

Применение бактериальной терапевтической вакцины Иммуновак-ВП4 в лечении поллинозов

М.П. КОСТИНОВ^{1,2}, А.М. ПОДДУБИКОВА¹, О.О. МАГАРШАК¹, А.В. ПОДДУБИКОВ¹

¹ ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

² ФГАУ ВО, ИПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Резюме

Углубленное изучение функции и структуры лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей открывает широкие возможности для применения мукозальных вакцин с целью повышения иммунитета к различным инфекционным агентам. Одним из таких препаратов является вакцина Иммуновак-ВП4, содержащая патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) микроорганизмов. Их представляют антигены *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Обнаруженная во многих исследованиях и экспериментах способность вакцины индуцировать врожденный иммунитет дает возможности для профилактики и лечения как инфекционных, так и аллергических заболеваний, поскольку способствует переключению Th2 иммунного ответа на Th1.

Цель исследования заключалась в изучении эффективности комплексного использования бактериальной терапевтической вакцины Иммуновак-ВП4 и аллерген-специфической иммунной терапии (АСИТ) при поллинозе у детей и взрослых.

Материалы и методы. Бактериальную терапевтическую вакцину Иммуновак-ВП4 применяли ежегодно, назальным и оральным введением у пациентов до начала курса АСИТ стандартизованными водно-солевыми растворами аллергенов.

Результаты. Применение бактериальной терапевтической вакцины Иммуновак-ВП4 до начала курса АСИТ способствовало снижению частоты острых респираторных инфекций в 8,5 раза по сравнению с группой контроля. Клиническая эффективность комплексного лечения по результатам анкетирования пациентов через 7 лет после начала терапии составила 90%. Отмечены достоверное снижение IgG4 к причинно-значимым аллергенам, общего иммуноглобулина Е (IgE) и тенденция к уменьшению IgE.

Заключение. Использование бактериальной терапевтической вакцины Иммуновак-ВП4, являющейся естественным лигандом толл-подобных рецепторов в сочетании с АСИТ, представляется эффективным и перспективным направлением при лечении аллергических заболеваний.

Ключевые слова: поллиноз, PAMPs, аллерген-специфическая иммунотерапия, бактериальные вакцины, Иммуновак-ВП4, десенсибилизация.

Application of bacterial therapeutic vaccine Immunovac-VP4 in the treatment of pollinosis

M.P. KOSTINOV^{1,2}, A.M. PODDUBIKOVA¹, O.O. MAGARSHAK¹, A.V. PODDUBIKOV¹

¹ FGBNU I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Laboratory vaccination and immunotherapy of allergic diseases, Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Summary

In-depth study of the function and structure of the lymphoid tissue of the gastrointestinal tract and respiratory tract opens wide opportunities for the use of mucosal vaccines to improve immunity to various infectious agents. One such drug is The immunovac-VP4 vaccine containing pathogen-associated molecular structures (PAMs) of microorganisms. They are the antigens of *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Discovered in many studies and experiments, the ability of the vaccine to induce innate immunity provides opportunities for prevention and treatment of both infections and allergic diseases, because it promotes the switching of Th2 immune response to Th1.

The aim of the study was to study the effectiveness of the complex use of bacterial therapeutic vaccine Immunovac-VP4 and allergen-specific immune therapy (ASIT) in pollinosis in children and adults.

Materials and methods. Bacterial therapeutic vaccine Immunovac-VP4 was used annually, nasal and oral administration in patients before the course of ASIT standardized aqueous-salt solutions of allergens.

Results. The therapeutic application of bacterial vaccines, Immunovac-VP4 before the course ASIT has helped to reduce the frequency of acute respiratory infections in 8,5 times in comparison with the control group. Clinical efficacy of complex treatment according to the results of the survey of patients in 7 years after the start of therapy was 90%. There was a significant decrease in IgG4 to causally significant allergens, General immunoglobulin E (IgE) and a tendency to decrease IgE.

Conclusion. The use of bacterial therapeutic vaccine Immunovac-VP4, which is a natural ligand of toll-like receptors in combination with ASIT, seems to be an effective and promising direction in the treatment of allergic diseases.

Keywords: pollinosis, PAMPs, allergen-specific immunotherapy, bacterial vaccines, Immunovac-VP4, desensitization.

АТ – антитела

АСИТ – аллерген-специфическая иммунная терапия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПС – липополисахариды

ОРИ – острые респираторные инфекции

СВСПА – стандартные водно-солевые растворимые аллергены

ФВД – функция внешнего дыхания

IgE – иммуноглобулин Е

PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные структуры

TLR – толл-подобные рецепторы

Распространенность поллинозов в различных странах и регионах, по результатам исследований, проведенных ISAAC, колеблется от 2,9 до 54,1%. Распространенность поллинозов в структуре аллергических заболеваний дости-

гает 24% [1]. Исследования, проведенные сторонниками «гигиенической» гипотезы указывают на географические, связанные с уровнем урбанизации и сапиентации, различия в распространенности аллергических заболеваний. Един-

ственным патогенетическим способом лечения поллинозов до настоящего времени является аллерген-специфическая иммунная терапия (АСИТ), поскольку она способна изменить тип иммунного ответа с Th2 на Th1, снизить уровни специфических иммуноглобулинов E (IgE) [2–8]. Эффективность АСИТ, которая применяется более 100 лет, не вызывает сомнений. Однако успешное проведение курсов АСИТ прерывается рецидивирующими респираторными инфекциями и их осложнениями [9, 10].

Индукция периферической Т-клеточной толерантности и формирование регуляторных Т-клеток являются ключевыми механизмами АСИТ. CD4+, CD25+ регуляторные клетки, индуцированные интерлейкином-10 (ИЛ-10) и TGF- β , способны индуцировать первый тип регуляторных Т-клеток и, возможно, способны предупредить развитие аллергических заболеваний, а также играют важную роль в успешности АСИТ. Механизмами такого действия являются: подавление различных провоспалительных клеток, таких как эозинофилы, тучные клетки, базофилы, развитие толерантности к аллергену с прямым или косвенным вовлечением Т-регуляторных клеток, формирование противовоспалительных антител (АТ), особенно IgG4, индуцированных ИЛ-10 [11].

Включение в терапию поллинозов при АСИТ патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs) с целью предотвращения острых респираторных инфекций (ОРИ) и повышения эффективности АСИТ является наиболее перспективным [12, 13].

Одним из таких препаратов является поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП4, имеющая в своем составе липополисахарид, пептидогликан, тейхоевую кислоту, белковые антигены клеточных стенок (производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава РФ). При использовании Иммуновак-ВП4 формируется невосприимчивость к ОРИ посредством активации системы врожденного иммунитета [14, 15]. Особое место в этих механизмах имеет липополисахарид грамотрицательных бактерий [16].

Показана способность PAMPs, входящих в состав вакцины Иммуновак-ВП4, индуцировать иммунитет, формировать невосприимчивость к ОРИ, снижать частоту обострений хронических заболеваний и способствовать переклещению с Th2- на Th1-тип иммунного ответа [17].

Цель исследования заключалась в изучении эффективности комплексного использования бактериальной терапевтической вакцины Иммуновак-ВП4 и АСИТ при поллинозе у детей и взрослых.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 69 человек в возрасте от 5 до 40 лет, при этом большинство (59) дети и подростки до 18 лет. Всем участникам исследования проводили подкожным введением АСИТ поллинозов стандартными водно-солевыми растворимыми аллергенами (СВСРА) в сочетании с вакциной Иммуновак-ВП4. Исследование проведено на базе поликлиники №1 Управления делами Прези-

дента и консультативного центра при ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Пациентов разделили на 2 группы случайным образом. В первую вошли 22 человека, которым проводили АСИТ с ежегодно предшествовавшим ему курсом вакцинации Иммуновак-ВП4. Контрольная группа из 47 человек проходили лечение СВСРА. Всем пациентам АСИТ проводилась впервые в период ремиссии, вне сезона пыления.

В состав вакцины Иммуновак-ВП4 входят PAMPs 4 условно-патогенных бактерий: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Препарат применяли назальным и оральным способом по схеме перед началом курсов АСИТ [20].

У 55% больных поллиноз протекал как сезонный риноконъюнктивит, у 20% – в виде бронхиальной астмы легкого и среднего течения и у 25% выявлено сочетание этих двух нозологий. Длительность заболевания варьировала от 2 до 10 лет. Диагноз «поллиноз» ставили на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований. Всем больным проводили скарификационные кожные пробы с СВСРА, цитологию слизистой оболочки носа, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД), определяли уровни IgE, специфических IgE и IgG4 методом иммуноферментного анализа (ИФА). Проводили анкетирование включенных в исследование пациентов до начала и после завершения каждого из трех курсов АСИТ. Анкета содержала вопросы, касающиеся степени выраженности симптомов аллергического заболевания, дозировки и кратности приема противоаллергических препаратов, частоты ОРИ до начала и в период лечения [21].

Результаты

По окончании первого курса АСИТ у всех пациентов регистрировали снижение интенсивности клинических проявлений поллиноза, уменьшение объема паллиативного лечения. На **рис. 1** представлена динамика сывороточного общего IgE. Данные представлены в показателях наглядности, исходный уровень антител принимали за 100%. Представленные данные свидетельствуют о постепенном снижении количества IgE во всех группах получавших АСИТ. После третьего года терапии снижение общего IgE было статистически достоверным. Наиболее выраженное уменьшение содержания IgE наблюдали в группе пациентов, у которых АСИТ сочеталась с вакциной Иммуновак-ВП4.

На **рис. 2** представлена динамика уровней IgE-антител к пыльцевым аллергенам в показателях наглядности. В виду большого колебания индивидуальных данных, по результатам исследования можно свидетельствовать лишь о тенденции к изменению уровней специфических IgE в годовой динамике. При этом в обеих группах можно отметить тенденцию к снижению уровней специфического IgE после третьего года проведения АСИТ. В группе пациентов, получавших Иммуновак-ВП4, снижение оказалось статистически достоверным по отношению к уровням предыдущего года. Также следует отметить усреднение этого показателя, которое стало особенно выраженным по окончании терапии.

Включение Иммуновак-ВП4 в курс АСИТ привело к изменению в профиле IgG4-антител у пациентов после окончания первого года АСИТ в этой группе (**рис. 3**). Ко-

Сведения об авторах:

Костинов Михаил Петрович – д.м.н., проф., зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

Магаршак Ольга Олеговна – к.м.н., с.н.с. лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

Поддубиков Александр Владимирович – к.м.н., зав. лабораторией микробиологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

Контактная информация:

Поддубикова Анна Михайловна – м.н.с. лаборатории микробиологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, e-mail: poddubikova@yandex.ru; тел.: +7(910)416-16-22

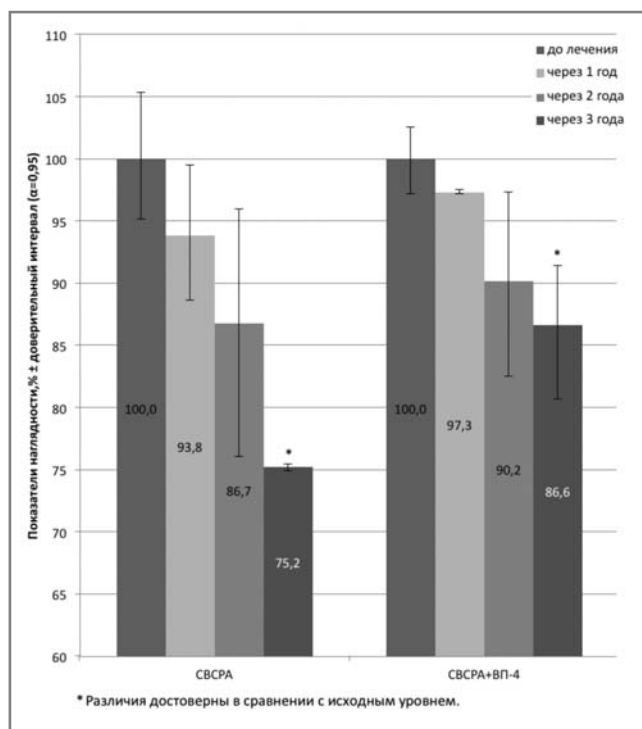


Рис. 1. Динамика общего IgE при проведении АСИТ в группах исследования.

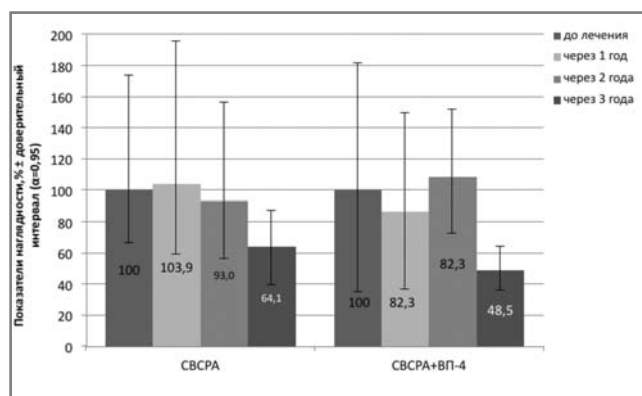


Рис. 2. Динамика IgE к пылевым аллергенам при проведении АСИТ в группах исследования.

личество антител относительно исходного уровня возросло на 84,4% (в группе сравнения на 36,2%). Однако после второго курса лечения количество IgG4-антител снизилось до 61,6% от исходного (в группе сравнения до 83,4%). После третьего года АСИТ количество IgG4-антител в группе пациентов, получавших Иммуновак-ВП4, снизилось до 47,5%, тогда как в контрольной группе практически вернулось к исходному уровню.

Во время проведения АСИТ регистрировали сопутствующую заболеваемость ОРИ. В первой группе пациентов заболеваемость составила 4,5%. При этом в группе сравнения заболеваемость составляла 38,3%. Следует отметить, что в ранее проведенном исследовании с одновременным использованием АСИТ и вакцины Иммуновак-ВП4 не обнаружено клинических эффектов, наблюдаемых при превентивном назначении вакцины Иммуновак-ВП4. В группе из 25 больных поллинозом при использовании

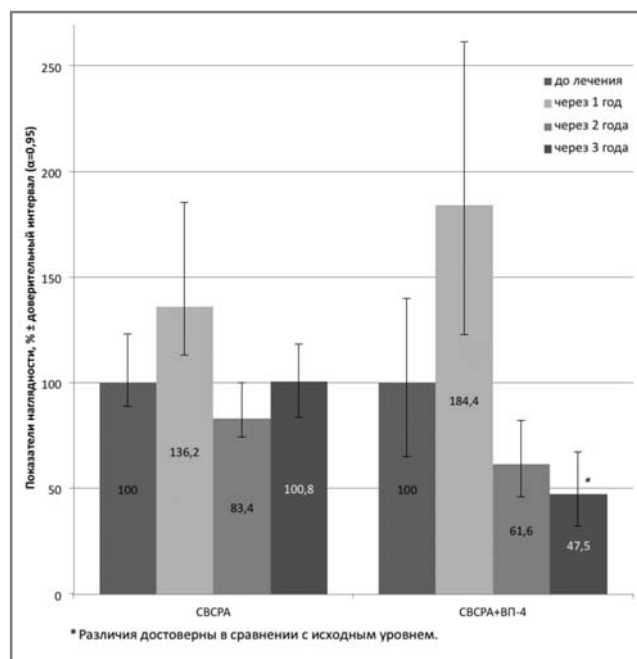


Рис. 3. Динамика IgG4 антител при проведении АСИТ в группах исследования.

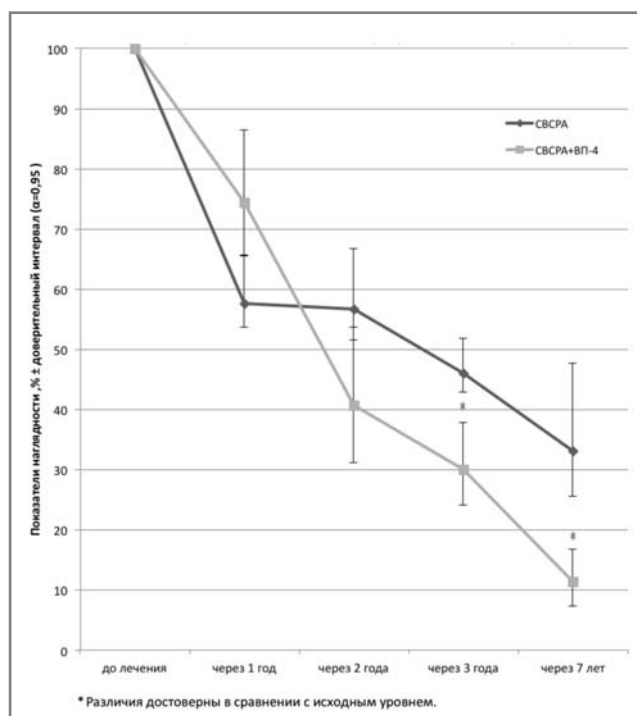


Рис. 4. Эффективность АСИТ (суммарная балльная оценка клинических проявлений поллинозов по результатам анкетирования).

АСИТ с параллельным курсом Иммуновак-ВП4 заболеваемость ОРИ составила 32%, т.е. оказалась сопоставима с заболеваемостью, регистрируемой нами в группе сравнения.

Результаты анкетирования пациентов свидетельствуют о высоком клиническом эффекте АСИТ по завершению 3-летнего курса лечения, который характеризовался сокращением количества эпизодов ОРИ, их продолжительности, тяжести и объема лекарственной терапии. При этом включение вакцины Иммуновак-ВП4 в схему лечения при-

вело к повышению клинической эффективности АСИТ в среднем на 15% по сравнению с группой контроля.

Большой интерес представляют результаты отсроченного анкетирования спустя 7 лет после начала АСИТ (рис. 4). Все больные отмечали снижение тяжести симптомов поллиноза. В случае проведения АСИТ с предварительным использованием вакцины Иммуновак-ВП4 эффективность лечения по результатам анкетирования через 7 лет достигала в среднем 90% против 65% у больных, получавших только АСИТ. Можно предположить, что назначение Иммуновак-ВП4 у пациентов с полинозом увеличивает потенциал иммунологических механизмов АСИТ с восстановлением патологических сдвигов и достижением более продолжительной клинической ремиссии заболевания [22].

Обсуждение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения вакцины Иммуновак-ВП4 в клинической практике АСИТ поллинозов. Способность PAMPs регулировать врожденный и адаптивный иммунный ответ, переключать с Th2-ответа на Th1-ответ, дает возможность рассматривать их как патогенетические средства, обладающие адьювантными и аддитивными свойствами, как новые лекарственные средства для иммунотерапии, в том числе аллергических заболеваний. Свидетельством эффективности комплексного применения препаратов является уменьшение сезонного роста специфических для аллергенов сывороточных уровней IgE. Во второй группе, где применялось комбинированное лечение, отмечали более низкую (в 8,5 раза) частоту ОРИ в период проведения АСИТ по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования подтверждают, что препарат Иммуновак-ВП4 имеет высокую эффективность при лечении поллинозов в случае назначения его до начала АСИТ. Эти результаты можно объяснить двойственным эффектом Иммуновак-ВП4 при аллергических заболеваниях, как препарата, содержащего PAMPs. Первоначально показано, что липополисахариды (ЛПС) увеличивают синтез IgE *in vitro*, но в последствии *in vivo* установлено, что ЛПС ингибируют выработку аллерген-специфических IgE в том случае, когда вводится перед сенсibilизацией [16]. Известно, что доза ЛПС и период введения могут являться критическими факторами, определяющими эффекты TLR4 лигандов на проявления аллергического ответа. В эксперименте низкие аспирационные дозы ЛПС усиливают Th2-ответ на

антиген сенсibilизации и на эозинофильное воспаление, тогда как высокие дозы ЛПС вызывают Th1-ответ без эозинофильного воспаления в легких [23]. Помимо эффектов влияния TLR4, в настоящее время имеются данные о модуляции Th2-типа аллергического ответа в отношении еще трех рецепторов: TLR2, TLR7 и TLR9.

Заключение

«Гигиеническая гипотеза», имеющая в своей основе географические различия распространенности аллергических заболеваний, указывает на влияние внешних факторов на этот процесс [24]. Считают, что улучшение гигиенических условий, урбанизация, вакцинация, использование антибиотиков для контроля инфекций в раннем возрасте лишают иммунную систему новорожденного экспозиции бактериальных аллергенов, необходимой для стимуляции T1-лимфоцитов, что приводит к доминированию в иммунном ответе T2-лимфоцитов. Атопические аллергические заболевания характеризуются иммунопатологическим доминированием Th2-лимфоцитов. «Гигиеническая гипотеза» имеет очевидное значение в профилактике аллергических заболеваний, поскольку указывает на то, что увеличение контакта с микроорганизмами в раннем возрасте может играть важную роль в уменьшении распространенности атопических заболеваний. С этой позиции препарат ВП-4 можно рассматривать как превентивное средство – вакцину – источник бактериальных антигенов для лиц, находящихся в условиях высокого риска развития атопических заболеваний. Эффекты вакцины ВП-4 и ее безопасность в отношении развития аутоиммунных заболеваний, аллергических, инфекционных заболеваний почек, кожи, герпетических инфекций хорошо изучены [25–27]. Являясь природным комплексом, содержащим лиганды для различных TLR [11,15], ВП-4 имеет преимущества природного ЛПС по части обеспечения Th1/Th2-баланса перед разрабатываемыми препаратами, дериватами ЛПС. Использование естественных и синтетических лигандов TLR является перспективой для развития новых иммунотерапевтических стратегий при лечении аллергических заболеваний. В дальнейшем считаем необходимым определить препараты и дозы, оптимальные для профилактики или лечения аллергии, изучить возможность объединения агонистов TLR с антигенами для АСИТ, установить их соотношение и пути введения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – М.: Оригинал-макет; 2015:80. Ссылка активна на 30.05.2016. [RADAR. Allergic rhinitis at children: recommendations and algorithm at children's allergic rhinitis. Moscow: Dummy;2015:80. (In Russ.)). Accessed 30.05.2016. http://new.mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf
2. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit - the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012;2:8. doi:org/10.1186/2045-7022-2-8
3. Аллергия у детей: от теории - к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010-2011:668. [An allergy at children: from the theory - to practice. Under the editorship of L.S. Namazova-Baranova. M.: Union of pediatricians of Russia. 2010-2011:668. (In Russ.)].
4. Павлова К.С., Курбачева О.М. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология*. 2012;2. [Pavlova KS, Kurbaeva OM. Patogeneticheskaya therapy of allergic diseases: possibilities of ASIT in Russia. Effective pharmacotherapy. *Allergology and immunology*. 2012; 2. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/download/59185464.pdf> Accessed 16.05.2016 <http://elibrary.ru/download/59185464.pdf>. Ссылка активна на 16.05.2016
5. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Томилова А.Ю. и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(2):173-179. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Efendiyeva

- KE, Levina YuG, Tomilova AYU et al. Allergenspezifichesky immunotherapy at children. Standardization of approaches to efficiency assessment. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(2):173-179. (In Russ.]. doi.org/10.15690/pf.v12i2.1280
6. Wesley BA et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288-96. doi.org/10.1186%2Fs40413-015-0063-2
 7. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin. Exp. Allergy*. 2011;4:1235-1246. doi:10.1111/j.1365-222.2011.03804.x
 8. Scadding G, Durham S. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *J. Asthma*. 2009;46:322-334. doi:10.1080/02770900902785729
 9. Бочарова К.А. Профилактика рецидивирующих респираторных инфекций у пациентов с бронхиальной астмой. *Научный результат*. 2015;3:36-42. [Bocharova KA. Prevention of recurrent respiratory infections at patients with bronchial asthma. *Scientific result*. 2015;3:36-42. (In Russ.)]. doi:10.18413/2313-8955-2015-1-3-36-42
 10. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Применение иммунофармакопрепаратов при бронхиальной астме у детей. *Медицинский совет*. 2008;1-2:61-66. [Bulgakova VA, Balabolkin II. Application of immunofarmakopreparat at bronchial asthma at children. *Medical council*. 2008;1-2:61-66. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/download/60561501.pdf> ссылка доступна на 18.05.16
 11. Егорова Н.Б., Ахматова Н.К., Курбатова Е.А. и др. Клеточные и молекулярные основы антимикробного мукозального иммунитета. Москва: ООО «ИПП КУНА»; 2013. [Egorova NB, Akhmatova NK, Kurbatova EA et al. Cellular and molecular bases of antimicrobial mucosal immunity. Moscow: JSC IPP KUNA; 2013. (In Russ.)].
 12. Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Торшхоева Р.М. и др. Клинический пример использования рибосомального комплекса в терапии часто болеющего ребенка. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;2:10:211-215. [Alekseeva AA, Levina JG, Torshkoyeva RM et al. Clinical example of the use of ribosomal complex therapy of frequently ill child. *Issues of modern Pediatrics*. 2011;2:10:211-215. (In Russ.)] <http://elibrary.ru/download/10539376.pdf> Ссылка доступна на 18.05.16
 13. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М. и др. Новый тип вакцин с комбинацией агонистов toll-подобных рецепторов-tlrs 1/2, 4,5/6, 9. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2011;4:40-46. [Egorova NB, Kurbatova EA, Gruber IM et al. New type of vaccines with a combination of agonists of toll-like receptors-tlrs 1/2, 4,5/6, 9. *Journal of Microbiology, epidemiology and immunology*. 2011;4:40-46. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/item.asp?id=23087760> Ссылка доступна на 18.05.16
 14. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*. 2006;3:22-28. [Bulgakova VA, Balabolkin II. Immunopharmacotherapy children with allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2006;3:22-28. (In Russ.)] <http://elibrary.ru/download/60470864.pdf> Accessed 18.05.16
 15. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоифекционный. М.: *Практическая медицина*; 2008:256. [Akhmatova NK, Kisielewski MV. Innate immunity: anti-tumor and anti-infective; M.; *Practical Medicine*; 2008:256. (In Russ.)] <http://preview.medprint.ru/978-5-98811-111-5.pdf> Accessed 18.05.16
 16. Tulic MK, Fiset PO, Manoukian JJ et al. Role of Toll-like receptor 4 in protection by bacterial lipopolysaccharide in the nasal mucosa of atopic children but not adults. *Lancet*. 2004; 363:1689-97 doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03296.x
 17. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммунак-ВП4). *Медицинская иммунология*. 2008; 10 (1): 13-20. [Yegorova NB, Kurbatova EA. Immunotherapeutic concept of using microbial antigens in atopy and pathology associated with pathogenic microflora (for example, Immunovac-VP4 multicomponent vaccines). *Medical immunology*. 2008; 10 (1): 13-20. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2008-1-13-20>
 18. Burks W, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P,utel M, Nelson H, Akdis Cezmi A. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1288-96. doi: 10.1186/1939-4551-7-23
 19. Гушчин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010; 228: 16. [Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergenspezificheskiye immunotherapy. M.: Farmarus Print Media. 2010; 228:16. (In Russ.)].
 20. Семенов Б.Ф., Егорова Н.Б., Семенова И.Б., Курбатова Е.А. Терапевтические вакцины. *Российские медицинские вестн*. 2000; 5; 3: 26-32. [Semenov BF, Egorova NB, Semenova IB, Kurbatova EA. Therapeutic vaccines. *Russian medical vesti*. 2000; 5; 3: 26-32. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/item.asp?id=23038332> Accessed 18.05.16
 21. Ильина Н.И., Павлова К.С. Повышая доступность качественного и современного лечения аллергических заболеваний. *Лечащий врач*. 2012;3: 97. [Ilyina NI, Pavlova KS. By increasing the availability of high-quality and modern treatment of allergic diseases. *Attending vrach*. 2012; 3: 97. (In Russ.)]. <http://www.lvrach.ru/2012/03/15435385/> Accessed 18.05.16
 22. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit - the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy*. 2012; 2:8. doi: 10.1186/2045-7022-2-8
 23. Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med*. 2002;196:1645-1651. doi: 10.1084/jem.20021340
 24. Ненашева Н.М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллерген-специфической иммунотерапии. *Российский аллергологический журнал*. 2015;6:54-67. [Nenashev NM. Atopic asthma: the role of allergen specific immunotherapy. *Russian journal Allergy*. 2015;6:54-67. (In Russ.)]. [Http://elibrary.ru/item.asp?id=25475435](http://elibrary.ru/item.asp?id=25475435) Ссылка доступна на 18.05.16
 25. Егорова Н.Б., Семенов Б.Ф., Курбатова Е.А. Динамика аутоантител у пожилых людей в процессе вакцинации грипполом и поликомпонентной вакциной ВП-4. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002;5:29-35. [Egorova NB, Semenov BF, Kurbatova EA. Dynamics of autoantibodies in elderly people in the process of vaccination Grippol and multicomponent vaccine VP-4. *Journal of Microbiology, Epidemiology and immunobiologii*. 2002;5:29-35. (In Russ.)]. <http://rusalljournal.ru/raj-6-2015/n-m-nenasheva-atopicheskaya-bronxialnaya-astma-rol-allergen-spezificheskoy-immunoterapii54-67/> Accessed 18.05.16
 26. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех, 1997: 111. [Kostinov MP. Immunocorrection in pediatrics. A practical guide for doctors. M.: Medicine for all, 1997: 111. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/item.asp?id=20264263>
 27. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник. М.П. Костинов, Н.А. Озерецковский, ред. М.: Миклош, 2004: 256. [Clinical and immunological efficacy of immunobiological preparations. Directory. M. P. Kostinov, N.A. Ozeretskovsky, ed., Moscow: Miklosh, 2004: 256. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/item.asp?id=23053132>
 28. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. *Практическое руководство для врачей*. Издание 2-е доп. М.: Медицина для всех, 2001: 240 с. [Kostinov MP. Immunocorrection in pediatrics. *A practical guide for doctors*. Edition 2 nd ext. M.: Medicine for all, 2001: 240 s. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/item.asp?id=20264263>

Поступила 24.05.2017