной активности пыльцы, как, например, *Bacillus cereus* и *B. subtilis*, обнаруживаемые в больших количествах на поверхности пыльцы тимофеевки и способные индуцировать созревание ДК от доноров, страдающих аллергией на травы [64].

Влияние вирусной инфекции растений на сенсibiliзирующий потенциал пыльцы к настоящему моменту остается в значительной степени неизвестным. В небольшом пилотном исследовании сравнивали размер кожных тестов с экстрактами пыльцы ежи, инфицированной и неинфицированной потивирусом [65]. Полученные различия свидетельствуют, что пациенты могут быть более чувствительны к вирус-инфицированной пыльце, а это может оказывать влияние на результаты как диагностики, так и лечения аллергии.

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АИТ) является единственным патогенетическим подходом к лечению аллергических заболеваний, воздействующим на лежащие в их основе молекулярные и клеточные механизмы. Эффект АИТ связан с формированием толерантности к причинно-значимому аллергену, в частности, к аллергену пыльцы, при длительном его введении в организм и опосредован иммуносупрессивной функцией (прямым взаимодействием или выделением противовоспалительных цитокинов) регуляторных Т- и В-клеток, а также толерогенными ДК [66, 67].

При лечении пыльцевой аллергии в настоящее время АИТ проводится пыльцевыми экстрактами, применяемыми в подкожной (ПКИТ) или сублингвальной (СЛИТ) форме. Оба варианта лечения приводят к эффективному облегчению клинических симптомов, хотя однозначные результаты сравнительных исследований эффективности этих методов пока отсутствуют, а выбор метода введения аллергена часто зависит от индивидуальных возможностей и предпочтений пациента [68]. Технология приготовления аллергенов для ПКИТ предполагает использование адъюванта (например, гидроксида алюминия), требуемого для усиления адаптивного иммунного ответа. Однако, как уже обсуждалось выше, пыльцевые экс-

тракты обладают собственной иммуномодулирующей эффективностью и могут в равной степени использоваться без адъюванта.

Хотя к настоящему моменту недостаточно результатов исследований эффективности рекомбинантных аллергенов, очевидно, что они менее эффективны, чем экстракты пыльцевых аллергенов за счет наличия в последних адъювантных сигналов, усиливающих механизмы толерантности [69].

Большинство современных пыльцевых препаратов для АИТ стандартизованы по концентрации мажорного аллергена, что допускает недооценку сложной природы этих экстрактов. Учитывая такие особенности, практически невозможно сделать точные выводы относительно иммунореактивности пыльцевых экстрактов, т.е. их способности индуцировать иммунологическую толерантность, что находит отражение в большом разбросе пациентов, ответивших или не ответивших на терапию, а также недостаточной комплаентности. Другими недостатками, связанными с АИТ, являются ограниченное количество биомаркеров — предикторов эффективности терапии, большая продолжительность лечения и возможность развития нежелательных явлений [66, 67, 70]. Чтобы преодолеть эти концептуальные препятствия, крайне важно обратить внимание на необходимость улучшения существующих процедур АИТ и предоставить достойную альтернативу, способную не только ускорить формирование иммунологической толерантности, но и продлить достигнутый эффект.

В свете настоящего обзора, учитывая чрезвычайно важное значение TSLP, ИЛ-33 и ИЛ-25 в поддержании Th2-ответа, воздействие на алармины или соответствующие сигнальные пути может представлять собой привлекательную альтернативу и/или дополнение к существующим протоколам АИТ. Кроме того, последующее изучение толерогенных компонентов пыльцы может предоставить дополнительные терапевтические инструменты для улучшения эффективности АИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пыльцевая сенсibilизация является результатом сложных взаимодействий между компонентами врожденной иммунной системы

и аллергеном, доставляемым совместно с содержащимися в пыльце адъювантами. Предполагается, что эти собственные адъюванты вносят значимый вклад в создание провоспалительной микросреды в местах воздействия аллергена, которая способствует Th2-поляризации в очаге и регионарных лимфатических узлах. Поскольку многочисленные исследования показали разнонаправленные иммунологические эффекты пыльцевых источников при взаимодействии с клетками организма, целесообразно предположить, что инициация сенсibilизации различными пыльцевыми аллергенами происходит путем

различных молекулярных механизмов и, вероятно, с участием специфических для пыльцы иммунных адъювантов. Идентичность этих содержащихся в пыльце факторов, запускающих начальные сигналы Th2-поляризации, остается в значительной степени неизвестной. Поэтому их идентификация и оценка роли в инициации аллергической сенсibilизации требуют последующего изучения, что может проложить путь к разработке новых терапевтических и профилактических стратегий для эффективного контроля заболеваний, обусловленных пыльцевой сенсibilизацией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lake IR, Jones NR, Agnew M, Goodess CM, Giorgi F, Hamaoui-Laguel L, et al. Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect.* 2017; 125(3): 385–391.
2. Горячкина ЛА, Дробик ОС, Насунова АЮ. Поллинозы: современный взгляд на проблему. Вестник семейной медицины. 2012; 1: 10–6. [Goryachkina LA, Drobik OS, Nasunova AYU. Pollinozy: sovremennyy vzglyad na problemu. Vestnik semejnoy mediciny. 2012; 1: 10–6. (InRuss.)]
3. Pointner L, Bethanis A, Thaler M, Traidl-Hoffmann C, Gilles S, Ferreira F, Aglas L. Initiating pollen sensitization – complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy.* 2020; 10: 36.
4. Емелина ЮН, Воронцова ОА, Бельтюков ЕК. Анализ аэропаллинологического спектра в г. Екатеринбурге. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 4: 42–44. [Emelina UN, Voroncova OA, Bel'tyukov EK. Analiz aeropalinologicheskogo spektra v g. Ekaterinburge. Allergologia i immunologia v pediatrii. 2021; 4: 42–44. (InRuss.)]
5. Балаболкин ИИ. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 3 (62): 6–14. [Balabolkin II. Pollinoz u detej i podrostkov: sovremennyye aspekty patogeneza i tendencii v terapii. Allergologia i immunologia v pediatrii. 2020; 3 (62): 6–14. (InRuss.)]
6. Treudler R, Simon JC. Pollen-related food allergy: an update. *Allergol J Intern.* 2017; 26: 273–282.
7. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology.* 2001; 158 (1–2): 43–49.
8. Kumar S, Jeong Y, Ashraf MU, Bae YS. Dendritic cell-mediated T_H2 immunity and immune disorders. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (9): 2159.
9. Blumchen K, Kallinich T, Hamelmann E. Interleukin-5: a novel target for asthma therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2001; 1 (3): 433–453.
10. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Gharibi T, Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: a review on its roles in some human diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2015; 62 (4): 341–378.
11. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, et al. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy.* 2013; 68 (2): 161–170.
12. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136 (4): 860–865.
13. Potaczek DP, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics.* 2017; 9 (4): 539–571.
14. Mattila P, Joenvaara S, Renkonen J, Toppila-Salmi S, Renkonen R. Allergy as an epithelial barrier disease. *Clin Transl Allergy.* 2011; 1 (1): 5.
15. Gilles-Stein S, Beck I, Chaker A, Bas M, McIntyre M, Cifuentes L, et al. Pollen derived low molecular compounds enhance the human allergen specific immune response in vivo. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46 (10): 1355–1365.
16. McKenna OE, Posselt G, Briza P, Lackner P, Schmitt AO, Gadermaier G, et al. Multi-approach analysis for the identification of proteases within birch pollen. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (7): 1433.
17. Mabalirajan U. Possible involvement of protease-mediated neutrophil recruitment and epithelial barrier disruption in ragweed pollen sensitization. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56 (2): 271–272.
18. Van Cleemput J, Poelaert KCK, Laval K, Impens F, Van den Broeck W, Gevaert K, et al. Pollens destroy respiratory epithelial cell anchors and drive alphaherpesvirus infection. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 4787.

19. Lopez-Rodriguez JC, Solis-Fernandez G, Barderas R, Villalba M, Batanero E. Effects of Ole e 1 on Human Bronchial Epithelial Cells Cultured at the Air-Liquid Interface. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28 (3): 186–189.
20. Kumamoto J, Tsutsumi M, Goto M, Nagayama M, Denda M. Japanese Cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergen induces elevation of intracellular calcium in human keratinocytes and impairs epidermal barrier function of human skin ex vivo. *Arch Dermatol Res*. 2016; 308 (1): 549–544.
21. Hosoki K, Brasier AR, Kurosky A, Boldogh I, Sur S. Reply: protease plays a role in ragweed pollen-induced neutrophil recruitment and epithelial barrier disruption. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017; 56 (2): 272–273.
22. Zhu DD, Zhu XW, Jiang XD, Dong Z. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122 (19): 2303–2307.
23. Deng R, Chen X, Zhang Y, Bian F, Gao N, Hu J, et al. Short ragweed pollen promotes M2 macrophage polarization via TSLP/TSLPR/OX40L signaling in allergic inflammation. *Mucosal Immunol*. 2019; 12 (5): 1141–1149.
24. Hosoki K, Redding D, Itazawa T, Chakraborty A, Tapryal N, Qian S, et al. Innate mechanism of pollen- and cat dander-induced oxidative stress and DNA damage in the airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140 (5): 1436–9. e5.
25. Li J, Zhang L, Chen X, Chen D, Hua X, Bian F, et al. Pollen/TLR4 innate immunity signaling initiates IL-33/ST2/Th2 pathways in allergic inflammation. *Sci Rep*. 2016; 6: 36150.
26. Akasaki S, Matsushita K, Kato Y, Fukuoka A, Iwasaki N, Nakahira M, et al. Murine allergic rhinitis and nasal Th2 activation are mediated via TSLP- and IL-33-signaling pathways. *Int Immunol*. 2016; 28 (2): 65–76.
27. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol*. 2011; 12 (11): 1055–1062.
28. Kouzaki H, Kikuoka H, Matsumoto K, Kato T, Tojima I, Shimizu S, et al. A mechanism of interleukin-25 production from airway epithelial cells induced by Japanese cedar pollen. *Clin Immunol*. 2018; 193: 46–51.
29. Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (4): 933–941.
30. Kumar S, Adhikari A. Dose-dependent immunomodulating effects of endotoxin in allergic airway inflammation. *Innate Immun*. 2017; 23 (3): 249–257.
31. Velasco G, Campo M, Manrique OJ, Bellou A, He H, Arestides RS, et al. Toll-like receptor 4 or 2 agonists decrease allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005; 32 (3): 218–224.
32. Dittrich AM, Chen HC, Xu L, Ranney P, Connolly S, Yarovinsky TO, et al. A new mechanism for inhalational priming: IL-4 bypasses innate immune signals. *J Immunol*. 2008; 181 (10): 7307–7315.
33. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017; 280 (1): 41–56.
34. Leon B, Ballesteros-Tato A, Browning JL, Dunn R, Randall TD, Lund FE. Regulation of T(H)2 development by CXCR5+ dendritic cells and lymphotoxin-expressing B cells. *Nat Immunol*. 2012; 13 (7): 681–690.
35. Han M, Hu R, Ma J, Zhang B, Chen C, Li H, et al. Fas signaling in dendritic cells mediates Th2 polarization in HDM-induced allergic pulmonary inflammation. *Front Immunol*. 2018; 9: 3045.
36. Scheurer S, Toda M, Vieths S. What makes an allergen? *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (7): 1150–1161.
37. Hsu SC, Chen CH, Tsai SH, Kawasaki H, Hung CH, Chu YT, et al. Functional interaction of common allergens and a C-type lectin receptor, dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), on human dendritic cells. *J Biol Chem*. 2010; 285 (11): 7903–7910.
38. Groeme R, Airouche S, Kopecny D, Jaekel J, Savko M, Berjont N, et al. Structural and functional characterization of the major allergen Amb a 11 from short ragweed pollen. *J Biol Chem*. 2016; 291 (25): 13076–13087.
39. Aglas L, Gilles S, Bauer R, Huber S, Araujo GR, Mueller G, et al. Context matters: Th2 polarization resulting from pollen composition and not from protein-intrinsic allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142 (3): 984–987.
40. Araujo GR, Aglas L, Vaz ER, Machado Y, Huber S, Himly M, et al. TGFbeta1 mimetic peptide modulates immune response to grass pollen allergens in mice. *Allergy*. 2020; 75 (4): 882–891.
41. Wimmer M, Alessandrini F, Gilles S, Frank U, Oeder S, Hauser M, et al. Pollen-derived adenosine is a necessary cofactor for ragweed allergy. *Allergy*. 2015; 70 (8): 944–954.
42. Wolf M, Twaroch TE, Huber S, Reithofer M, Steiner M, Aglas L, et al. Amb a 1 isoforms: unequal siblings with distinct immunological features. *Allergy*. 2017; 72 (12): 1874–1882.
43. Eisenbarth SC, Zhadkevich A, Ranney P, Herrick CA, Bottomly K. IL-4-dependent Th2 collateral priming to inhaled antigens independent of toll-like receptor 4 and myeloid differentiation factor 88. *J Immunol*. 2004; 172 (7): 4527–4534.

44. Soh WT, Aglas L, Mueller GA, Gilles S, Weiss R, Scheiblhofer S, et al. Multiple roles of Bet v 1 ligands in allergen stabilization and modulation of endosomal protease activity. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2382–2393.
45. Gilles S, Behrendt H, Ring J, Traidl-Hoffmann C. The pollen enigma: modulation of the allergic immune response by non-allergenic, pollenderived compounds. *Curr Pharm Des*. 2012; 18 (16): 2314–2319.
46. Chruszcz M, Chew FT, Hoffmann-Sommergruber K, Hurlburt BK, Mueller GA, Pomés A et al. Allergens and their associated small molecule ligands-their dual role in sensitization. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2367–2382.
47. Gisler A. Allergies in Urban Areas on the Rise: The Combined Effect of Air Pollution and Pollen. *Int J Public Health*. 2021; 66: 1604022.
48. Bublin M, Eiwegger T, Breiteneder H. Do lipids influence the allergic sensitization process? *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (3): 521–529.
49. Agea E, Russano A, Bistoni O, Mannucci R, Nicoletti I, Corazzi L, et al. Human CD1-restricted T cell recognition of lipids from pollens. *J Exp Med*. 2005; 202 (2): 295–308.
50. Gilles S, Mariani V, Bryce M, Mueller MJ, Ring J, Behrendt H, et al. Pollen allergens do not come alone: pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a T(H)2-dominated response. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009; 5 (1): 3.
51. Gunawan H, Takai T, Kamijo S, Wang XL, Ikeda S, Okumura K, et al. Characterization of proteases, proteins, and eicosanoid-like substances in soluble extracts from allergenic pollen grains. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 147 (4): 276–288.
52. Oeder S, Alessandrini F, Wirz OF, Braun A, Wimmer M, Frank U, et al. Pollen-derived nonallergenic substances enhance Th2-induced IgE production in B cells. *Allergy*. 2015; 70 (11): 1450–1460.
53. Gilles S, Fekete A, Zhang X, Beck I, Blume C, Ring J, et al. Pollen metabolome analysis reveals adenosine as a major regulator of dendritic cellprimed T(H) cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (2): 454–461.
54. Vinhas R, Cortes L, Cardoso I, Mendes VM, Manadas B, Todo-Bom A, et al. Pollen proteases compromise the airway epithelial barrier through degradation of transmembrane adhesion proteins and lung bioactive peptides. *Allergy*. 2011; 66 (8): 1088–1098.
55. Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee SH, Kolattukudy PE, Corry DB. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J Immunol*. 2002; 169 (10): 5904–5911.
56. Barnes CS. Impact of climate change on pollen and respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18 (11): 59.
57. Lee P-H, Park S, Lee Y-G, Choi S-M, An M-H, Jang A-S. The Impact of Environmental Pollutants on Barrier Dysfunction in Respiratory Disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021; 13 (6): 850–862.
58. Schiavoni G, D'Amato G, Afferni C. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118 (3): 269–275.
59. Behrendt H, Becker WM. Localization, release and bioavailability of pollen allergens: the influence of environmental factors. *Curr Opin Immunol*. 2001; 13 (6): 709–15.
60. Beck I, Jochner S, Gilles S, McIntyre M, Buters JT, Schmidt-Weber C, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS ONE*. 2013; 8 (11): e80147.
61. Zasloff M. Pollen has a microbiome: implications for plant reproduction, insect pollination and human allergies. *Environ Microbiol*. 2017; 19 (1): 1–2.
62. Obersteiner A, Gilles S, Frank U, Beck I, Haring F, Ernst D, et al. Pollenassociated microbiome correlates with pollution parameters and the allergenicity of pollen. *PLoS ONE*. 2016; 11(2): e0149545.
63. Zhu Z, Oh SY, Zheng T, Kim YK. Immunomodulating effects of endotoxin in mouse models of allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(4): 536–546.
64. Heydenreich B, Bellinghausen I, Konig B, Becker WM, Grabbe S, Petersen A, et al. Gram-positive bacteria on grass pollen exhibit adjuvant activity inducing inflammatory T cell responses. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(1): 76–84.
65. Pallett DW, Soh E, Edwards ML, Bodey K, Lau LC, Cooper JI, et al. Proof of concept pilot study: prevalence of grass virus infection and the potential for effects on the allergenic potency of pollen. *Environ Health*. 2009; 8(Suppl 1): S10.
66. Белан ЭБ. Аллерген-специфическая иммунотерапия как метод лечения аллергических заболеваний. *Астраханский медицинский журнал*. 2018; 1(13): 6–14. [Belan EB. Allergen-specificeskaya immunoterapiya kak metod lecheniya allergicheskikh zabolevanij. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2018; 1(13): 6–14. (InRuss.).
67. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*. 2022; 11 (2): 212.

68. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (2): 339–349.
69. Grunlund H, Gafvelin G. Recombinant Bet v 1 vaccine for treatment of allergy to birch pollen. *Hum Vaccin.* 2010; 6 (12): 970–977.
70. Wang W, Yin J. Is it worthy to take full-course immunotherapy for allergic rhinitis? About efficacy biomarker of allergen immunotherapy. *Scand J Immunol.* 2020; 91 (1): e12817.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Мигачева Н. Б. — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.