



УДК 571.27; 57.083.32

АЛЛЕРГЕНЫ PR-10: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТИ К СОВРЕМЕННЫМ И БУДУЩИМ СТРАТЕГИЯМ ИММУНОТЕРАПИИ

© 2026 г. И. В. Богданов*, Е. И. Финкина*, **, Д. Н. Мельникова*, **, А. Е. Потапов*, **, Т. В. Овчинникова*, **, #

* ФГБУН ГНЦ "Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова"
РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

** Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет),
Россия, 123592 Краснознаменск, ул. Строителей, 10к1

Поступила в редакцию 12.02.2026 г.

После доработки 05.03.2026 г.

Принята к публикации 06.03.2026 г.

Связанные с патогенезом белки класса 10 (PR-10), например, основной аллерген пыльцы березы Bet v 1, входят в число наиболее клинически значимых групп растительных паналлергенов. Высококонсервативная пространственная структура этих белков обеспечивает молекулярную основу для широкой перекрестной реактивности специфических IgE, что приводит к развитию синдрома пыльцевой-пищевой аллергии (PFAS), влияющего на качество жизни миллионов людей во всем мире. Данный обзор рассматривает структурную биологию аллергенов семейства PR-10 в контексте последних достижений и перспективных направлений в иммунотерапии аллергических заболеваний. В работе анализируются молекулярные детерминанты перекрестной реактивности, обсуждаются механизмы аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и оценивается ее современное состояние при аллергии на пыльцу березы и связанные с ней пищевые аллергены, а также обращается внимание читателя на ограниченную эффективность традиционных вакцин на основе экстрактов в лечении PFAS. Кроме этого, в данном обзоре рассматриваются наиболее перспективные стратегии в иммунотерапии аллергических заболеваний, проходящие фазу клинических исследований, включая применение пептидных вакцин на основе Т-клеточных эпитопов и рекомбинантных гипоаллергенных форм аллергенов, а также использование инновационных вакцин на основе химерных белков типа гаптен-носитель, предназначенных для индукции поликлонального IgG-ответа против множества IgE-эпитопов различных клинически значимых аллергенов PR-10. Обобщенные в настоящем обзоре литературные данные не только отражают актуальное состояние знаний об аллергенных свойствах белков PR-10, но и обосновывают необходимость углубленного изучения молекулярных механизмов аллергических заболеваний, ассоциированных с данным классом аллергенов, и разработки на этой основе иммунотерапевтических препаратов нового поколения.

Ключевые слова: аллергические заболевания, аллерген-специфическая иммунотерапия, аллерго-вакцины, аллерген Bet v 1 пыльцы березы, перекрестная реактивность, синдром пыльцевой-пищевой аллергии, аллергены класса PR-10, лечение аллергии

DOI: 10.7868/S1998286026020025

Сокращения: АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; БАТ – тест активации базофилов; BPRAA – аллергия на яблоки, связанная с пылью березы; DCs – дендритные клетки; EAACI – Европейская академия аллергии и клинической иммунологии; ЕРIT – эпикутанная иммунотерапия; IgE – иммуноглобулины класса E; IgG – иммуноглобулины класса G; ОАС – оральная аллергический синдром; ОIT – пероральная иммунотерапия; PFAS – синдром пыльцевой-пищевой аллергии; PR-10 – белки, ассоциированные с патогенезом растений, 10-го класса; SCIT – подкожная иммунотерапия; SLIT – сублингвальная иммунотерапия; TDIT – трансдермальная иммунотерапия; T_{HH}13 – IL-13-секретирующие Т-фолликулярные хелперы; T_H1 – Т-хелперные клетки 1 типа; T_H2 – Т-хелперные клетки 2 типа; T_R1 – IL-10-секретирующие регуляторные Т-клетки; Tregs – CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ регуляторные Т-клетки; TSLP – тимический стромальный лимфопозитин.

Автор для связи: (эл. почта: ovch@ibch.ru).

СОДЕРЖАНИЕ	
1. ВВЕДЕНИЕ	143
2. БЕЛКИ PR-10 КАК ПАНАЛЛЕРГЕНЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИХ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТИ	144
3. КОНВЕНЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	146
4. ДОСТУПНЫЕ ВАРИАНТЫ АСИТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10	147
5. ДОСТУПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ АСИТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10	148
6. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АСИТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10	149
7. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АСИТ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10	151
8. ПЕРСПЕКТИВЫ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕЛКАМИ PR-10, В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	155
8.1. Пассивная иммунизация	155
8.2. Пептидные вакцины на основе Т-клеточных эпитопов	156
8.3. Рекомбинантные гипоаллергенные производные	156
8.4. Дизайн, получение и характеристика вакцины АВ-PreS	157
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159

1. ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания представляют собой глобальную проблему в области общественного здравоохранения, затрагивающую до 30% населения индустриально развитых стран [1]. Согласно данным Всемирной организации по аллергии (WAO), распространенность аллергических заболеваний в мире стремительно растет, увеличиваясь на 50% каждое десятилетие [2]. Согласно прогнозам некоторых экспертов, к 2050 г. распространенность аллергических заболеваний может достичь 4 миллиардов человек, что соответствует почти половине мирового населения [3].

Белки класса PR-10 – одни из наиболее клинически значимых и широко распространенных в растительном царстве паналлергенов. Основной аллерген пыльцы березы Bet v 1 – представитель класса PR-10 и главная причина пыльцевой аллергии в регионах с преобладанием деревьев семейства березовых (*Betulaceae*). Он ответственен за широкий спектр связанных с пылью деревьев перекрестных пищевых аллергических реакций, известных как синдром пыльцевой-пищевой аллергии (pollen-food allergy syndrome, или PFAS) [4]. На протяжении долгого периода Bet v 1 считался первичным и главным сенсибилизатором иммунной системы человека. Однако за последние

два десятилетия была продемонстрирована сенсибилизирующая способность и некоторых других аллергенов семейства PR-10 [5]. Указанный фактор значительно усложнил диагностику аллергических заболеваний, способствуя стиранию специфических особенностей их клинической картины.

Существующая фармакотерапия, основанная главным образом на применении антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов, может эффективно купировать симптомы аллергических заболеваний, однако не способна устранить их причину. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) остается единственным доступным этиотропным (патогенетическим) способом лечения аллергии, направленным на устранение причины заболевания [6]. Однако традиционные вакцины на основе суммарных экстрактов аллергенов несут риск развития системных реакций и требуют длительных курсов лечения [7]. Более того, эффективность АСИТ в лечении перекрестной пищевой аллергии, ассоциированной с PR-10, характеризуется высокой вариабельностью и зачастую остается ограниченной.

Ключ к преодолению этих ограничений лежит в более глубоком понимании молекулярных механизмов, определяющих иммунный ответ. Расшифровка структуры конформационных эпитопов, идентификация патогенных субпопуляций Т-кле-

ток, участвующих в аллергическом воспалении, а также осознание критической роли разнообразия эпитопов – все это создало предпосылки для рационального дизайна противоаллергических вакцин следующего поколения. В настоящем обзоре представлен всесторонний анализ молекулярных основ перекрестной реактивности аллергенов класса PR-10, дана критическая оценка существующим терапевтическим подходам и рассмотрены перспективные иммунотерапевтические стратегии, находящиеся на стадии клинических исследований. Особое внимание уделено пептидным вакцинам и рекомбинантным гибридным белкам-конструктам.

2. БЕЛКИ PR-10 КАК ПАНАЛЛЕРГЕНЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИХ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Растительные белки, связанные с патогенезом, 10-го класса (PR-10) представляют собой повсеместно распространенные в царстве растений небольшие (16–18 кДа) и преимущественно цитозольные белки, характеризующиеся высококонсервативной пространственной структурой [8]. Вместе с этим, данные белки относятся к одному из наиболее клинически значимых классов растительных аллергенов. Они образуют семейство так называемых гомологов аллергена Bet v 1, название которого происходит от мажорного аллергена Bet v 1 пыльцы березы бородавчатой *Betula verrucosa* [4].

Их структурная гомология обуславливает широкую распространенность перекрестной IgE-реактивности, вследствие чего сенсibilизация к первичному пыльцевому источнику может приводить к аллергическим реакциям на другие аллергены PR-10, содержащиеся в различных фруктах и овощах. Данное явление служит основной причиной развития синдрома пыльцевой-пищевой аллергии (PFAS). На сегодняшний день 32 аллергена из семейства белков PR-10 внесены в список подкомитета по номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических обществ WHO/IUIS (www.allergen.org) в качестве пыльцевых и пищевых аллергенов (табл. 1).

Мажорный аллерген пыльцы березы Bet v 1 – наиболее клинически значимый аллерген класса PR-10 благодаря его высокой сенсibilизирующей способности. Например, было показано, что у 95% пациентов с аллергией на пыльцу березы в сыворотке присутствуют специфические IgE к Bet v 1, причем более чем у 60% из них сенсibilизация к пыльце березы обусловлена исключительно аллергеном Bet v 1 [9]. Высокая клиническая значимость Bet v 1 продемонстрирована в странах Азии (Китай, Япония и Южная Корея) [10], Европе [11–14], Северной Америке [15, 16] и России [17, 18]. В регионах, где береза распространена в меньшей степени, аллерген Bet v 1 может играть роль минор-

ного триггера аллергии, как, например, в Южной Африке [19].

Ранее считалось, что основным аллергеном, сенсibilизирующий иммунную систему человека, – Bet v 1 березы, тогда как другие аллергены класса PR-10 обладают ограниченным сенсibilизирующим потенциалом и могут выступать лишь в роли элиторов аллергического ответа вследствие перекрестной реактивности с Bet v 1. За последние десятилетия было показано, что и некоторые другие аллергены класса PR-10 способны выступать в качестве независимых сенсibilизаторов иммунной системы, например Aln g 1 из пыльцы ольхи, а также такие пищевые аллергены, как Dau с 1 моркови, Pru p 1 персика, Ara h 8 арахиса и Cor a 1.04 лесного ореха [20–25]. Благодаря высокой перекрестной реактивности на уровне В- и Т-клеток [21] и повсеместному распространению в растительном мире, гомологи Bet v 1 классифицируются в настоящее время как растительные паналлергены.

Сенсibilизация к аллергенам класса PR-10, по-видимому, характеризуется определенными возрастными закономерностями: первоначальный иммунный ответ возникает в раннем детстве. При этом клинические проявления сенсibilизации наблюдаются как у детей, так и у взрослых, что делает данный феномен значимым для всех возрастных групп. Так, например, в Европе количество сенсibilизированных лиц увеличивалось с возрастом при сравнении различных когорт из разных стран [11]. Эти наблюдения коррелируют с независимыми данными, полученными в Литве, США, Польше и Японии [12, 13, 26, 27].

Для аллергических реакций, вызываемых лабильными к протеолизу белками класса PR-10, характерна различная степень тяжести с преобладанием легких клинических проявлений. Пыльцевые аллергены данного семейства обычно вызывают такие симптомы, как ринит, конъюнктивит и атопический дерматит [28]. В то же время сенсibilизация к PR-10 белкам пыльцы деревьев может осложняться развитием бронхиальной астмы и PFAS. В настоящее время PFAS и астму рассматривают как поздние проявления аллергического процесса, поскольку высокий уровень специфических IgE в детском возрасте коррелирует с нарастанием тяжести симптомов в последующие годы [29,30]. Так, например, аллерген Bet v 1 был идентифицирован в качестве основного аллергена, ассоциированного с повышенным риском развития астмы и/или ринита в когорте 16-летних подростков, имевших высокий уровень специфических IgE в возрасте 4 лет [29]. Кроме того, у детей с оральным аллергическим синдромом (ОАС), связанным с пыльцой березы, уровень Bet v 1-специфических IgE был достоверно выше, чем у детей с риноконъюнктивитом, астмой или атопическим дерматитом той же этиологии [30].

Таблица 1. Представители семейства PR-10, идентифицированные как пыльцевые и пищевые аллергены, согласно номенклатуре WHO/IUIS

Растительный источник	Аллерген
ПЫЛЬЦЕВЫЕ	
Отряд Букоцветные (<i>Fagales</i>)	
Береза (<i>Betula verrucosa</i>)	Bet v 1
Ольха (<i>Alnus glutinosa</i>)	Aln g 1
Фундук (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 1.01
Граб (<i>Carpinus betulus</i>)	Car b 1
Каштан (<i>Castanea sativa</i>)	Cas s 1
Бук (<i>Fagus sylvatica</i>)	Fag s 1
Хмелеграб (<i>Ostrya carpinifolia</i>)	Ost c 1
Дуб (<i>Quercus acutissima, alba, ilex, mongolica</i>)	Que ac 1, Que a 1, Que i 1, Que m 1
Отряд Розоцветные (<i>Rosales</i>)	
Конопля (<i>Cannabis sativa</i>)	Can s 5
ПИЩЕВЫЕ	
Отряд Розоцветные (<i>Rosales</i>), орехи	
Миндаль (<i>Prunus dulcis</i>)	Pru du 1
Отряд Букоцветные (<i>Fagales</i>), орехи	
Фундук (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 1.04
Грецкий орех (<i>Juglans regia</i>)	Jug r 5
Отряд Бобовоцветные (<i>Fabales</i>), орехи	
Арахис (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 8
Отряд Бобовоцветные (<i>Fabales</i>), бобы	
Соя (<i>Glycine max</i>)	Gly m 4
Маш (<i>Vigna radiata</i>)	Vig r 1, Vig r 6
Отряд Розоцветные (<i>Rosales</i>), фрукты	
Персик (<i>Prunus persica</i>)	Pru p 1
Абрикос (<i>Prunus armeniaca</i>)	Pru ar 1
Черешня (<i>Prunus avium</i>)	Pru av 1
Груша (<i>Pyrus communis</i>)	Pyr c 1
Яблоко (<i>Malus domestica</i>)	Mal d 1
Клубника (<i>Fragaria ananassa</i>)	Fra a 1
Манго (<i>Mangifera indica</i>)	Man i 2
Малина (<i>Rubus ideaus</i>)	Rub i 1
Томат (<i>Solanum lycopersicum</i>)	Sola l 4
Отряд Верескоцветные (<i>Ericales</i>), фрукты	
Киви (<i>Actinidia deliciosa, chinensis</i>)	Act d 8, Act c 8
Отряд Зонтикоцветные (<i>Apiales</i>), овощи	
Сельдерей (<i>Apium graveolens</i>)	Api g 1
Морковь (<i>Daucus carota</i>)	Dau c 1
Отряд Зонтикоцветные (<i>Apiales</i>), другие источники	
Женьшень (<i>Panax ginseng</i>)	Pana g 1

Аллергены класса PR-10 вызывают широкий спектр клинических проявлений, включая крапивницу, оральный аллергический синдром (ОАС), фарингеальное сдавление, одышку, ринорею, желудочно-кишечные симптомы (в частности, рвоту) и сонливость [31]. В отличие от пыльцевых аллергенов, более стабильные к протеолизу пищевые аллергены ассоциированы с более высоким риском анафилактического шока, однако для лабильных белков PR-10 подобные реакции наблюдаются относительно редко [31,32]. Указанные симптомы, как правило, обусловлены первичной сенсибилизацией к мажорному аллергену пыльцы березы Bet v 1 и опосредованы перекрестной IgE-реактивностью, что объясняется высокой степенью гомологии белков PR-10 с Bet v 1 [30,33]. Вероятность развития аллергических симптомов или сенсибилизации к любому другому гомологу Bet v 1 тесно связана с первичной сенсибилизацией к Bet v 1 и составляет от 29 до 98% в зависимости от популяционной когорты [21,27,29]. Так, 63% подростков с аллергическим ринитом, обусловленным сенсибилизацией к Bet v 1, отмечали симптомы ОАС по меньшей мере к одному пищевому аллергену из класса PR-10: к белкам яблока (47%), персика (29%), лесного ореха (27%), арахиса, киви или сои [29].

Огромная роль структурной гомологии белков класса PR-10 подтверждается широким распространением аллергенов этого семейства среди таксономически разнообразных групп растений (табл. 1) и их обширной перекрестной реактивностью. Важно отметить, что для аллергенов PR-10 характерна как В-клеточная, так и Т-клеточная перекрестная реактивность [34, 35]. Примечательно, что степень IgE-перекрестной реактивности, наблюдаемой в поликлональных сыворотках пациентов, не имеет строгой корреляции с идентичностью аминокислотных последовательностей гомологов Bet v 1 [21,30]. Так, при сенсибилизации к Bet v 1 частота ко-сенсибилизации к Aln g 1 (81% гомологии) варьирует от 33 до 94%, а к Cor a 1.04 (65% гомологии) – от 70 до 98%, что указывает на ограниченную прогностическую ценность анализа первичной структуры [21,29]. Кроме того, как Aln g 1, так и Cor a 1.04 способны к независимой сенсибилизации иммунной системы, что затрудняет дифференциацию между перекрестной реактивностью с Bet v 1 и независимой сенсибилизацией иммунной системы [5]. В настоящее время структурная гомология, в частности консервативность конформационных эпитопов, рассматривается как основной фактор, определяющий перекрестную реактивность среди гомологов

Bet v 1, поскольку большинство IgE-связывающих эпитопов имеют конформационную, а не линейную природу [36,37]. В ранних исследованиях был описан иммунодоминантный конформационный эпитоп Bet v 1_{42–52}, охватывающий около 10% поверхности молекулы белка и играющий ключевую роль в связывании IgE и перекрестной реактивности [34,38,39]. Первая кристаллическая структура комплекса моноклонального антитела класса IgE человека 2H22 с Bet v 1.01 (PDB ID: 9Y0D), полученная методом рентгеноструктурного анализа, продемонстрировала высокоаффинную перекрестную реактивность с другими гомологами, включая Fra a 1.01, Gly m 4.01, Pru p 1.01 и Que a 1.03, несмотря на различия в их аминокислотных последовательностях [40]. Таким образом, даже аллергены с низким уровнем гомологии могут проявлять IgE-перекрестную реактивность, а иерархия IgE-распознавания определяется совокупностью факторов, включая сходство пространственной структуры эпитопов и частоту воздействия аллергена.

Иммунный ответ на гомологи Bet v 1 характеризуется не только В-клеточной, но и Т-клеточной перекрестной реактивностью. Например, ранее был найден иммунодоминантный Т-клеточный эпитоп аллергена Bet v 1 пыльцы березы, Bet v 1_{142–156} [41], который расположен в консервативной С-концевой области PR-10 белков. Т-клетки, специфичные к этому эпитопу, обнаруживались у 61% пациентов с аллергией на пыльцу березы; при этом они демонстрировали способность к активации гомологичными последовательностями, присутствующими в структуре других гомологичных белку Bet v 1 пищевых аллергенов. Помимо этого, была показана выраженная Т-клеточная перекрестная реактивность между различными пыльцевыми аллергенами PR-10, причем ее выраженность определялась степенью гомологии аминокислотной последовательности с Bet v 1 березы [35].

3. КОНВЕНЦИАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На сегодняшний день основу лечения аллергических заболеваний составляют медикаментозные препараты различных классов, действие которых направлено на устранение симптомов аллергии. Первую линию таких средств составляют антигистаминные препараты (для интраназального, перорального или местного применения в офтальмологии), которые блокируют H₁-рецепторы гистамина. Кроме этого, пациентам зачастую назначаются стабилизаторы мембран туч-

ных клеток, подавляющих дегрануляцию тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления. Еще один класс препаратов, назначаемых при аллергических реакциях, – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, предотвращающие развитие таких обусловленных лейкотриенами реакций при бронхиальной астме, как бронхоспазм, отек и гиперсекреция [42]. Глюкокортикостероиды (ГКС) – наиболее эффективные противовоспалительные средства для лечения аллергии, поскольку подавляют все этапы аллергического воспаления. Данные гормоны снижают синтез медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов), миграцию клеток в очаг воспаления, гиперреактивность слизистых и проницаемость сосудов, индуцируют апоптоз эозинофилов, повышают чувствительность β_2 -адренорецепторов бронхов, усиливая эффекты бронхолитиков при лечении астмы [43].

Для лечения тяжелых форм аллергии, в том числе плохо контролируемой бронхиальной астмы и крапивницы, применяются препараты на основе моноклональных антител против IgE человека, в частности, препарат омализумаб. Он связывается с IgE и предотвращает их взаимодействие с высокоаффинными рецепторами FcεRI, обычно обнаруживаемыми на поверхности эозинофилов, тучных клеток и базофилов, тем самым блокируя развитие каскада аллергических реакций [44]. Для лечения тяжелых форм аллергии, прежде всего тяжелой бронхиальной астмы, применяются также препараты, блокирующие действие ключевых цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, TSLP), ответственные за развитие T_H2 -опосредованного иммунного ответа. Данные препараты на основе моноклональных антител либо связывают сами интерлейкины, либо блокируют рецепторы, взаимодействуя с которыми данные интерлейкины реализуют свое действие [45].

Вышеупомянутые препараты эффективно купируют симптомы аллергического воспаления, однако не устраняют причину заболевания. Пациентам часто требуется длительное лечение, а прекращение лечения, как правило, приводит к возвращению симптомов. В отличие от этого симптоматического подхода, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая используется более 100 лет в качестве десенсибилизирующей терапии, остается единственным известным подходом, направленным на устранение причины IgE-опосредованной аллергии [6]. Основные преимущества АСИТ заключаются в том, что данный метод лечения аллергии может приводить к развитию стойкой ремиссии у пациентов и обеспечивать их длительную защиту, а также предотвращать прогрес-

сирование заболевания с переходом в более тяжелые формы аллергии, в частности, снижать риск прогрессии аллергического ринита в бронхиальную астму [46]. Метод АСИТ основан на введении постепенно возрастающих доз этиологически значимого аллергена для индукции иммунологической толерантности [6]; иммунологические механизмы, лежащие в основе данной терапии, детально представлены в разделе 7.

4. ДОСТУПНЫЕ ВАРИАНТЫ АСИТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10

Все вакцины для АСИТ, доступные в настоящее время в клинической практике, основаны на экстрактах аллергенов, полученных из природного сырья. Данные препараты представлены в двух лекарственных формах: инъекции для подкожного введения (subcutaneous immunotherapy, или SCIT) и сублингвального применения (sublingual immunotherapy, или SLIT) – в виде таблеток или капель. При SCIT аллерген попадает в подкожную клетчатку, захватывается дендритными клетками (dendritic cells, или DCs), которые мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где происходит индукция регуляторных Т-клеток и переключение иммунного ответа. Использование адъювантов, в том числе гидроксида алюминия, способствует созданию депо, где аллерген накапливается в высоких концентрациях, обеспечивая длительную стимуляцию иммунной системы и более выраженный сдвиг в сторону T_H1 -ответа [47]. В случае SLIT аллерген захватывается локализующимися в слизистой ротовой полости DCs, которые мигрируют в шейные и подчелюстные лимфоузлы. Там происходит индукция регуляторных Т-лимфоцитов, выработка IL-10 и TGF- β и переключение иммунного ответа. Слизистая подъязычной области характеризуется низким количеством тучных клеток, что снижает риск аллергических реакций. При сублингвальной иммунотерапии (SLIT) происходит не только стимуляция местного иммунитета и выработка IgA, но и, благодаря проглатыванию части аллергена, его взаимодействие с ассоциированной с кишечником лимфоидной тканью, что дополнительно способствует индукции толерантности [47, 48].

Обычно схема проведения АСИТ состоит из начального этапа, когда происходит постепенное увеличение дозы вводимого аллергена, и поддерживающего этапа, на котором пациенты длительно получают достаточно высокие дозы аллергена. В случае проведения SLIT экстрактом пыльцы березы обычно используется предсезонно-сезонная

схема, когда терапия начинается за 2–4 месяца до начала цветения березы (обычно декабрь–январь) и завершается после его окончания (обычно май–июнь) [49]. В случае SCIT экстрактом пыльцы березы чаще используется предсезонная (уколы заканчивают до периода пыления) или круглогодичная схемы. Во всех случаях рекомендуемый курс лечения длится не менее 3 лет подряд (обычно 3–5 лет) [49, 50].

Было показано, что оба способа введения аллергена эффективны. Однако SCIT обычно связана с более высоким риском побочных эффектов, включая местные реакции в месте инъекции, а также системные тяжелые аллергические реакции, такие как анафилаксия, крапивница, ангиоэдема и обострение астмы. SLIT, напротив, имеет более высокий профиль безопасности и обычно характеризуется легкими локальными побочными реакциями. Однако существенное противопоказание для SLIT – наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, поскольку этот вид терапии может усугубить их [51, 52]. Для изучения клинической эффективности SLIT по сравнению с SCIT было проведено трехлетнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с использованием экстракта пыльцы березы (препаратов Сталораль и Фосталь (Stallergenes, Швейцария)). В ходе исследований была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность обоих методов лечения пациентов с риноконъюнктивитом, обусловленным сенсибилизацией к пыльце березы, однако более благоприятный профиль безопасности сублингвальной иммунотерапии позволяет рассматривать ее как предпочтительную опцию [53]. Помимо эффективности и безопасности, при выборе между доступными вариантами АСИТ также учитывается удобство для пациента. Подкожная иммунотерапия считается инвазивным методом лечения. Напротив, самостоятельное проведение SLIT в домашних условиях более удобно, поскольку исключает необходимость частых посещений клиники и болезненных инъекций.

Еще один вариант АСИТ – пероральная иммунотерапия (oral immunotherapy, или ОИТ), при которой пациент регулярно употребляет в пищу постепенно возрастающие дозы аллергена. Существует неопределенность относительно целесообразности использования ОИТ. Совсем недавно проведенный метаанализ показывает, что улучшение качества жизни пациентов наблюдалось только после завершения протокола ОИТ, но не во время ее проведения [54]. ОИТ на текущий момент применяется для лечения только пищевой (на арахис и другие орехи,

молоко, яйца), но не пыльцевой аллергии, и по эффективности уступает SLIT. ОИТ может проводиться только в медицинском учреждении и характеризуется гораздо более выраженными побочными явлениями – частым развитием эозинофильного эзофагита и тяжелых системных реакций, требующих введения эпинефрина [55]. На сегодняшний день существует единственный зарегистрированный препарат для проведения ОИТ пациентам с аллергией на арахис – палфорзия (Stallergenes), который содержит порошок арахиса [56]. Для всех остальных пищевых аллергенов стандартизированных коммерческих препаратов нет, и ОИТ проводится с использованием пищевых продуктов, которые дозируются по содержанию в них белка [56]. Ввиду тяжести побочных явлений рассматривается возможность комбинирования ОИТ с одновременным применением препарата омализумаб [56, 57].

Помимо уже применяемых в клинической практике вариантов АСИТ, в настоящее время для лечения аллергических заболеваний разрабатываются несколько новых перспективных стратегий иммунотерапии. Один из развивающихся подходов к лечению пищевой аллергии – эпикутанная иммунотерапия (epicutaneous immunotherapy, или ЕПИТ), при которой аллергены наносятся на кожу с помощью специальных пластырей. Эпидермальные клетки Лангерганса в этом случае обеспечивают презентацию антигенов. Кожа характеризуется высокой плотностью и плохой проницаемостью, что ограничивает попадание аллергена в кровоток. На текущий момент препараты для проведения ЕПИТ на основе аллергенов молока и арахиса для лечения пищевой аллергии находятся на II и III фазах клинических испытаний [58]. Еще один разрабатываемый новый вариант АСИТ с минимальной инвазивностью, предназначенный, в том числе для лечения респираторной аллергии, – трансдермальная иммунотерапия (transdermal immunotherapy, или ТДИТ), при которой аллергены доставляются через кожу в богатые иммунными клетками слои дермы. Для доставки аллергенов в этом случае используются лазеры, сонофорез, ионофорез, микроиглы [59].

5. ДОСТУПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ АСИТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10

Для лечения аллергии на пыльцу березы используются препараты различных фирм в виде как монопрепаратов, содержащих экстракт только пыльцы березы, так и комбинированные микст-

препараты на основе экстрактов из пыльцы нескольких деревьев, содержащие гомологи Bet v 1. Основу этих препаратов составляют водно-солевые экстракты аллергенов из природных источников или алергоиды – химически модифицированные экстракты аллергенов, как правило, обработанные формальдегидом или глутаральдегидом с целью полимеризации, в результате которой образуются молекулярные соединения со значительно сниженной способностью связываться с IgE [60].

Для SLIT широко используется препарат в виде капель сталораль (Stallergenes) на основе экстракта пыльцы березы. Эффективность и безопасность препарата была доказана рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями, проведенными в 56 исследовательских центрах в 11 европейских странах в течение 2 лет (ClinicalTrials.gov: NCT01731249) [61]. Еще один препарат на основе экстракта пыльцы березы для SLIT – оралтек (Immunotek, Испания). Аналогичные продукты производятся такими компаниями, как Allergon AB (Швеция), LETI Pharma (Испания) и HAL Allergy (Нидерланды). В России также используются таблетированные формы для SLIT под названием антиполлин, которые включают в себя либо только экстракт пыльцы березы, либо смесь экстрактов пыльцы березы, дуба, лещины и граба (Burli, Казахстан).

Для SCIT используются как безадыювантные, так и адыювантные формы препаратов, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Компания Stallergenes выпускает препарат фосталь на основе смеси экстрактов пыльцы деревьев (ольха, береза, граб, лещина) в равных пропорциях. В качестве адыюванта в данной алерговакцине используется суспензия фосфата кальция, который хорошо переносится, создает депо для аллергенов и защищает их от быстрой деградации, пролонгирует иммунный ответ и индуцирует продукцию блокирующих антител IgG [63]. В России компания Микроген также выпускает безадыювантные препараты для SCIT как на основе только экстракта пыльцы березы, так и на основе смеси экстрактов березы, дуба, клена, ольхи, лещины и ясеня в равных соотношениях (препарат микст-аллерген). Преимущество безадыювантных водно-солевых препаратов заключается в их быстром всасывании и низком риске развития местных отсроченных реакций, тогда как основной недостаток – в ускоренном поступлении аллергена в кровоток, что сопряжено с более высоким риском системных аллергических реакций [64]. HAL Allergy производит алергоидный препарат для SCIT на основе смеси экстрактов пыльцы березы, ольхи и лещины. Компания Микроген также выпускает алергоидный пре-

парат для SCIT на основе смеси экстрактов пыльцы ольхи, березы и лещины (препарат микст-аллергоид), который считается более безопасным, чем препараты на основе немодифицированных экстрактов аллергенов.

Как отмечено выше, синдром перекрестной пищевой аллергии, обусловленный сенсibilизацией к пыльце березы, представляет собой распространенное клиническое явление. Несмотря на это, в настоящее время отсутствуют специфические методы терапии, направленные на лечение данных перекрестных реакций. Существует мнение, что проведение АСИТ экстрактом пыльцы березы может способствовать уменьшению симптомов перекрестной пищевой аллергии. Однако результаты клинических исследований противоречивы: данные об эффективности как SCIT, так и SLIT в отношении перекрестной пищевой аллергии существенно разнятся [65].

Альтернативный подход проведения АСИТ с использованием коммерческих зарегистрированных препаратов – использование индивидуально приготовленных препаратов (Named Patient Product, или NPP) для SLIT или SCIT. Эта терапия проводится на основании индивидуального рецепта, когда экстракты аллергенов из доступных лекарственных препаратов смешиваются для создания персонализированного “коктейля” для пациента с уникальным профилем сенсibilизации, или готовятся смешанные экстракты аллергенов. Например, такие персонализированные растворы, приготовленные в соответствии с рецептом алерголога и основанные на индивидуальном профиле пациента, производятся компанией Stallergenes. Основным минус данного варианта АСИТ – нестандартизованность препаратов, отсутствие доказательств их эффективности и безопасности. В связи с этим в некоторых странах, включая Германию, использование NPP ограничено, и эти препараты одобрены только для редких видов аллергии, для которых в настоящее время нет коммерчески доступных вакцин [66].

6. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АСИТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10

Согласно документам Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ), решение о проведении АСИТ должно основываться на совокупности клинических и лабораторных данных [67]. В Российской Федерации нормативной базой служат “Федеральные клинические рекомендации по проведению алерген-специфической иммунотерапии” [68].

Показания к назначению АСИТ экстрактами пыльцы березы или смеси пыльцы деревьев – IgE-опосредованные заболевания (аллергический ринит, конъюнктивит, atopический дерматит, а также легкая и контролируемая atopическая астма) у сенсibilизированных к березе пациентов любого возраста (за исключением детей младше 5 лет). Противопоказания включают среднетяжелую и тяжелую формы бронхиальной астмы, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистую патологию и беременность [69]. Обязательное условие – наличие положительных кожных проб с экстрактом березы и/или обнаружение специфических IgE (sIgE) в сыворотке крови.

Важное значение отводится компонентной алергодиагностике, на основании результатов которой должен быть выбран аллерген или аллергены для АСИТ [67]. В настоящее время для молекулярной алергодиагностики широко используются как индивидуальные рекомбинантные и нативные аллергены, так и микрочипы (аллергочипы), позволяющие одновременно определять sIgE к большому числу алергокомпонентов. Использование алергочипов позволяет установить профиль сенсibilизации пациента, подтвердить его чувствительность к клинически значимым аллергенам, оценить риски развития перекрестной аллергии и тяжелых системных аллергических реакций, а также корректно подобрать препарат для проведения АСИТ [70]. В связи с этим алергочипы рассматриваются как перспективный инструмент, открывающий эру прецизионной медицины в алергологии [70]. Информация о некоторых алергочипах и аллергенах класса PR-10, входящих в их панели, представлена в табл. 2.

В настоящее время “золотым стандартом” молекулярной алергодиагностики признан алергочип ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific), чья эффективность была подтверждена, в частности, в рамках мультицентровых исследований [72]. Альтернативная тест-система, характеризующаяся наиболее широким спектром молекулярных аллергенов, – ALEX2 (Macro Array Diagnostics, Австрия) (ClinicalTrials.gov ID NCT04435678). Перспективным направлением становится разработка диагностических панелей, ориентированных на конкретные нозологии. Так, в ходе масштабного анализа профиля сенсibilизации у взрослых пациентов с бронхиальной астмой (когортное исследование LEAD, Австрия) был создан микрочип, включающий 63 респираторных аллергена, ассоциированных с развитием заболевания [71]. В состав панели вошли два аллергена класса PR-10 – Bet v 1

и Cog a 1.01 (табл. 2). Примечательно, что наиболее значимым респираторным аллергеном наружного воздуха в данной когорте оказался Bet v 1: специфические IgE к нему детектировались у 32.8% обследованных пациентов [71].

Высокий уровень IgE к Bet v 1 – необходимое условие для назначения АСИТ экстрактом пыльцы березы или смеси пыльцы деревьев, включающей березу. В то же время, АСИТ экстрактом пыльцы березы не показан при выявлении сенсibilизации к минорному аллергену Bet v 2 из класса профилинов. Это свидетельствует о том, что истинной причиной аллергии в данном случае может быть пыльца трав и присутствующие в ней профилины (например, Phl p 12 тимотефевки), а реакция на пыльцу березы обусловлена перекрестной реактивностью IgE [73, 74]. Выявление sIgE не только к Bet v 1, но и к Mal d 1 яблока или другим PR-10 аллергенам из фруктов, овощей и орехов свидетельствует о возможной перекрестной пищевой аллергии. Как уже отмечалось, в настоящее время специфических препаратов для лечения перекрестной пищевой аллергии не существует, и для уменьшения ее симптомов проводят SLIT или SCIT экстрактом пыльцы березы [65].

Хорошо известно, что наличие sIgE к аллергену в сыворотке не всегда коррелирует с клиническими проявлениями аллергии, равно как и общая концентрация IgE – не строгий предиктор аллергического заболевания. Сенсibilизация может протекать бессимптомно, а важным регулятором клинической манифестации могут служить посттрансляционные модификации IgE, в частности их гликозилирование и сиамирование [75]. В случаях расхождения между данными анамнеза, результатами кожных проб и серологических тестов для оценки клинической значимости sIgE применяют тест активации базофилов (Basophil Activation Test, или BAT). Данный метод, основанный на проточной цитофлуориметрии, позволяет количественно оценить активацию базофилов периферической крови при их стимуляции специфическими аллергенами *in vitro* по интенсивности экспрессии поверхностных маркеров (CD63, CD203c). Тест активации базофилов – основной клеточный метод *in vitro* для верификации роли sIgE в патогенезе аллергии и используется в тех случаях, когда стандартная диагностика сопряжена с повышенными рисками для пациента или дает сомнительные результаты [76]. Перспективное направление развития метода – разработка мультиплексных вариантов BAT с применением флуоресцентно меченых аллергенов, что позволяет существенно расширить его диагностические возможности [77].

Таблица 2. Микрочипы для компонентной диагностики аллергических заболеваний, вызванных белками класса PR-10

Микрочип	Панель аллергенов	Аллергены класса PR-10	Принцип анализа
ImmunoCap ISAC (Thermo Fisher Scientific, USA)	Содержит 112 индивидуальных аллергенов	Пыльцевые: Bet v 1, Aln g 1, Cor a 1.01 Пищевые: Mal d 1, Ara h 8, Gly m 4, Api g 1, Act d 8, Dau c 1, Cor a 1.04, Pru p 1	Мультиплексный иммуноанализ
PROTIA Allergy-Q 192D (PROTIA, Korea)	Содержит 176 аллергенов, включая 58 индивидуальных аллергенов	Пыльцевые: Bet v 1, Aln g 1, Cor a 1.01, Que a 1 Пищевые: Mal d 1, Ara h 8, Gly m 4, и Pru p 1	Иммуноблоттинг
ALEX2 (Macro Array Diagnostics, Austria)	Содержит 300 аллергенов, включая 218 индивидуальных аллергенов	Пыльцевые: Bet v 1, Aln g 1, Que a 1 Пищевые: Mal d 1, Cor a 1.04, Ara h 8, Gly m 4, Api g 1	Мультиплексный иммуноанализ
Asthma Allergen Microarray [71]	Содержит 63 индивидуальных аллергенов	Пыльцевые: Bet v 1, Cor a 1.01	Мультиплексный иммуноанализ

7. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АСИТ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕЛКАМИ КЛАССА PR-10

IgE-опосредованные аллергические реакции, или гиперчувствительность I типа, обусловлены наличием в организме патогенных аллерген-специфических CD4⁺ Т-клеток, которые присутствуют только у аллергических пациентов и пролиферируют в ответ на попадание аллергена, но отсутствуют у здоровых лиц [78]. Появление этих клеток в организме связано с нарушенной поляризацией наивных CD4⁺ Т-клеток в аллерген-специфические Т-хелперы 2-го типа (Т_H2). Данные клетки характеризуются повышенной продукцией Т_H2-ассоциированных цитокинов – IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые, в свою очередь, подавляют дифференцировку наивных лимфоцитов в регуляторные Т-клетки (Т_R1) и Т-хелперы 1-го типа (Т_H1), секретирующие IL-10 и IFN γ , соответственно [78].

В ходе развития аллергического заболевания выделяют два ключевых иммунологических этапа: сенсibilизацию и эффекторную фазу (проявление симптомов) [28]. Первичное проникновение аллергена в организм приводит к развитию сенсibilизации – первого этапа аллергического ответа, который протекает бессимптомно. На данном этапе происходит индукция аллерген-специфических IgE, которые связываются с высокоаффинными рецепторами FcεRI, экспрессированными на поверхности тучных клеток и базофилов, подготавливая эти эффекторные клетки к последующей активации. После завершения этапа сенсibilизации повторное воздействие того же аллергена вызывает перекрестную сшивку рецепторов FcεRI комплексами IgE-антиген, что ведет к активации и дегрануляции тучных клеток и базофилов с высвобождением преформированных медиаторов, ответственных за клинические проявления аллергии [28].

Важное направление современной иммунологии – идентификация субпопуляций Т-клеток, ответственных за развитие и поддержание патологического иммунного ответа. В 2017 г. американский иммунолог Эрик Вамбре с коллегами открыли субпопуляцию T_H2 -клеток памяти, характерную исключительно для atopических индивидуумов и объединяющую все аллерген-специфические T_H2 -клетки организма; данная субпопуляция получила обозначение T_H2A [79]. Клетки T_H2A обладают иммунофенотипом $CD4^+C_{RTH}2^+CD161^{high}HPGDS^+CD27^{low}CD49d^{high}ST2^{high}$ и рассматриваются в качестве ключевых патогенетических клеток при различных аллергических заболеваниях, включая atopический дерматит, пищевую аллергию, аллергический ринит, бронхиальную астму и эозинофильный эзофагит [80].

В 2019 г. было сделано еще одно крупное открытие, когда была обнаружена еще одна субпопуляция Т-лимфоцитов, также играющая ключевую роль в патогенезе аллергических заболеваний [82]. Речь идет о Т-фолликулярных хелперных (T_{FH}) клетках, продуцирующих IL-13, и названных $T_{FH}13$ -лимфоцитами. Данная субпопуляция Т-лимфоцитов имеет иммунофенотип $CD4^+CXCR5^+Bcl6^+GATA3^+PD-1^+IL-4^{high}IL-13^{high}IL-5^{high}$ и, как было показано, необходима для продукции В-лимфоцитами высокоаффинных IgE, способных индуцировать аллерген-опосредованную анафилаксию, в отличие от низкоаффинных IgE, имеющих низкий анафилактогенный потенциал [82]. Это открытие позволяет объяснить, почему само по себе присутствие в сыворотке аллерген-специфических IgE не всегда сопровождается клинически выраженными симптомами аллергии: для развития полноценной аллергической реакции необходима индукция именно высокоаффинных IgE, образование которых зависит от $T_{FH}13$ -клеток. Важно отметить, что сигналы, необходимые для появления и экспансии в организме аллерген-специфических T_H2A - и $T_{FH}13$ -лимфоцитов у аллергических индивидуумов, до сих пор остаются невыясненными.

После этапа сенсибилизации повторное воздействие аллергена на организм приводит к перекрестной сшивке рецепторов FcεRI комплексами IgE-антиген, последующей активации и дегрануляции “сенсибилизированных” тучных клеток и базофилов с высвобождением преформированных в клетках медиаторов [83]. Эти анафилактогенные медиаторы, включая вазоактивные амины (такие как гистамин), липидные медиаторы (простагландин D_2 , фактор активации тромбоцитов, цистеинил-лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄),

хемокины (CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL4 и CCL5) и цитокины (IL-4, IL-5 и IL-13), ответственны за классические симптомы IgE-опосредованной пищевой аллергии – от крапивницы до анафилаксии [83].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), заключающаяся в многократном введении в организм возрастающих доз аллергена, направлена, прежде всего, на переключение аллерген-специфических Т-клеточных ответов с патогенного (T_H2/T_H2A) на регуляторный (T_H1/T_R1) тип [84,85]. Хотя в формирование толерантности в ходе АСИТ вносят вклад несколько различных субпопуляций Т-клеток, дендритные клетки и некоторые другие типы клеток, центральная роль в этом процессе отводится $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ регуляторным Т-клеткам (Treg) и IL-10-продуцирующим Т-регуляторным клеткам 1-го типа (T_R1) [83]. Недавние исследования показали, что успешная подкожная иммунотерапия (SCIT) также увеличивает уровень IL-35 и IL-35-индуцированных Treg в периферической крови [86].

У здоровых лиц, у которых отсутствуют IgE-опосредованные реакции на аллергены, $CD4^+$ Т-клетки распознают те же самые Т-клеточные эпитопы, что и $CD4^+$ Т-клетки пациентов с аллергией [87, 88]. Однако исход иммунного ответа определяется не столько самим фактом распознавания Т-клеточных эпитопов, сколько балансом между различными субпопуляциями аллерген-специфических Т-клеток. Ключевое значение в дифференциации здорового и патогенного иммунного фенотипа имеет соотношение IL-10-секретирующих регуляторных Т-клеток (T_R1), IFNγ-продуцирующих Т-хелперов 1-го типа (T_H1) и IL-4-продуцирующих Т-хелперов 2-го типа (T_H2/T_H2A). Таким образом, низкая частота регуляторных Т-клеток на фоне выраженной экспансии в организме T_H2 - и T_H2A -клеток приводит к развитию аллергического заболевания [83].

Долгое время считалось, что терапевтический эффект АСИТ реализуется преимущественно за счет экспансии в организме регуляторных Т-клеток в ответ на многократное введение аллергена [89]. Действительно, ряд исследований продемонстрировал, что антиген-специфическая стимуляция в ходе АСИТ имеет решающее значение для индукции и поддержания T_R1 -клеток [90, 91]. Однако последующие исследования показали, что АСИТ способна не только приводить к увеличению количества аллерген-специфических T_R1 -клеток в организме, но и к селективному элиминированию T_H2 -клеток [92]. Так, например, было высказано предположение, что высокие дозы

аллергена, вводимые в ходе поддерживающего этапа иммунотерапии, индуцируют апоптоз аллерген-специфических $CD27^- T_H2$ -клеток, которые обычно представляют собой терминально дифференцированные эффекторные клетки. В то же время, менее дифференцированные аллерген-специфические $CD27^+ T_H1$ - и T_H17 -клетки проявляют повышенную устойчивость к антиген-опосредованному апоптозу и избегают его [78]. В свою очередь, гибель T_H13 -клеток в ходе АСИТ приводит к элиминации высокоаффинных анафилактических IgE, тогда как низкоаффинные IgE остаются интактными [82]. Таким образом, АСИТ способствует формированию иммунологической толерантности к аллергену не только за счет усиления регуляторных механизмов, но и посредством селективной элиминации патогенных T_H2/T_H2A -клеток.

T-регуляторный ответ иммунной системы, индуцируемый в ходе АСИТ, обеспечивает переключение В-клеток с продукции аллерген-специфических IgE на секрецию так называемых “блокирующих” антител, прежде всего IgG₄. IgE-блокирующая активность этих антител в значительной степени коррелирует с терапевтической эффективностью АСИТ [93]. Помимо конкуренции с IgE за связывание с аллергеном, что предотвращает дегрануляцию тучных клеток и базофилов, блокирующие IgG-антитела способны ингибировать IgE-опосредованную презентацию аллергена Т-клеткам, тем самым ослабляя реакции поздней фазы [85]. В ходе эффективной АСИТ наблюдается повышение титров аллерген-специфических антител IgG₄, тогда как титры специфических IgE снижаются или остаются неизменными. На сегодняшний день индукция IgG₄ остается единственным применяемым в клинической практике биомаркером ответа иммунной системы на АСИТ [84]; вместе с тем, в последнее время предложен ряд других потенциальных маркеров эффективности АСИТ в лечении аллергических заболеваний [94].

В случае повсеместно распространенных в растительном царстве перекрестно-реагирующих аллергенов класса PR-10 иммунотерапия, проводящаяся экстрактом пыльцы березы или ее мажорным аллергеном Bet v 1 (данная стратегия на настоящий момент находится на стадии клинических испытаний), не всегда демонстрирует достаточную эффективность в лечении синдрома пыльцевой-пищевой аллергии (PFAS). Так, было показано, что иммунотерапия с применением Bet v 1 обладает ограниченной эффективностью при наличии пищевой аллергии на яблоко, ассоциированной с пыльцой березы (birch pollen-

related apple allergy, или BPRAA) [7]. Результаты недавних исследований указывают на то, что причина данной недостаточной эффективности заключается не в неспособности индуцировать иммунный ответ *per se*, а в качестве и специфичности формирующегося ответа. Как уже было отмечено ранее, на гуморальном уровне успешная АСИТ индуцирует продукцию аллерген-специфических “блокирующих” антител, преимущественно относящихся к изотипам IgG₁ и IgG₄. В ходе 36-месячного исследования подкожной АСИТ пыльцой березы было продемонстрировано, что вклад изотипов антител, специфичных к Bet v 1, в защитный эффект изменяется со временем: на первом году терапии доминирующую IgE-блокирующую активность проявляют IgG₁, тогда как на более поздних этапах основным ингибирующим изотипом становится IgG₄ [95]. Таким образом, данное исследование выявило важную роль IgG₁ в качестве блокирующего изотипа в ходе АСИТ. Примечательно, что у некоторых пациентов выраженная IgE-блокирующая активность поддерживалась практически исключительно за счет IgG₁ на протяжении всего трехлетнего курса терапии, что свидетельствует о высокой индивидуальной вариабельности гуморального ответа и ставит под сомнение представление об IgG₄ как единственном или универсальном биомаркере эффективности АСИТ [95]. Было также показано, что антитела обоих изотипов, IgG₁ и IgG₄, демонстрировали высокую авидность с самого начала проведения АСИТ, однако IgG₁ образовывали с Bet v 1 более стабильные иммунные комплексы по сравнению с IgG₄ [95].

Однако ключевая роль в снижении выраженности аллергических реакций на пищевые аллергены при PFAS, по-видимому, принадлежит эпитопной специфичности индуцируемых блокирующих антител. Например, в исследовании с участием пациентов с ассоциированной с пыльцой березы пищевой аллергией на яблоко (BPRAA), было показано, что иммунотерапия аллергеном Bet v 1 индуцировала образование блокирующих антител изотипа IgG₁. Эти антитела обладали перекрестной реактивностью с мажорным аллергеном яблока Mal d 1, однако их специфичность была ограничена иммунодоминантным эпитопом, локализованным в глицин-богатой петле (glycine-rich loop, или P-loop) – высококонсервативном структурном элементе белков класса PR-10, соответствующем фрагменту Bet v 1_{42–52} [96]. По всей видимости, АСИТ с использованием Bet v 1 индуцировала у пациентов с BPRAA продукцию непротективных антител класса IgG₁, которые,

несмотря на перекрестную реактивность, характеризовались узкой специфичностью к иммунодоминантному эпитопу VIP1 на молекуле Mal d 1 и не были способны полностью блокировать поликлональный IgE-ответ [96]. Напротив, АСИТ с использованием аллергена яблока Mal d 1 у таких пациентов обеспечивало продукцию в организме блокирующих антител IgG₁ к более широкому спектру В-клеточных эпитопов. Вероятно, такая широкая специфичность гуморального ответа – необходимое условие для эффективного ингибирования аллерген-специфических IgE, поскольку связывание лишь с одним иммунодоминантным эпитопом VIP1 оказывается недостаточным для блокирования поликлонального IgE-ответа [96]. Подводя итог, одной лишь перекрестной реактивности индуцируемых в ходе АСИТ блокирующих антител оказывается недостаточно; эффективный гуморальный ответ требует индукции IgG-антител, специфичных к широкому спектру эпитопов этиологически значимого аллергена, включая и недоминантные.

Важно отметить, что механизмы ограниченной эффективности иммунотерапии пыльцевым аллергеном Bet v 1 у пациентов со связанной пищевой аллергией (PFAS) на Т-клеточном уровне остаются невыясненными. В недавнем сравнительном исследовании был охарактеризован гетерогенный CD4⁺ Т-клеточный ответ на арахис *Arachis hypogaea* у сенсibilизированных и здоровых лиц, имеющих идентичный гаплотип DRB1*15:01–DRB5*01:01 [97]. Среди одиннадцати HLA-DRB1*15:01- и DRB5*01:01-рестриктированных эпитопов, идентифицированных в аллергенах арахиса Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 7 и Ara h 8, Т-клеточный эпитоп Ara h 2 p14 (Ara h 2_{105–124}) оказался иммунодоминантной патогенетической детерминантой у лиц с аллергией на арахис. Так, например, у пациентов с аллергией на арахис была показана сильная корреляция между представленностью Ara h 2 p14-специфических Т-клеток памяти в периферической крови и титрами специфических IgE к арахису, в то время как у здоровых лиц специфичные к эпитопу Ara h 2 p14 CD4⁺ Т-клетки вообще не обнаруживались [97]. Более того, было показано, что эти Ara h 2 p14-специфические CD4⁺ Т-клетки – Т_H2А-клетки, так как проявляют характерный Т_H2А-фенотип (C_{RT}H2⁺CD161⁺CD27⁺PD-1⁺TIGIT⁺) и продуцируют высокие уровни Т_H2-цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13. В то же время, CD4⁺ Т-клетки, специфичные к другим Т-клеточным эпитопам (например, Ara h 3 p35 и Ara h 3 p46), демонстрировали большую транскрипционную

гетерогенность в ответ на активацию, включая продукцию таких Т_H1-цитокинов, как IFN γ , и также обнаруживались у здоровых лиц [97]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что аллергия на арахис в данном HLA контексте обусловлена метаболически и транскрипционно обособленной популяцией патогенных Т_H2А-клеток, специфичных к единственному доминантному эпитопу Ara h 2 p14, в то время как Т-клеточные ответы на другие эпитопы могут обладать регуляторным или толерогенным потенциалом.

Способность инициировать *de novo* патогенный иммунный ответ рассматривается как свойство, присущее лишь определенной группе аллергенов, обозначаемых как сенсibilизаторы, или “истинные” аллергены. Данные молекулы обладают внутренней способностью индуцировать дисрегулированную поляризацию наивных CD4⁺ Т-клеток в направлении патогенных Т_H2/Т_H2А-клеток, обеспечивая их клональную экспансию и поддержание в организме на уровне, достаточном для клинической манифестации заболевания. Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что после формирования первичным сенсibilизатором патогенного Т_H2-микроокружения существующий в регионарном лимфатическом узле пул цитокинов, содержащий IL-4 и IL-13, может оказаться достаточным для появления патогенных Т_H2/Т_H2А-клеток, специфичных к вторичному перекрестно-реактивному аллергену. Указанное Т_H2-микроокружение может сформироваться в лимфатическом узле, например, в результате активации уже присутствующих там Т_H2/Т_H2А-клеток, специфичных к первичному пыльцевому сенсibilизатору, перекрестно-реактивными Т-клеточными эпитопами пищевого аллергена. В данном контексте сам перекрестно-реактивный пищевой аллерген может не обладать достаточной способностью выступать в роли первичного сенсibilизатора иммунной системы; его патогенный потенциал, вероятно, зависит от уже сформированного Т_H2-контекста, созданного первичным сенсibilизатором. Представленная гипотеза выходит за рамки классического определения перекрестной реактивности, которое трактуется почти исключительно как способность перекрестно-реактивных аллергенов связывать IgE-антитела, специфичные к первичному пыльцевому сенсibilизатору.

Однако данная гипотеза позволяет дать четкое объяснение ограниченной эффективности иммунотерапии пылью березы при лечении пищевой аллергии при PFAS, в частности аллергии на яблоко. В этом случае АСИТ с использованием

первичного сенсibilизатора (Bet v 1 березы) эффективно элиминирует Bet v 1-специфические T_H2A -клетки. В то же время Mal d 1-специфические T_H2A -клетки, распознающие эпитопы пищевого аллергена, отличные от иммунодоминантных эпитопов Bet v 1, присутствующих в вакцине, могут избегать элиминирования. Следовательно, указанные патогенные Т-клоны, специфичные к пищевому аллергену, сохраняются в организме, поддерживая в нем аллергенный потенциал. Таким образом, успешное элиминирование из организма патогенных T_H2A -клеток при синдроме пыльцевой-пищевой аллергии, вероятно, требует включения в состав терапевтической вакцины полного репертуара соответствующих эпитопов как первичного, так и вторичного аллергенов. Достижение этой цели возможно посредством использования смесей аллергенных экстрактов или разработки гипоаллергенных рекомбинантных молекул, сконструированных таким образом, чтобы охватывать полный спектр клинически важных эпитопных регионов.

8. ПЕРСПЕКТИВЫ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕЛКАМИ PR-10, В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Несмотря на значительный прогресс в области молекулярной диагностики (компонентного аллергологического тестирования), позволяющий точно охарактеризовать профиль сенсibilизации пациента, современная АСИТ при аллергии, опосредованной аллергенами класса PR-10, по-прежнему основывается исключительно на использовании натуральных экстрактов аллергенов. Получаемые из пыльцевых или пищевых источников экстракты обладают рядом ограничений, которые снижают их эффективность и безопасность. Во-первых, они биологически сложны и плохо стандартизированы; содержание основного аллергена, ответственного за развитие заболевания, может значительно варьироваться от партии к партии, что приводит к непостоянству вводимой терапевтической дозы [98]. Во-вторых, эти экстракты содержат неаллергенные белки, пигменты и адъюванты, не требующиеся для индукции толерантности, но способные повышать риск IgE-опосредованных побочных реакций [99]. В-третьих, наличие в их составе нативного аллергена, сохраняющего конформацию, способную связываться с IgE, сопряжено с риском развития системных аллергических реакций [100]. Следовательно, доза основного аллергена, необходимая для эффективного переключения иммунного

ответа с патогенного T_H2 -профиля на защитный регуляторный ответ, может не быть достигнута вовсе в безопасном режиме при использовании вакцин на основе экстрактов [101]. Данная проблема особенно актуальна для лечения пищевой аллергии при PFAS [6]. Для преодоления этих препятствий разрабатываются новые подходы, ориентированные на переход от неочищенных экстрактов к рационально сконструированным молекулярным вакцинам. Эти подходы направлены на обеспечение введения строго контролируемых концентраций иммунологически активных компонентов, удаление из молекулы IgE-реактивных структур для повышения безопасности и таргетное воздействие на иммунную систему с целью индукции защитного гуморального ответа, обладающего необходимой широтой эпитопной специфичности. Иммунотерапевтические подходы, находящиеся на стадии клинических испытаний, рассматриваются далее с акцентом на стратегии лечения пыльцевой аллергии на березу, обусловленной сенсibilизацией к Bet v 1, а также аллергии, вызванной его перекрестно-реактивными гомологами.

8.1. Пассивная иммунизация

Терапия аллергических заболеваний может осуществляться посредством стратегий активной иммунизации с использованием различных типов аллергенных вакцин либо путем пассивной иммунизации, направленной на повышение уровня аллерген-специфических антител класса IgG [102]. Данные, полученные с использованием различных экспериментальных животных моделей, свидетельствуют о том, что введение указанных антител матерям или потомству на ранних этапах развития способно подавлять последующее формирование аллергической сенсibilизации [103–106]. В исследовании Дж. Оренго и соавторов была продемонстрирована эффективность пассивной иммунотерапии: однократная инъекция двух антител против ингаляционного аллергена Fel d 1 обеспечивала защиту от аллергии на кошек продолжительностью до трех месяцев, снижая уровень T_H2 -цитокинов в слизистой оболочке носа и повышая соотношение IgG/IgE [107]. В рамках клинического исследования I фазы (ClinicalTrials.gov ID NCT03969849) показано, что однократное введение комбинации трех моноклональных антител класса IgG против Bet v 1 обеспечивает быстрое (в течение одной недели) и продолжительное (до двух месяцев) снижение выраженности симптомов аллергии после назального провокационного теста с аллергеном березы [108]. Однако данный подход сопряжен с трудностями при лечении пациентов

с множественной сенсibilизацией или PFAS. В отличие от активной иммунизации, пассивная иммунизация не воздействует на причину аллергического заболевания и не предполагает индукции долговременной иммунологической толерантности.

8.2. Пептидные вакцины на основе Т-клеточных эпитопов

Пептиды, соответствующие Т-клеточным эпитопам аллергенов (синтетические иммунорегуляторные пептидные эпитопы), содержат аллерген-специфические Т-клеточные эпитопы, но лишены конформационных структур, способных взаимодействовать с IgE [109]. Согласно терапевтической концепции, введение пептидных Т-клеточных эпитопов, которые не распознаются В-клетками, позволяет индуцировать Т-клеточную толерантность, избегая немедленных IgE-опосредованных реакций гиперчувствительности [110].

Результаты ранних клинических исследований пептидов, полученных из аллергена кошки Fel d 1 и аллергена домашнего пылевого клеща Der p 1, продемонстрировали возможность модуляции Т-клеточного ответа, однако клиническая эффективность оказалась ограниченной. Данное ограничение было в значительной степени обусловлено неспособностью этих пептидов индуцировать достаточный титр аллерген-специфических антител IgG, способных конкурентно ингибировать связывание IgE [111, 112]. Эти результаты позволили заключить, что для достижения устойчивой клинической защиты, вероятно, требуется одновременная индукция Т-клеточной толерантности и гуморального блокирующего ответа.

Синтетические перекрывающиеся пептиды, совокупность которых покрывает полную аминокислотную последовательность аллергена, позволяют решить эту задачу благодаря включению всего репертуара Т-клеточных эпитопов при отсутствии конформационных эпитопов, связывающих IgE. Данный подход реализуется путем конструирования набора пептидов со стратегически подобранными перекрывающимися участками, что исключает восстановление нативной пространственной структуры аллергена [113]. Перекрывающиеся пептиды, полученные из Bet v 1, прошли II фазу клинических исследований при аллергии на пыльцу березы [114, 115]. В этих многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях однократный курс подкожного введения обеспечил значительное улучшение комбинированного показателя симптомов и приема лекарственных средств в течение последующего сезона пыления,

улучшение показателей качества жизни и выраженную индукцию аллерген-специфических антител IgG₄. Профиль безопасности терапии был благоприятным: немедленных анафилактических реакций не было зарегистрировано, однако отмечались реакции в месте инъекции, указывающие на Т-клеточно-опосредованную гиперчувствительность замедленного типа [114, 115]. Лежащий в основе механизм включает индукцию IL-10-секретирующих регуляторных T_R1-клеток и образование блокирующих антител IgG₄, распознающих Bet v 1 и обладающих частичной перекрестной реактивностью к PR-10 пищевым аллергенам [116].

8.3. Рекомбинантные гипоаллергенные производные

Рекомбинантные гипоаллергенные производные создаются с помощью таких подходов рационального дизайна белковой молекулы, как фрагментация, олигомеризация, сайт-направленный мутагенез и перестройка последовательности, цель которых заключается в снижении IgE-реактивности (аллергенности) при сохранении способности индуцировать защитный иммунный ответ (иммуногенности). Данные модификации белковой молекулы нарушают трехмерную конформационную структуру, необходимую для высокоаффинного связывания IgE, но сохраняют аллерген-специфические Т-клеточные эпитопы, обеспечивая возможность активации Т-клеток [117–119].

В первых клинических исследованиях данного класса препаратов химически денатурированный рекомбинантный Bet v 1 вводился подкожно в адсорбированном на адъюванте (гидроксид алюминия) виде [120, 121]. В ходе указанных клинических исследований по сравнению с иммунотерапией на основе экстрактов было продемонстрировано значительное снижение клинических симптомов риноконъюнктивита, выраженная индукция специфических к Bet v 1 антител изотипов IgG₁ и IgG₄, подавление сезонного повышения уровня IgE, а также значительно более низкая частота немедленных IgE-опосредованных побочных реакций [122, 123]. Вместе с тем сохранение Т-клеточных эпитопов в составе терапевтической вакцины обусловило активацию аллерген-специфических Т-клеток памяти, что сопровождалось развитием аллергических реакций замедленного типа, проявлявшихся в виде отсроченного отека и индурации в местах инъекции [124]. Данное противоречие отражает фундаментальную проблему, лежащую в основе разработки

таких вакцин: Т-клеточные эпитопы, с одной стороны, predisполагают к возникновению местных воспалительных реакций, но с другой – необходимы для обеспечения Т-клеточной кооперации в процессе переключения изотипов иммуноглобулинов на IgG.

8.4. Дизайн, получение и характеристика вакцины AB-PreS

Альтернативой традиционным методам служит платформа “гаптен-носитель” – подход, предназначенный для предотвращения Т-клеточно-опосредованных побочных эффектов, характерных для гипоаллергенных производных, без снижения иммуногенности. Данный подход основан на конъюгации неаллергенных пептидов, соответствующих В-клеточным эпитопам из IgE-связывающих участков аллергенов, с гетерологичным белком-носителем, в качестве которого используется, например, PreS-домен белка поверхностного антигена вируса гепатита В. Этот носитель обеспечивает Т-клеточную помощь и направляет формирование IgG-ответа против клинически значимых эпитопов IgE [125–127]. Например, вакцина против аллергенов злаковых трав BM32, созданная на основе рекомбинантных гибридных белков, состоящих из неаллергенных пептидов, соответствующих IgE-связывающим участкам четырех основных аллергенов пыльцы злаков (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 и Phl p 6), и PreS-белка вируса гепатита В, успешно завершила II фазу клинических исследований. В ходе исследований были продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и выраженная индукция аллерген-специфических блокирующих антител, однако статистически значимого различия по первичной конечной точке эффективности в анализе “намерение лечить” достигнуто не было [128, 129].

Развивая концепцию “гаптен-носитель”, Хаитов и др. недавно разработали вакцину AB-PreS, нацеленную одновременно на Bet v 1 и его перекрестно-реактивный пищевой аллерген яблока Mal d 1, для решения клинической проблемы PFAS, вызванной перекрестно-реагирующими PR-10 аллергенами [130]. Конструкция вакцины включает неаллергенные пептиды длиной 45 аминокислотных остатков, полученные из конформационных IgE-эпитопов, экспонированных на поверхности Bet v 1 (обозначенные B-P1 (эпитоп Bet v 1_{30–74}) и B-P2 (эпитоп Bet v 1_{60–104})) и Mal d 1 (A-P1 (эпитоп Mal d 1_{30–74}) и A-P2 (эпитоп Mal d 1_{60–104})). Эти пептиды слиты с PreS-доменом белка PreS вируса гепатита В, который служит иммунологическим носителем. Выбранные пеп-

тидные последовательности соответствуют иммунодоминантным участкам распознавания IgE на Bet v 1, ранее идентифицированным с помощью картирования эпитопов моноклональными антителами. Исследования пассивной иммунизации с использованием антител IgG, направленных против этих эпитопов Bet v 1, продемонстрировали клиническую эффективность в снижении симптомов, вызванных пылью березы, что служило дополнительным обоснованием для их включения [39, 108, 131]. Конструкция была намеренно разработана без доминантного Т-клеточного эпитопа Bet v 1 (остатки 142–156), что позволяло минимизировать риск Т-клеточно-опосредованных аллергических реакций замедленного типа [41].

Химерный белок AB-PreS не демонстрировал IgE-реактивности в ИФА с использованием сывороток 59 пациентов с аллергией на пыльцу березы и не вызывал активации базофилов или высвобождения медиаторов в анализах с цельной кровью и на линиях клеток RBL, что подтвердило его гипоаллергенность [130]. Стимуляция мононуклеарных клеток периферической крови доноров с аллергией белком AB-PreS приводила к значительно более низкой пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и сниженной продукции как провоспалительных (IL-1β, IFNγ, TNFα), так и противовоспалительных (IL-4, IL-5, IL-13) цитокинов по сравнению с эквивалентными концентрациями нативных аллергенов Bet v 1 и Mal d 1 [130].

В прямом сравнительном исследовании иммунизации кроликов пятикратное подкожное введение AB-PreS, адсорбированного на гидроксиде алюминия, индуцировало выработку антител IgG, которые ингибировали связывание специфических IgE из сывороток пациентов с Bet v 1 с медианой ингибирования около 75%, что превосходило показатели всех шести лицензированных вакцин на основе экстракта пыльцы березы (Pollinex Quattro, Clustoid, Alutard SQ, Purethal, Allergovit, Microgen), несмотря на то, что последние предусматривали до 30 инъекций [130]. Вакцина на основе AB-PreS индуцировала антитела, блокирующие связывание IgE с Mal d 1, более эффективно, чем конструкция B-PreS, содержащая только пептиды Bet v 1, что демонстрирует функциональную значимость включения пептидов аллергена яблока для обеспечения снижения симптомов пищевой аллергии при первичной пыльцевой сенсibilизации к пыльце березы (PFAS) [130]. Наконец, иммунизация препаратом AB-PreS индуцировала выработку PreS-специфических

антител IgG к участку связывания NTCP-рецептора вируса гепатита В, которые обладали перекрестной реактивностью с 8 распространенными генотипами HBV, что указывает на потенциальное двойное преимущество в качестве комбинированной вакцины против аллергии и гепатита В [132, 133].

Таким образом, вакцина АВ-PreS, содержащая В-клеточные эпитопные пептиды обоих аллергенов, Bet v 1 и Mal d 1, предназначена для индукции поликлонального IgG-ответа, нацеленного на репертуар клинически значимых IgE-эпитопов. Данный подход основан на понимании того, что успешная иммунотерапия перекрестной пищевой аллергии требует индукции антител IgG, способных блокировать спектр IgE-эпитопов, а не единственный доминантный участок. Демонстрация того, что комбинация антител к множественным эпитопам обладает блокирующей активностью, подтверждает принцип дизайна гипоаллергенных химерных молекул, лежащий в основе АВ-PreS и подобных многокомпонентных вакцин [96]. Однако, несмотря на убедительные доклинические данные, эффективность и безопасность АВ-PreS предстоит подтвердить в ходе последующих фаз клинических исследований. Кроме того, остаются нерешенными ключевые вопросы о продолжительности индуцированного иммунитета и о способности вакцины индуцировать PreS-специфические Т-клетки памяти без риска развития иммунопатологии.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний, в которых аллергены PR-10 играют одну из ключевых ролей, неуклонно растет, что представляет собой глобальный вызов, выходящий за рамки существующих ограничений традиционной симптоматической фармакотерапии. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся в настоящий момент данные о молекулярных механизмах перекрестной реактивности белков класса PR-10. Хотя структурная гомология – основной фактор, влияющий на распознавание IgE, клиническая ситуация осложняется способностью отдельных аллергенов данного класса выступать в качестве самостоятельных сенсibilizаторов. Критическая оценка современных методов аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) показывает, что использование экстрактов аллергенов продолжает оставаться стандартом лечения пациентов с аллергией, обусловленной белками PR-10. Однако эффективность такой АСИТ, особенно в отношении перекрестной пыльцевой-пищевой аллер-

гии, варьируется от пациента к пациенту и ограничена лежащими в ее основе молекулярными механизмами.

Постепенный переход от неочищенных экстрактов к гипоаллергенным вакцинам представляет собой закономерный процесс, обусловленный накоплением научных данных за последние десятилетия. Детальное рассмотрение пептидных вакцин, рекомбинантных гипоаллергенных производных и других перспективных подходов для АСИТ свидетельствует о фундаментальном сдвиге в сторону рационального дизайна белковых молекул с целью индукции толерантности иммунной системы и повышения профиля безопасности и эффективности, что будет особенно актуально в случае аллергических заболеваний, вызванных перекрестными аллергенами PR-10.

Согласно последним исследованиям, достижение длительного снижения клинических симптомов, особенно в отношении перекрестно-реагирующих пищевых аллергенов, требует индукции поликлонального IgG-ответа, нацеленного на широкий спектр конформационных эпитопов. Это открытие определяет фундаментальный принцип дизайна противоаллергических препаратов нового поколения. Дальнейшие исследования могут быть сосредоточены на сравнении эффективности вакцин, нацеленных на основной аллерген, и вакцин, направленных против группы перекрестно-реагирующих гомологов, выявлении биомаркеров, предсказывающих успех терапии при лечении пищевой аллергии, а также на разработке пассивной иммунизации с использованием комбинации моноклональных антител. Успешное внедрение этих разработок в клиническую практику потенциально способно не только облегчить симптомы аллергии, но и стать методом, который позволит избавиться от аллергических заболеваний миллионам пациентов во всем мире.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-75-10116; <https://rscf.ru/project/23-75-10116/>).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования. Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи и дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., Lee S.W., Kim M.S., GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators, Shin J.I., Yon D.K. // *Allergy*. 2023. V. 78. P. 2232–2254. <https://doi.org/10.1111/all.15807>
2. Pawankar R., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., Canonica G.W., Cruz A.A., Kaliner M.A., Lanier B.Q. // *World Allergy Organ. J.* 2008. V. 1. P. S4–S17. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e31817ff995>
3. EAACI // *Global Atlas of Allergy*. Akdis C.A., Agache I., Eds. European Academy of Allergy and Clinical Immunology: Zurich, 2014.
4. Finkina E.I., Melnikova D.N., Bogdanov I.V., Ovchinnikova T.V. // *Curr. Med. Chem.* 2017. V. 24. P. 1772–1787. <https://doi.org/10.2174/0929867323666161026154111>
5. Polak D., Vollmann U., Grilo J., Bogdanov I.V., Aglas L., Ovchinnikova T.V., Ferreira F., Bohle B. // *Allergy*. 2023. V. 78. P. 743–751. <https://doi.org/10.1111/all.15594>
6. Akdis C.A., Akdis M. // *World Allergy Organ. J.* 2015. V. 8. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0063-2>
7. Van der Valk J.P.M., Nagl B., van Wijk R.G., Bohle B., de Jong N.W. // *Nutrients*. 2020. V. 12. P. 519. <https://doi.org/10.3390/nu12020519>
8. Fernandes H., Michalska K., Sikorski M., Jaskolski M. // *FEBS J.* 2013. V. 280. P. 1169–1199. <https://doi.org/10.1111/febs.12114>
9. Valenta R., Duchene M., Vrtala S., Birkner T., Ebner C., Hirschwehr R., Breitenbach M., Rumpold H., Scheiner O., Kraft D. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991. V. 88. P. 889–894. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(91\)90245-j](https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90245-j)
10. Yin X., Zhang X., Xu F., Xiao H., Meng J., Li P.H. // *Clin. Exp. Allergy*. 2025. V. 55. P. 901–915. <https://doi.org/10.1111/cea.70137>
11. Kiewiet M.B.G., Lupinek C., Vrtala S., Wieser S., Baar A., Kiss R., Kull I., Melén E., Wickman M., Porta D., Gori D., Gehring U., Aalberse R., Sunyer J., Standl M., Heinrich J., Waiblinger D., Wright J., Antó J.M., Bousquet J., van Hage M., Valenta R. // *Allergy*. 2023. V. 78. P. 2007–2018. <https://doi.org/10.1111/all.15689>
12. Didžiokaitė G., Kuznecovaitė A., Biliūtė G., Kvedarionė V. // *Int. J. Mol. Sci.* 2025. V. 26. P. 9719. <https://doi.org/10.3390/ijms26199719>
13. Knyziak-Mędrzycka I., Majsiak E., Gromek W., Kozłowska D., Swadźba J., Bierła J.B., Kurzawa R., Cukrowska B. // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. P. 825. <https://doi.org/10.3390/ijms25020825>
14. Czolk R., Ruiz-Castell M., Hunewald O., Wanniang N., Le Coroller G., Hilger C., Vaillant M., Fagherazzi G., Morel-Codreanu F., Ollert M., Kuehn A. // *Clin. Transl. Allergy*. 2023. V. 13. P. e12292. <https://doi.org/10.1002/clt2.12292>
15. White J.F., Bernstein D.I. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. V. 91. P. 425–435. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61509-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61509-8)
16. Salo P.M., Arbes S.J.Jr., Jaramillo R., Calatroni A., Weir C.H., Sever M.L., Hoppin J.A., Rose K.M., Liu A.H., Gergen P.J., Mitchell H.E., Zeldin D.C. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. V. 134. P. 350–359. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1071>
17. Elisyutina O., Lupinek C., Fedenko E., Litovkina A., Smolnikov E., Ilina N., Kudlay D., Shilovskiy I., Valenta R., Khaitov M. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021. V. 32. P. 251–263. <https://doi.org/10.1111/pai.13354>
18. Levina J.G., Kalugina V.G., Efendieva K.E., Alekseeva A.A., Volkov K.S., Vishneva E.A., Ambarchian E.T., Ivanchikov V.V., Bulgakova V.A. // *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.* 2023. V. 78. P. 467–482. <https://doi.org/10.15690/vramn10923>
19. Pedretti S., Sittmann A., Von Hagen A., Peter J. // *Front. Allergy*. 2025. V. 6. P. 1572509. <https://doi.org/10.3389/falgy.2025.1572509>
20. Stemeseder T., Klinglmayr E., Moser S., Lueftenegger L., Lang R., Himly M., Oostingh G.J., Zumbach J., Bathke A.C., Hawranek T., Gadermaier G. // *Allergy*. 2017. V. 72. P. 754–763. <https://doi.org/10.1111/all.13071>
21. Blankestijn M.A., Knulst A.C., Knol E.F., Le T.M., Röckmann H., Otten H.G., Klemans R.J.B. // *Clin. Transl. Allergy*. 2017. V. 7. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0177-4>
22. Moneo I., Gómez M., Sánchez-Monge R., Alday E., de las Heras M., Esteban I., Bootello A., Salcedo G. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999. V. 83. P. 71–75. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63516-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63516-8)
23. Flinterman A.E., Akkerdaas J.H., den Hartog Jager C.F., Rigby N.M., Fernandez-Rivas M., Hoekstra M.O., Bruijnzeel-Koomen C.A., Knulst A.C., Pasmans S.G. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. V. 121. P. 423–428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.10.009>
24. Datema M.R., Zuidmeer-Jongejan L., Asero R., Barreales L., Belohlavkova S., de Blay F., Bures P., Clausen M., Dubakienė R., Gislason D., Jedrzejczak-Czechowicz M., Kowalski M.L., Knulst A.C., Kralimarkova T., Le T.-M., Lovegrove A., Marsh J., Papadopoulos N.G., Popov T., del Prado N., Purohit A., Reese G., Reig I., Seneviratne S.L., Sinaniotis A., Versteeg S.A., Vieths S., Zwinderman A.H., Mills C., Lidholm J., Hoffmann-Sommergruber K., Fernandez-Rivas M., Ballmer-Weber B., van Ree R. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. V. 136. P. 382–391. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1949>

25. Zulehner N., Nagl B., Briza P., Roulias A., Ballmer-Weber B., Zlabinger G.J., Ferreira F., Bohle B. // *Allergy*. 2017. V. 72. P. 244–251. <https://doi.org/10.1111/all.12938>
26. Kwong K., Chen Z., Scott L., Hilborne L.H. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2026. V. 187. P. 148–159. <https://doi.org/10.1159/000545508>
27. Kiguchi T., Yaguchi T., Fukuie T., Ohya Y., Yamamoto-Hanada K. // *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.* 2025. V. 4. P. 100561. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2025.100561>
28. Guryanova S.V., Finkina E.I., Melnikova D.N., Bogdanov I.V., Bohle B., Ovchinnikova T.V. // *Front. Mol. Biosci.* 2022. V. 9. P. 900533. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.900533>
29. Westman M., Lupinek C., Bousquet J., Andersson N., Pahr S., Baar A., Bergström A., Holmström M., Stjärne P., Lødrup Carlsen K.C., Carlsen K.-H., Antó J.M., Valenta R., van Hage M., Wickman M. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. V. 135. P. 1199–1206.e1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.042>
30. Elisyutina O., Fedenko E., Campana R., Litovkina A., Ilin N., Kudlay D., Egorenkov E., Smirnov V., Valenta R., Lupinek C., Khaitov M. // *Allergy*. 2019. V. 74. P. 2525–2528. <https://doi.org/10.1111/all.13931>
31. Kleine-Tebbe J., Vogel L., Crowell D.N., Hausteil U.F., Vieths S. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. V. 110. P. 797–804. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.128946>
32. Nucera E., Aruanno A., Buonomo A., Mezzacappa S., Rizzi A., Schiavino D. // *Postępy Dermatol. Alergol.* 2016. V. 33. P. 386–388. <https://doi.org/10.5114/ada.2016.62847>
33. Bohle B., Radakovics A., Jahn-Schmid B., Hoffmann-Sommergruber K., Fischer G.F., Ebner C. // *Eur. J. Immunol.* 2003. V. 33. P. 3303–3310. <https://doi.org/10.1002/eji.200324321>
34. Mirza O., Henriksen A., Ipsen H., Larsen J.N., Wisenbach M., Spangfort M.D., Gajhede M. // *J. Immunol.* 2000. V. 165. P. 331–338. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.1.331>
35. Lund G., Christensen L.H., Ihlemann J., Andersen P.S., Wambre E., Würtzen P.A., Gupta S. // *Front. Immunol.* 2023. V. 14. P. 1291666. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1291666>
36. Brazhnikov G., Smolnikov E., Litovkina A., Jiang T., Shatilov A., Tulaeva I., Tulaev M., Karaulov A., Poroshina A., Zhernov Y., Focke-Tejkl M., Weber M., Akinfenwa O., Elisyutina O., Andreev S., Shilovskiy I., Shershakova N., Smirnov V., Fedenko E., Lepeshkova T.S., Belyukov E.C., Naumova V.V., Kundi M., Khaitov M., Wiedermann U., Valenta R., Campana R. // *Allergy*. 2023. V. 78. P. 3136–3153. <https://doi.org/10.1111/all.15865>
37. Ferreira F., Ebner C., Kramer B., Casari G., Briza P., Kungl A.J., Grimm R., Jahn-Schmid B., Breiteneder H. // *FASEB J.* 1998. V. 12. P. 231–242. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.2.231>
38. Spangfort M.D., Mirza O., Ipsen H., Van Neerven R.J., Gajhede M., Larsen J.N. // *J. Immunol.* 2003. V. 171. P. 3084–3090. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.6.3084>
39. Atanasio A., Franklin M.C., Kamat V., Romero Hernandez A., Badithe A., Ben L.-H., Jones J., Bautista J., Yancopoulos G.D., Olson W., Murphy A.J., Sleeman M.A., Orengo J.M. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. V. 149. P. 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.038>
40. O'Malley A., Borders B.T., Wilson J.M., Smith S.A., Chruszcz M. // *Allergy*. 2026. V. 81. P. 1234–1245. <https://doi.org/10.1111/all.70240>
41. Jahn-Schmid B., Radakovics A., Lüttkopf D., Scheurer S., Vieths S., Ebner C., Bohle B. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 116. P. 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.019>
42. Randall K.L., Hawkins C.A. // *Aust. Prescr.* 2018. V. 41. P. 41–45. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.013>
43. Barnes P.J. // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 107. P. 265–266. <https://doi.org/10.1172/JCI12157>
44. Kumar C., Zito P.M. // *StatPearls. StatPearls Publishing: Treasure Island (FL)*, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545183/>
45. Gupta L., Arigliani M., Cook J., Gupta A. // *Paediatr. Respir. Rev.* 2025. V. 56. P. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2025.06.003>
46. Arshad S.H. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022. V. 129. P. 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.04.028>
47. Dorofeeva Y., Shilovskiy I., Tulaeva I., Focke-Tejkl M., Flicker S., Kudlay D., Khaitov M., Karsonova A., Riabova K., Karaulov A., Khanferyan R., Pickl W.F., Wekerle T., Valenta R. // *Allergy*. 2021. V. 76. P. 131–149. <https://doi.org/10.1111/all.14300>
48. Oka A., Okano M. // *Pathogens*. 2021. V. 10. P. 1358. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111358>
49. Demoly P., Calderon M.A., Casale T.B., Malling H.J., Wahn U. // *Clin. Transl. Allergy*. 2015. V. 5. P. 18. <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0061-z>
50. Penagos M., Durham S.R. // *Curr. Treat. Options Allergy*. 2024. V. 11. P. 245–256. <https://doi.org/10.1007/s40521-024-00377-6>
51. Tie K., Miller C., Zanation A.M., Ebert C.S.Jr. // *Laryngoscope*. 2022. V. 132. P. 499–508. <https://doi.org/10.1002/lary.29586>
52. Asiri A., Alzahrani F., Ismail G.M., Almonawar N., Althubaiti S., Alkhalifah W., Almutairi O.M., Albeladi R., Alsaqri R.A., Alzhrani L.M. // *Int. J. Gen. Med.* 2025. V. 18. P. 7037–7047. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S547338>
53. Khinchi M.S., Poulsen L.K., Carat F., André C., Hansen A.B., Malling H.J. // *Allergy*. 2004. V. 59. P. 45–53. <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00387.x>
54. Rosser S.A., Lloyd M., Tang P., Walsh A.M., Peters R.L., Wijesuriya R., Hornung C.J., Koplin J.J., Karahalios A., Tang M.L.K. // *Allergy*. 2025. V. 80. P. 2767–2780. <https://doi.org/10.1111/all.70046>

55. Nachshon L., Schwartz N., Levy M.B., Goldberg M., Epstein-Rigbi N., Katz Y., Elizur A. // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023. V. 11. P. 2524–2533.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.005>
56. Patrawala M., Shih J., Lee G., Vickery B. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020. V. 20. P. 14. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00908-6>
57. Hamideh N., Wong L.S.Y. // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2025. V. 55. P. 101732. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2025.101732>
58. Anagnostou A., Greenhawt M. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2025. V. 36. P. e70096. <https://doi.org/10.1111/pai.70096>
59. Fu Y., Chen H., Liu J., Li Z., Zhang Y., Wang X. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2025. V. 25. P. 46. <https://doi.org/10.1007/s11882-025-01227-4>
60. Compalati E., Incorvaia C., Cavaliere C., Masieri S., Gargiulo A., Mistrello G., Frati F. // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2020. V. 52. P. 195–204. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.142>
61. Worm M., Rak S., de Blay F., Malling H.J., Melac M., Cadic V., Zeldin R.K. // *Clin. Transl. Allergy.* 2014. V. 4. P. 7. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-7>
62. Keating G.M. // *Drugs Ther. Perspect.* 2015. V. 31. P. 175–182. <https://doi.org/10.1007/s40267-015-0213-1>
63. Lin Y.J., Zimmermann J., Schülke S. // *Front. Immunol.* 2024. V. 15. P. 1348305. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1348305>
64. James C., Bernstein D.I. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017. V. 17. P. 55–59. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000335>
65. Kallen E.J.J., Welsing P.M.J., Löwik J.M., Van Ree R., Knulst A.C., Le T.M. // *Front. Allergy.* 2024. V. 5. P. 1360073. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1360073>
66. Vogelberg C., Gerstlauer M. // *Allergol. Select.* 2023. V. 7. P. 236–241. <https://doi.org/10.5414/ALX02443E>
67. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Ansotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R., Halken S., Larenas-Linnemann D., Pawankar R., Pitsios C., Sheikh A., Worm M., Arasi S., Calderon M.A., Cingi C., Dhami S., Fauquert J.L., Hamelmann E., Hellings P., Jacobsen L., Knol E.F., Lin S.Y., Maggina P., Mösges R., Oude Elberink J.N.G., Pajno G.B., Pastorello E.A., Penagos M., Rotiroli G., Schmidt-Weber C.B., Timmermans F., Tsilochristou O., Varga E.-M., Wilkinson J.N., Williams A., Zhang L., Agache I., Angier E., Fernandez-Rivas M., Jutel M., Lau S., van Ree R., Ryan D., Sturm G.J., Muro A. // *Allergy.* 2018. V. 73. P. 765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>
68. *Federal Clinical Guidelines for Allergen-Specific Immunotherapy.* <https://raaci.ru/dat/pdf/7asit.pdf>
69. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., Baena-Cagnani C.E., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser L., Sampson H., Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T., the WAO-ARIA-GA2LEN Task Force members: Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., de Blay F., Ebisawa M., Maximiliano-Gomez R., Gonzalez-Diaz S., Haahtela T., Holgate S., Jakob T., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L.K., Renz H.E., Rosario N., Rothenberg M., Sanchez-Borges M., Scala E., Valenta R. // *World Allergy Organ. J.* 2013. V. 6. P. 17. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>
70. Matricardi P.M., van Hage M., Custovic A., Korosec P., Santos A.F., Valenta R. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2025. V. 156. P. 485–502. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.014>
71. Huang H.-J., Breyer-Kohansal R., Niespodziana K., Lim C.J.M., Breyer M.-K., Valenta R., Hartl S., the Allergochip Working Group. // *Allergy.* 2026. V. 81. P. 130–144. <https://doi.org/10.1111/all.70017>
72. van Hage M., Schmid-Grendelmeier P., Skevaki C., Plebani M., Canonica W., Kleine-Tebbe J., Nys-trand M., Jafari-Mamaghani M., Jakob T. // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017. V. 55. P. 571–577. <https://doi.org/10.1515/ccml-2016-0586>
73. Wölbing F., Kunz J., Kempf W.E., Grimm C., Fischer J., Biedermann T. // *Allergy.* 2017. V. 72. P. 562–569. <https://doi.org/10.1111/all.13040>
74. Mahmood F., Nissen-Meyer L.S.H., Hetland G., Nent-wich I. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2023. V. 83. P. 444–447. <https://doi.org/10.1080/00365513.2023.2255972>
75. Shade K.C., Conroy M.E., Washburn N., Kitaoka M., Huynh D.J., Laprise E., Patil S.U., Shreffler W.G., Anthony R.M. // *Nature.* 2020. V. 582. P. 265–270. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2311-z>
76. Santos A.F., Shreffler W.G. // *Clin. Exp. Allergy.* 2017. V. 47. P. 1115–1124. <https://doi.org/10.1111/cea.12964>
77. Koren A., Korosec P. // *Front. Allergy.* 2025. V. 5. P. 1515843. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1515843>
78. Wambre E., James E.A., Kwok W.W. // *Curr. Opin. Immunol.* 2012. V. 24. P. 700–706. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.07.009>
79. Wambre E., Bajzik V., DeLong J.H., O'Brien K., Nguyen Q.-A., Speake C., Gersuk V.H., DeBerg H.A., Whalen E., Ni C., Farrington M., Jeong D., Robinson D., Linsley P.S., Vickery B.P., Kwok W.W. // *Sci. Transl. Med.* 2017. V. 9. P. eaam9171. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam9171>
80. Huang Z., Chu M., Chen X., Wang Z., Jiang L., Ma Y., Wang Y. // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. P. 916778. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.916778>
81. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Cevhertas L., Ogulur I., Akdis M., Akdis C.A. // *Allergol. Int.* 2020. V. 69. P. 549–560. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002>

82. Gowthaman U., Chen J.S., Zhang B., Flynn W.F., Lu Y., Song W., Joseph J., Gertie J.A., Xu L., Collet M.A., Grassmann J.D.S., Simoneau T., Chiang D., Berin M.C., Craft J.E., Weinstein J., Williams A., Eisenbarth S.C. // *Science*. 2019. V. 365. P. eaaw6433. <https://doi.org/10.1126/science.aaw6433>
83. Larché M., Akdis C.A., Valenta R. // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. V. 6. P. 761–771. <https://doi.org/10.1038/nri1934>
84. Suhrkamp I., Scheffold A., Heine G. // *Eur. J. Immunol.* 2023. V. 53. P. e2249983. <https://doi.org/10.1002/eji.202249983>
85. Bidad K., Nicknam M.H., Farid R. // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2011. V. 10. P. 1–9.
86. Celebi Sözen Z., Mungan D., Cevheras L., Ogulur I., Akdis M., Akdis C. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2020. V. 20. P. 591–601. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000693>
87. Ebner C., Schenk S., Najafian N., Siemann U., Steiner R., Fischer G.W., Hoffmann K., Szépfalusi Z., Scheiner O., Kraft D. // *J. Immunol.* 1995. V. 154. P. 1932–1940.
88. Grifoni A., da Silva Antunes R., Westernberg L., Pham J., Birrueta G., Peters B., Sette A., Schulten V. // *World Allergy Organ. J.* 2019. V. 12. P. 100026. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100026>
89. Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011. V. 3. P. 11–20. <https://doi.org/10.4168/aaair.2011.3.1.11>
90. Matsuda M., Doi K., Tsutsumi T., Fujii S., Kishima M., Nishimura K., Kuroda I., Tanahashi Y., Yuasa R., Kinjo T., Kuramoto N., Mizutani N., Nabe T. // *Eur. J. Pharmacol.* 2017. V. 812. P. 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.037>
91. Motomura Y., Kitamura H., Hijikata A., Matsunaga Y., Matsumoto K., Inoue H., Atarashi K., Hori S., Watarai H., Zhu J., Taniguchi M., Kubo M. // *Nat. Immunol.* 2011. V. 12. P. 450–459. <https://doi.org/10.1038/ni.2020>
92. Wambre E., DeLong J.H., James E.A., LaFond R.E., Robinson D., Kwok W.W. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 129. P. 544–551.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.034>
93. Shamji M.H., Ljørring C., Francis J.N., Calderon M.A., Larché M., Kimber I., Frew A.J., Ipsen H., Lund K., Würtzen P.A., Durham S.R. // *Allergy*. 2012. V. 67. P. 217–226. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02745.x>
94. Tan T.J., Delgado-Dolset M.I., Escribese M.M., Barber D., Layhadi J.A., Shamji M.H. // *Allergol. Select.* 2022. V. 6. P. 267–275. <https://doi.org/10.5414/ALX02333E>
95. Strobl M.R., Demir H., Sánchez Acosta G., Drescher A., Kitzmüller C., Möbs C., Pfützner W., Bohle B. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. V. 151. P. 1371–1378.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.005>
96. Demir H., Unterhauser J., Strobl M.R., Vollmann U., Repiská K., Wozniak-Knopf G., Tollinger M., Bohle B. // *Allergol. Int.* 2026. V. 75. P. 168–170. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2025.11.006>
97. Gomez R.A., Hou J., Gersuk V.H., Chow I.T., Farington M.L., Robinson D., Kwok W.W. // *Clin. Exp. Allergy*. 2025. V. 55. P. 820–833. <https://doi.org/10.1111/cea.70072>
98. Bonertz A., Roberts G., Slater J.E., Bridgewater J., Rabin R.L., Hoefnagel M., Timon M., Pini C., Pfaar O., Sheikh A., Ryan D., Akdis C., Goldstein J., Poulsen L.K., van Ree R., Rhyner C., Barber D., Palomares O., Pawankar R., Hamerlijnk D., Klimek L., Agache I., Angier E., Casale T., Fernandez-Rivas M., Halken S., Jutel M., Lau S., Pajno G., Sturm G., Varga E.M., Gerth van Wijk R., Bonini S., Muraro A., Vieths S. // *Allergy*. 2018. V. 73. P. 816–826. <https://doi.org/10.1111/all.13357>
99. Slater J.E., Menzies S.L., Bridgewater J., Mosquera A., Zinderman C.E., Ou A.C., Maloney D., Cook C.M., Rabin R.L. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 129. P. 1014–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.066>
100. Serrano P., Justicia J.L., Sánchez C., Cimarra M., Fernández-Távora L., Orovitg A., Moreno C., Guerra F., Alvà V. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009. V. 102. P. 247–252. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60088-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60088-9)
101. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Vishneva E.A., Kogevnikova O.V., Snovskaya M.A., Alekseeva A.A., Efendieva K.E., Levina Y.G. // *Russ. J. Allergy*. 2018. V. 15. P. 43–52.
102. Zheng Y., Subiza J.L. // *Allergy Med.* 2025. V. 6. P. 100065. <https://doi.org/10.1016/j.allmed.2025.100065>
103. Lupinek C., Hochwallner H., Johansson C., Mie A., Rigler E., Scheynius A., Alm J., Valenta R. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. V. 144. P. 536–548. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.051>
104. Melkild I., Groeng E.C., Leikvold R.B., Granum B., Løvik M. // *Clin. Exp. Allergy*. 2002. V. 32. P. 1370–1376. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2002.01458.x>
105. Ohsaki A., Venturelli N., Buccigrosso T.M., Osganian S.K., Lee J., Blumberg R.S., Oyoshi M.K. // *J. Exp. Med.* 2018. V. 215. P. 91–113. <https://doi.org/10.1084/jem.20171163>
106. Nakata K., Kobayashi K., Ishikawa Y., Yamamoto M., Funada Y., Kotani Y., Blumberg R.S., Karasuyama H., Yoshida M., Nishimura Y. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. V. 395. P. 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.03.170>
107. Orengo J.M., Radin A.R., Kamat V., Badihe A., Ben L.H., Bennett B.L., Zhong S., Birchard D., Limnander A., Rafique A., Bautista J., Kostic A., Newell D., Duan X., Franklin M.C., Olson W., Huang T., Gandhi N.A., Lipsich L., Stahl N., Papadopoulos N.J., Murphy A.J., Yancopoulos G.D. // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. P. 1421. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03636-8>
108. Gevaert P., De Craemer J., De Ruyck N., Rottey S., de Hoon J., Hellings P.W., Volckaert B., Lesneuck K., Orengo J.M., Atanasio A., Kamal M.A., Abdallah H., Kamat V., Dingman R., DeVeaux M., Ramesh D., Perlee L., Wang C.Q., Weinreich D.M., Herman G., Yancopoulos G.D., O'Brien M.P. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. V. 149. P. 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.039>

109. Larché M. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2011. V. 352. P. 107–119.
https://doi.org/10.1007/82_2011_131
110. Prickett S.R., Rolland J.M., O'Hehir R.E. // *Clin. Exp. Allergy.* 2015. V. 45. P. 1015–1026.
<https://doi.org/10.1111/cea.12554>
111. Worm M., Lee H.-H., Kleine-Tebbe J., Hafner R.P., Laidler P., Healey D., Buhot C., Verhoef A., Mailere B., Kay A.B., Larche M. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. V. 127. P. 89–97.e1-14.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.029>
112. Asoudeh Moghanloo S., Forouzanfar M., Jafarinia M., Fazlollahi M.R., Kardar G.A. // *Immun. Inflamm. Dis.* 2023. V. 11. P. e878.
<https://doi.org/10.1002/iid3.878>
113. Pellaton C., Perrin Y., Boudousquie C., Barbier N., Wassenberg J., Corradin G., Thierry A.C., Audran R., Raymond C., Spertini F. // *Clin. Transl. Allergy.* 2013. V. 3. P. 17.
<https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-17>
114. Spertini F., DellaCorte G., Kettner A., de Blay F., Jacobsen L., Jutel M., Worm M., Charlon V., Raymond C. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. V. 138. P. 162–168.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.044>
115. Kettner A., DellaCorte G., de Blay F., Jacobsen L., Jutel M., Worm M., Charlon V., Simonsen K., Raymond C., Spertini F. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. V. 142. P. 678–680.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.052>
116. Subbarayal B., Schiller D., Möbs C., de Jong N.W., Ebner C., Reider N., Bartel D., Lidholm J., Pfützner W., Gerth van Wijk R., Vieths S., Bohle B. // *Allergy.* 2013. V. 68. P. 1377–1386.
<https://doi.org/10.1111/all.12236>
117. Valenta R., Ferreira F., Focke-Tejkl M., Linhart B., Niederberger V., Swoboda I., Vrtala S. // *Annu. Rev. Immunol.* 2010. V. 28. P. 211–241.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101218>
118. Linhart B., Valenta R. // *Curr. Opin. Immunol.* 2012. V. 24. P. 354–360.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.03.006>
119. Valenta R., Campana R., Focke-Tejkl M., Niederberger V. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. V. 137. P. 351–357.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1299>
120. Niederberger V., Horak F., Vrtala S., Spitzauer S., Krauth M.-T., Valent P., Reisinger J., Pelzmann M., Hayek B., Kronqvist M., Gafvelin G., Grönlund H., Purohit A., Suck R., Fiebig H., Cromwell O., Pauli G., van Hage-Hamsten M., Valenta R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 14677–14682.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0404735101>
121. Pauli G., Larsen T.H., Rak S., Horak F., Pastorello E., Valenta R., Purohit A., Arvidsson M., Kavina A., Schroeder J.W., Mothes N., Spitzauer S., Montagut A., Galvain S., Melac M., André C., Poulsen L.K., Malting H.-J. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. V. 122. P. 951–960.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.017>
122. Klimek L., Bachert C., Lukat K.F., Pfaar O., Meyer H., Narkus A. // *Clin. Transl. Allergy.* 2015. V. 5. P. 28.
<https://doi.org/10.1186/s13601-015-0071-x>
123. Campana R., Marth K., Ziegelmayer P., Weber M., Lupinek C., Zhernov Y., Elisyutina O., Khaitov M., Riggler E., Westritschnig K., Berger U., Wolkersdorfer M., Horak F.Jr., Horak F., Valenta R. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. V. 143. P. 1258–1261.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.011>
124. Campana R., Mothes N., Rauter I., Vrtala S., Reininger R., Focke-Tejkl M., Lupinek C., Balic N., Spitzauer S., Valenta R. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. V. 121. P. 528–530.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.014>
125. Valenta R., Campana R., Niederberger V. // *Immunol. Lett.* 2017. V. 189. P. 19–26.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.04.015>
126. Focke-Tejkl M., Weber M., Niespodziana K., Neubauer A., Huber H., Henning R., Stegellner G., Maderegger B., Hauer M., Stolz F., Niederberger V., Marth K., Eckl-Dorna J., Weiss R., Thalhammer J., Blatt K., Valent P., Valenta R. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. V. 135. P. 1207–1217.e1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.012>
127. Marth K., Breyer I., Focke-Tejkl M., Blatt K., Shamji M.H., Layhadi J., Gieras A., Swoboda I., Zafred D., Keller W., Valent P., Durham S.R., Valenta R. // *J. Immunol.* 2013. V. 190. P. 3068–3078.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202441>
128. Ziegelmayer P., Focke-Tejkl M., Schmutz R., Lemell P., Ziegelmayer R., Weber M., Kiss R., Blatt K., Valent P., Stolz F., Huber H., Neubauer A., Knoll A., Horak F., Henning R., Valenta R. // *EBioMedicine.* 2016. V. 11. P. 43–57.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.022>
129. Niederberger V., Neubauer A., Gevaert P., Zidarn M., Worm M., Aberer W., Malling H.J., Pfaar O., Klimek L., Pfützner W., Ring J., Darsow U., Novak N., Gerth van Wijk R., Eckl-Dorna J., Focke-Tejkl M., Weber M., Müller H.-H., Klinger J., Stolz F., Breit N., Henning R., Valenta R. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. V. 142. P. 497–509.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.052>
130. Khaitov M., Shilovskiy I., Valenta R., Weber M., Korneev A., Tulaeva I., Gattinger P., van Hage M., Hofer G., Konradsen J.R., Keller W., Akinfenwa O., Poroshina A., Ilina N., Fedenko E., Elisyutina O., Litovkina A., Smolnikov E., Nikonova A., Rybalkin S., Aldobaev V., Smirnov V., Shershakova N., Petukhova O., Kudlay D., Shatilov A., Timofeeva A., Campana R., Udin S., Skvortsova V. // *Allergy.* 2024. V. 79. P. 1001–1017.
<https://doi.org/10.1111/all.15919>
131. Gieras A., Cejka P., Blatt K., Focke-Tejkl M., Linhart B., Flicker S., Stoecklinger A., Marth K., Drescher A., Thalhammer J., Valent P., Majdic O., Valenta R. // *J. Immunol.* 2011. V. 186. P. 5333–5344.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000804>
132. Cornelius C., Schöneweis K., Georgi F., Weber M., Niederberger V., Ziegelmayer P., Niespodziana K., Trauner M., Hofer H., Urban S., Valenta R. // *EBioMedicine.* 2016. V. 11. P. 58–67.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.023>
133. Glebe D., Urban S., Knoop E.V., Çağ N., Krass P., Grün S., Bulavaite A., Sasnauskas K., Gerlich W.H. // *Gastroenterology.* 2005. V. 129. P. 234–245.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.090>

PR-10 Allergens: From the Molecular Basis of Cross-Reactivity to Current and Future Immunotherapy Strategies

I. V. Bogdanov*, E. I. Finkina* **, D. N. Melnikova* **,
A. E. Potapov* **, and T. V. Ovchinnikova* **, #

E-mail: ovch@ibch.ru

* *Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia*

** *Moscow Center for Advanced Studies, ul. Stroitelei 10/1, Moscow, 123592 Russia*

Proteins belonging to the pathogenesis-related class 10 (PR-10), especially the main birch pollen allergen Bet v 1, are members of one of the most clinically significant groups of plant panallergens. Their highly conserved spatial structure provides the molecular basis for a high IgE cross-reactivity, leading to the pollen-food allergy syndrome (PFAS) that affects millions of people worldwide. This comprehensive overview of PR-10 allergens integrates their structural biology with the latest advances and future directions in immunotherapy. Here, we analyze molecular determinants of cross-reactivity, discuss mechanisms of allergen-specific immunotherapy (AIT), and critically evaluate its current state for the birch pollen and related food allergies, highlighting limitations of conventional extract-based vaccines in treating PFAS. Finally, we review the most promising strategies that have entered clinical trials, including T-cell epitope-based peptide vaccines, recombinant hypoallergenic derivatives, and innovative hapten-carrier vaccines, designed to induce polyclonal IgG responses against multiple clinically relevant IgE epitopes of several PR-10 allergens. All data collected in this review not only represents current understanding of PR-10 allergic properties but also highlights the need for further research into molecular mechanisms of the PR-10-related allergy and development of next-generation immunotherapy strategies.

Keywords: allergic diseases, allergen-specific immunotherapy, allergy vaccines, birch pollen Bet v 1 allergen, cross-reactivity, pollen-food allergy syndrome, PR-10 allergens, treatment of allergy