

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-11>

Аллергенсодержащие вакцины для специфической иммунотерапии

Петрова С.Ю.[✉], Хлгатян С.В., Бержец В.М., Васильева А.В.

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

Аннотация

Аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) используют более 100 лет для лечения пациентов с IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями. В последние два десятилетия наиболее распространённые лечебные аллергены были получены с помощью технологии молекулярного клонирования. Для повышения безопасности иммунотерапии создана большая группа генетически модифицированных аллергенов со сниженной аллергенной активностью. Механизм действия данных лечебных аллергенов отличается от такового природных экстрактов аллергенов, и необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, как происходит десенсибилизация в каждом случае.

Целью обзора является ознакомление читателей с новыми лечебными аллергенсодержащими вакцинами, особенностями их структурной модификации и иммунологическим воздействием на организм.

Мы провели анализ и систематизацию представленных в литературе экспериментальных разработок по основным направлениям создания новых вакцин от аллергии: гипоаллергенных производных рекомбинантных аллергенов, вакцин, содержащих антигены с Т-эпитопами, и вакцин, содержащих антигены с В-эпитопами, ДНК-вакцин. Нам удалось выявить сильные и слабые стороны основных направлений модификации рекомбинантных аллергенов. Все представленные в обзоре аллергенсодержащие вакцины решают поставленные исследователями задачи: в экспериментальных моделях на животных они формируют иммуногенность или толерантность, в клинических испытаниях снижают симптомы аллергических реакций. Оценка эффективности предлагаемых вакцин довольно высока, но требуются их дальнейшие доклинические и клинические испытания для подтверждения безопасности и безвредности.

Ключевые слова: обзор, аллергены, аллергенспецифическая иммунотерапия, гипоаллергенные производные рекомбинантных аллергенов, Т-эпитопсодержащие вакцины, В-эпитопсодержащие вакцины, ДНК-вакцины

Финансирование. Государственный источник финансирования плановой темы НИР «Разработка новых лекарственных форм аллергенов из клещей домашней пыли».

Для цитирования: Петрова С.Ю., Хлгатян С.В., Бержец В.М., Васильева А.В. Аллергенсодержащие вакцины для специфической иммунотерапии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021; 98(1): 104–112. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-11>

Reviews

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-11>

Allergy vaccines for specific immunotherapy

Stanislava Yu. Petrova[✉], Svetlana V. Khlgatian, Valentina M. Berzhets, Anna V. Vasileva

I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Abstract

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) has been used for more than a hundred years to treat patients with IgE-mediated allergic diseases. The most common allergens have been obtained using molecular cloning technology in the past two decades. To increase the safety of immunotherapy, a large group of genetically modified allergens with reduced allergenic activity was created. The mechanism of action of these therapeutic allergens differs from natural allergen extracts, and more research is needed to understand how desensitization occurs in each case.

The objective of this review is to introduce readers to new therapeutic allergy vaccines and their structural modification features as well as immunological effects on the body. To achieve this objective, we have analyzed and systematized the experimental developments presented in the literature on the main directions of creating new allergy vaccines: hypoallergenic derivatives of recombinant allergens, T cell epitope-based allergy vaccines and B cell epitope-based allergy vaccines, DNA vaccines.

Summing up the results of the research presented in the literature, it is necessary to note the high heterogeneity of designs used to achieve the high efficiency of the developed therapeutic allergens. All allergy vaccines presented in the review solve the tasks set by the researchers: in experimental animal models they induce immunogenicity or tolerance, in clinical trials they reduce the symptoms of allergic reactions. The effectiveness of the proposed medicinal products is quite high but its evaluation requires further long-term preclinical and clinical trials to confirm the safety and harmlessness of the created allergy vaccines.

Keywords: *review, allergens, allergen-specific immunotherapy, hypoallergenic derivatives of recombinant allergens, T cell-epitope based allergy vaccines, B cell-epitope based allergy vaccines, encapsulated allergens, DNA vaccines*

Funding. The state source of funding for the planned research topic «Development of new medicinal forms of allergens from house dust mites».

For citation: Petrova S.Yu., Khlgatian S.V., Berzhets V.M., Vasileva A.V. Allergy vaccines for specific immunotherapy. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii.* 2021;98(1):104–112.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-11>

Введение

IgE-опосредованные аллергические заболевания занимают важное место среди болезней человека [1]. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным примером лечения, воздействующего на патогенетические звенья IgE-опосредованного аллергического процесса с длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов [2].

В последние два десятилетия появилось множество экспериментальных исследований по созданию и изучению аллергенсодержащих вакцин, предназначенных для АСИТ. Данное обстоятельство диктует необходимость систематизации и анализа значительного информационного потока научных публикаций на эту тему.

Целью настоящего обзора является ознакомление читателей с новыми лечебными аллергенсодержащими вакцинами, особенностями их строения и иммунологическим воздействием на организм.

Лекарственные формы, основанные на нативных аллергенах

Нативные водно-солевые экстракты аллергенов (ВСА) используются при АСИТ более 100 лет и полностью доказали свою эффективность [3, 4]. Однако терапия ВСА не является безопасной и удобной. При АСИТ данными аллергенами существует вероятность возникновения множества системных и местных побочных эффектов, вплоть до анафилактического шока. АСИТ нативными экстрактами занимает много времени у пациента и врача и требует максимального контроля [2, 5, 6].

Для снижения аллергенности и увеличения иммуногенности ВСА методом полимеризации формальдегидом или глутаральдегидом были созданы химически модифицированные формы лечебных препаратов аллергенов. Такие препараты были названы аллергоидами [2, 6, 7]. Полагают, что усиление иммуногенности аллергоида связано с увели-

чением его молекулярной массы и наличием в нём более жёстких внутримолекулярных связей [8], а снижение аллергенности — с блокадой его IgE-связывающих эпитопов альдегидными группами [8].

Существуют аллергоиды и для сублингвальной иммунотерапии. Они могут быть получены путем обработки аллергенных экстрактов янтарным и малеиновым ангидридами, цианатом калия [6]. Низкая молекулярная масса данных мономерных аллергоидов позволяет им всасываться через слизистые оболочки [7]. В настоящее время некоторые из аллергоидов эффективно используются в клинической практике [7, 9]. В фазе клинических испытаний в России находятся конъюгированные формы аллергоидов с полиоксидонием — аллерготропины. Иммуногенность аллерготропинов подтверждена как на лабораторных животных, так и на добровольцах [2, 8].

Несмотря на значительные успехи науки в совершенствовании препаратов лечебных аллергенов, получаемых из природного сырья, многие проблемы до конца решить не удалось. Прежде всего это проблемы, связанные с недостаточным качеством и высокой аллергенной активностью [9–11]. Риск системных побочных эффектов сохраняется и у аллергоидов [7, 9], и у аллерготропинов [8].

Рекомбинантные аллергены

Широкое внедрение рекомбинантных технологий в производство белков аллергенов открыло новые возможности перед АСИТ. На современном этапе развития технологии рекомбинантной ДНК можно получать безопасные вакцины против аллергии, которые позволяют преодолеть многие, если не все, проблемы, связанные с использованием натуральных экстрактов аллергенов. Возможности генетических модификаций полученных рекомбинантных аллергенных молекул здесь поистине безграничны [10–16].

Наиболее перспективными к дальнейшим разработкам для практического применения признаны

три направления в модификации рекомбинантных аллергенов:

- гипоаллергенные производные рекомбинантных аллергенов;
- вакцины, состоящие из Т-клеточных эпитопов;
- вакцины, состоящие из В-клеточных эпитопов и высокоиммуногенных белков-носителей.

Гипоаллергенные производные рекомбинантных аллергенов

Создания гипоаллергенных производных рекомбинантных аллергенов добиваются конформационным изменением белковой молекулы, удалением, разрушением или трансформацией аминокислот или пептидов, участвующих в связывании IgE [11, 12], а также изменением структуры аллергена путем замены последовательности аминокислот и фрагментацией белка [11].

Смысл вакцинации гипоаллергенными производными рекомбинантных аллергенов в том, что формирование IgG при иммунном ответе возможно к любым 5–8 гидрофильным пептидам длиной 10–15 аминокислот на поверхностно экспонированном участке дикого аллергена. Это связано с тем, что в организме имеется большое разнообразие В-клеточных рецепторов, за счет чего в норме иммунная система может распознавать все имеющиеся в природе патогены. Специфичность и аффинность продуцируемых ими антител по ходу иммунного ответа возрастает. Вырабатываемые в результате иммунизации IgG блокируют связывание природного аллергена с IgE у пациентов с аллергией [17].

Положительные стороны вакцинации гипоаллергенными производными рекомбинантных аллергенов:

а) отсутствие или снижение IgE-опосредованных реакций немедленного типа при проведении иммунотерапии;

б) способность вызывать при иммунизации аллергенспецифический IgG-ответ к природному аллергену, несмотря на то что гипоаллергенные фрагменты белков теряют часть нативной структуры [11, 12, 18–20].

Отрицательной стороной данной вакцинации является возможность индукции аллергического воспаления клеточного типа [11, 12, 18]

Вакцины, содержащие антигены с Т-клеточными эпитопами

Разработка данных вакцин затруднительна, т.к. главный комплекс гистосовместимости (МНС) имеет высокую степень полиморфизма, а последнее, как известно, осложняет его связывание с Т-клеточными эпитопами [21, 22].

Однако эта проблема решаема. Обнаружено, что различные молекулы человеческого лейкоци-

тарного антигена (HLA) могут связывать сходные аминокислотные последовательности пептидов, что позволило исследователям объединить их в группы, известные как супертипы HLA [23, 24]. Кроме того, существуют универсальные пептиды, способные связываться с несколькими супертипами HLA. Последним и отдается предпочтение при создании вакцин [20]. Данные стратегии позволяют использовать ограниченное число пептидов для разработки вакцин, содержащих антигены Т-клеточных эпитопов [21–24]. Функционально иммунодоминантные пептиды идентифицируют *in vitro* по их способности приводить к пролиферации и секреции цитокинов (интерферон- γ , IL-10 и IL-13) и по их сниженной или отсутствующей способности связывать IgE [23].

Поиски многих исследователей акцентируются на обнаружении привязки отдельного Т-эпитопа аллергена к выработке определённого интерлейкина, что могло бы целенаправленно искажать иммунный ответ [21, 22]. Хотя уже имеются данные о том, что некоторые CD4-Т-клеточные эпитопы стимулируют специфические подмножества Th [21]. Прошедшие такой двойной отбор Т-эпитопы и составляют основу пептидов, входящих в вакцину. Данные пептиды — это рекомбинантно синтезированные молекулы, представляющие собой иммунодоминантные Т-эпитопы, перекрывающиеся по связыванию с супертипами HLA [23]. Смысл стратегии в том, что вакцинация данными Т-клеточными эпитопами аллергенов приводит к индукции Т-клеточной толерантности, механизм которой до конца не изучен. Возможно, толерантность связана с влияниями Treg, продукцией интерлейкина-10, дальнейшим повышением соотношения Th1/Th2 и последующим долгосрочным эффектом [18, 22, 23, 25].

При проведении иммунотерапии Т-эпитопами препаратов аллергенов В-клетки остаются интактными. В некоторых исследованиях все же отмечают индукцию аллергенспецифических IgG на вакцины, содержащие антигены с Т-клеточными эпитопами. Данный факт свидетельствует о наличии сохранных В-эпитопов в данных вакцинах [18, 26].

Положительные стороны вакцинации аллергенами с Т-клеточными эпитопами:

а) отсутствие IgE-зависимых реакций немедленного типа при проведении иммунотерапии [18, 27, 28];

б) изменение экспрессии цитокинов, свидетельствующее о нарастании Т-клеточной толерантности [18, 25, 29];

в) устойчивые клинические преимущества после относительно короткого курса лечения по сравнению с использующимися в настоящее время в медицинской практике АСИТ и сублингвальной иммунотерапией [25, 30, 31].

Отрицательные стороны данной вакцинации — возможность индукции аллергического воспадения клеточного типа [16, 18, 21].

Примером исследования возможности рекомбинантной вакцины, содержащей антигены с Т-клеточными эпитопами, целенаправленно искажать иммунный ответ может служить изучение 5 коротких пептидов, полученных из основного аллергена пыльцы оливы. Эти пептиды были определены как иммунодоминантные и как возможные иммунорегуляторные Т-клеточные эпитопы. Доклинические испытания с кровью пациентов, страдающих IgE-опосредованными реакциями на пыльцу оливы, выявили полное отсутствие способности индуцировать активацию базофилов *in vitro* у всех 5 пептидов в различных комбинациях. У 2 из исследуемых пептидов отмечена 30% способность ингибировать пролиферативный ответ к экстракту аллергена. В ответ на эти 2 пептида обнаружена статистически значимая секреция интерлейкина-10 и -35 в культуре мононуклеаров аллергических больных, что доказывает их иммунорегуляторную способность [32]. Следовательно, два вышеуказанных пептида являются наиболее предпочтительными кандидатами для вакцинации и формирования толерантности к аллергенам у пациентов.

Вакцины, содержащие антигены В-клеточных эпитопов и высокоиммуногенных белков-носителей

Для создания данных вакцин гипоаллергенные пептиды В-клеточных эпитопов сшиваются с неаллергенными и высокоиммуногенными белками-носителями. Такая технология позволяет получить вакцину, способную индуцировать контролируемый протективный гуморальный IgG-опосредованный иммунный ответ против как нативного аллергена, так и белка-носителя [11, 12, 17, 18, 33–37]. Механизм иммунного ответа при данной вакцинации основан на принципе гаптен–носитель [11, 38, 39]. Рецептор В-клетки (BCR) специфически узнаёт и связывает сохраняющуюся часть В-эпитопа аллергена. В-клетка процессирует и представляет Т-хелперу белковую гибридную молекулу в виде пептида белка-носителя, что способствует продукции IgG-антител [11, 38, 39].

Положительные стороны вакцинации аллергенами с В-клеточными эпитопами:

- а) не происходит системных анафилактических и поздних Т-клеточных реакций [21, 36, 39];
- б) вырабатываются блокирующие IgG-антитела к нативному аллергену [11, 34, 36, 39].

Подобный тип вакцин способствует формированию комбинированного иммунного ответа на аллерген и белок-носитель [17, 39].

Интересна по своей структуре рекомбинантная, основанная на В-клеточных эпитопах вакцина VM32 для АСИТ. Эта вакцина, адсорбированная на

гидроксиде алюминия, содержит рекомбинантные, сшитые аллерген-производные белки. Они состоят из неаллергенных пептидов В-клеточных эпитопов: четырёх основных главных аллергенов пыльцы тимофеевки и поверхностного белка гепатита В домена PreS. Проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование данной вакцины. Двухлетняя АСИТ, состоящая из 2 курсов 3 предсезонных инъекций VM32 и 1 инъекции после сезона пыления тимофеевки, индуцировала IgG4-ответ, более выраженный после 2-го года терапии. В результате проведения АСИТ VM32 у пациентов отсутствовали аллергенспецифические провоспалительные цитокиновые реакции и был снижен уровень специфического IgE, индуцированного сезонным воздействием пыльцы. Кроме того, отмечено улучшение клинического состояния пациентов и отсутствие усиления Т-клеточных реакций против нативных аллергенов пыльцы травы [2, 40, 41].

Капсулированные аллергены

Некоторые созданные учёными вакцины трудно отнести к описанным в данном обзоре направлениям. При этом они обещают быть очень перспективными при АСИТ. Возможно, механизм воздействия данных лечебных аллергенов отличается от механизма действия вышеперечисленных вакцин и необходимы дополнительные исследования для его понимания. В данных лечебных аллергенах поверхностные структуры белка экранированы, что препятствует связыванию аллергена как с иммуноглобулинами, так и с В-клетками [42, 43]. Такой препарат не вызывает IgE-опосредованных аллергических реакций [42, 44], но успешно захватывается антигенпрезентирующими клетками. Он содержит полный набор Т-эпитопов аллергена и, следовательно, может вызывать при иммунотерапии изменение характера иммунного ответа [44, 45].

Примером таких вакцин является капсулированный рекомбинантный клещевой аллерген, созданный в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Рекомбинантные белки домашних пылевых клещей *Dermatophagoides farinae* (Der f 1 и Der f 2) погружали в хитозановый матрикс и затем формировали полимерную оболочку. Полученные наночастицы типа ядро–оболочка позволяли экранировать от распознавания специфичными антителами содержащиеся в них рекомбинантные белки [43, 44]. С помощью сывороток больных с клещевой сенсibilизацией доказано, что полученная вакцина не связывает аллергенспецифические IgE-антитела [44]. Удобный размер наночастиц 90–140 нм обеспечивает их быстрый и полный фагоцитоз, что является необходимым условием как для иммуногенности аллергена, так и для его безопасности [44]. Клеточный ответ на данный капсулированный ал-

лерген, оцениваемый по пролиферации спленоцитов иммунизированных мышей [43, 44], и IgG-ответ сопоставимы с ответами на рекомбинантный белок [44]. По окончании экспериментального и клинического изучения разрабатываемый препарат может быть в дальнейшем использован для АСИТ в более высоких концентрациях, чем нативные аллергены, что приведет к сокращению срока лечения [44]. Вероятно, капсулированный аллерген сохраняет часть антигенных детерминант, необходимых для связывания с В-клеткой, о чем свидетельствуют модельные эксперименты по формированию IgG-ответа.

ДНК-вакцины

Вакцинация ДНК имеет большой потенциал как эффективное профилактическое и терапевтическое решение для АСИТ [2]. ДНК-вакцины обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными вакцинами, включая низкую стоимость, простоту разработки и производства, удобство введения. Они эффективны в индукции CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеточного иммунитета и гуморальных иммунных реакций на многих животных моделях [46–49]. Для получения ДНК-вакцины требуется встроить ген, кодирующий интересующий белок, в специальный плазмидный вектор [46]. Длительное время плазида существует в ядре клетки в виде эписомы, не встраиваясь в геном, и поддерживает синтез кодируемых ею белков в течение недель или месяцев [46]. Синтезированные антигены обрабатываются в протеасомах и подвергаются презентации цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD8⁺), что формирует соответствующий характер цитокиновой регуляции иммунного ответа [38]. Благодаря доминирующему цитокиновому окружению и характеру презентации антигена МНСI происходит клональная экспансия цитотоксических Т-лимфоцитов, Th0-клетки трансформируются в Th1-клетки, продуцирующие γ -интерферон и ИЛ-2 [2, 46]. При существующем сниженном соотношении Th1/Th2 у пациентов с IgE-опосредованными аллергическими реакциями это должно способствовать изменению иммунологического реагирования на аллерген и синтезу специфических IgG [47]. Однако в многочисленных исследованиях после ДНК-вакцинации часто обнаруживают низкую выработку антител у людей и крупных животных [48].

Для усиления иммуногенности ДНК-вакцин используются различные способы [48–50]. Рассмотрим основное решение данной проблемы на примере разработки препарата из ДНК иммунодоминантных эпитопов аллергенов пыльцы японского кедра CryJ1 или CryJ2 в конструкции с лизосомально-ассоциированным мембранным протеином (LAMP-1), который является резидентным белком лизосомы. Включение лизосомальных векторных последовательностей LAMP-1 в плазмиды ДНК направляет синтезированный в антигенпрезенти-

рующих клетках антиген из протеасомного пути в лизосомный путь, в результате чего аллерген в комплексе с МНСII представляется на их мембране CD4⁺-лимфоциту, что значительно усиливает иммуногенность данных антигенов. Целевое направление белков на деградацию в лизосомы уменьшает секрецию клетками аллергена в межклеточное пространство и тем самым снижает вероятность аллергических реакций. Для проверки иммунологического эффекта вакцин CryJ-LAMP ими иммунизировали мышей, что привело к высоким уровням анти-CryJ1- или анти-CryJ2-IgG2a-антител и умеренным уровням IgG1-антител, а также к низким уровням IgE-антител. Экспериментальные результаты также доказали, что вакцинация CryJ2-LAMP может подавлять активацию и/или функцию базофилов и индуцировать CD4⁺-Т-клеточную память. При этом ДНК-вакцина сохраняет эффективность в стимуляции сильного ответа CD8⁺-Т-клеток, что связано, скорее всего, с возможностью обработки части аллергена в протеасомах и последующего представления его МНСI. Данный факт способствует выработке высоких уровней γ -интерферона и, соответственно, искажению иммунного ответа в сторону Th1. Интересно, что на экспериментальных моделях в этом исследовании доказано, что иммунологические эффекты данных ДНК-вакцин не связаны с классическим механизмом действия АСИТ, а именно с Treg-клетками и интерлейкином-10 [51]. Хотя существуют исследования, где ДНК-вакцина, в которой также использовали лизосомально-ассоциированный мембранный протеин, индуцировала Treg-клетки [52].

Изучение ДНК-вакцин при atopических состояниях проводят как для решения вопроса о возможности лечения уже сформировавшихся аллергических реакций, так и для профилактики сенсibilизации пациентов с atopией к новым аллергенам [52, 53].

Заключение

Подводя итог анализируемым исследованиям, представленным в литературе, необходимо отметить высокую гетерогенность дизайнов создания новых современных аллергенсодержащих вакцин. При этом все же нам удалось выявить основные сильные и слабые стороны трёх основных направлений в модификации рекомбинантных аллергенов. Все представленные в обзоре аллергенсодержащие вакцины решают поставленные исследователями задачи: в экспериментальных моделях на животных они формируют иммуногенность или толерантность, в клинических испытаниях снижают симптомы аллергических реакций. Оценка эффективности предлагаемых лечебных препаратов довольно высока, но требует дальнейших длительных доклинических и клинических испытаний для подтверждения безопасности и безвредности созданных аллергенсодержащих вакцин. Что же касается ДНК-вакцин,

то даже при новых подходах к вакцинации, описанных нами ранее, для подтверждения их иммунотерапевтической значимости необходимы доклинические испытания на приматах.

Таким образом, современные препараты аллергенов, находящиеся на доклинических и клинических стадиях разработки и исследований, в большинстве случаев резко снижают системные побочные реакции и обладают эффективностью, а также позволяют победить ещё одну из самых непростых проблем АСИТ — длительность и многократность курсов лечения [31, 32, 44, 54].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Радикова О.В. Современная концепция патогенеза atopических заболеваний. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2019; (1): 72–9. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.72>
2. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Петрова Н.С., Хрулёва В.А., Емельянов О.Ю., Хлгатын С.В. и др. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем к конкретным решениям. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018; (1): 40–7. <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.1.40>
3. Calderon M.A., Casale T.B., Togias A., Bousquet J., Durham S.R., Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to regulation and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(4): 30–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.024>
4. Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., Huissoon A., Fry-Smith A., Meads C., et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol. Assess.* 2013; 17(27): 1–322. <https://doi.org/10.3310/hta17270>
5. Lockey R.F. "ARIA": global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(4): 497–9. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118638>
6. Бержец В.М., Бабахин А.А., Петрова Н.С., Васильева А.В., Хлгатын С.В., Емельянова О.Ю. Новые формы клещевых аллергоидов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; 96(3): 15–21. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-15-21>
7. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Шульженко А.Е. Опыт применения карбамиллированного мономерного аллергоида Lais® для сублингвальной иммунотерапии пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, вызванным пылью злаковых трав. *Российский аллергологический журнал*. 2013; (6): 58–63.
8. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В., Федосеева В.Н., Пучкова Н.Г., Камышева В.А. и др. Аллерготропин для лечения поллинозов и способ лечения поллинозов. Патент РФ №2205661; 2001.
9. Nguyen N.T., Raskopf E., Shah-Hosseini K., Zadoyan G., Mösges R. A review of allergoid immunotherapy: is cat allergy a suitable target? *Immunotherapy*. 2016; 8(3): 331–49. <https://doi.org/10.2217/imt.15.121>
10. Makatsori M., Pfaar O., Leonart R., Calderon M.A. Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy – a review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(4): 371–80. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0359-7>
11. Valenta R., Niespodziana K., Focke-Tejkl M., Marth K., Huber H., Neubauer A. Recombinant allergens: What does the future hold? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(4): 860–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.016>
12. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*. 2011; 66(6): 775–83. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x>
13. Linhart B., Valenta R. Mechanisms underlying allergy vaccination with recombinant hypoallergenic allergen derivatives. *Vaccine*. 2012; 30(29): 4328–35. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.011>
14. Chen K.W., Blatt K., Thomas W.R., Swoboda I., Valent P., Valenta R., et al. Hypoallergenic Der p 1/Der p 2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(2): 435–43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.035>
15. Valenta R., Ferreira F., Focke-Tejkl M., Marth K., Huber H., Neubauer A., et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu. Rev. Immunol.* 2010; 28: 211–41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.016>
16. Valenta R. The future of antigen-specific immunotherapy of allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2(6): 446–53. <https://doi.org/10.1038/nri824>
17. Свирицкая Е.В., Алексеева Л.Г. Гетерологичный пептидный мини антиген в составе полимерной частицы для создания противоаллергенной вакцины. Патент РФ № 2480479; 2013.
18. Marth K., Focke-Tejkl M., Lupinek Ch., Valenta R., Niederberger V. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy. *Curr. Treat. Options Allergy*. 2014; 1(1): 91–106. <https://doi.org/10.1007/s40521-013-0006-5>
19. Sircar G., Jana K., Dasgupta A., Saha S., Gupta Bhattacharya S. Epitope mapping of Rhi o 1 and generation of a hypoallergenic variant: a candidate molecule for fungal allergy vaccines. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(34): 18016–29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.732032>
20. Martínez D., Munera M., Cantillo J.F., Wortmann J., Zakzuk J., Keller W., et al. An engineered hybrid protein from Dermatophagoides pteronyssinus allergens shows hypoallergenicity. *J. Mol. Sci.* 2019; 20(12): 3025. <https://doi.org/10.3390/ijms20123025>
21. Sanchez-Trincado J.L., Gomez-Perosanz M., Reche P.A. Fundamentals and methods for T- and B-cell epitope prediction. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 2680160. <https://doi.org/10.1155/2017/2680160>
22. Woodfolk J.A. T-cell responses to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119(2): 280–94. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.008>
23. Worm M., Lee H.H., Kleine-Tebbe J., Hafner R.P., Laidler P., Healey D., et al. Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(1): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.029>
24. Greenbaum J., Sidney J., Chung J., Brander C., Peters B., Sette A. Functional classification of class II human leukocyte antigen (HLA) molecules reveals seven different supertypes and a surprising degree of repertoire sharing across supertypes. *Immunogenetics*. 2011; 63(6): 325–35. <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0513-0>
25. Patel D., Couroux P., Hickey P., Salapatek A.M., Laidler P., Larché M., et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(1): 103–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.028>
26. Sancho A.L., Wallner M., Hauser M., Nagl B., Himly M., Asam C., et al. T cell epitope containing domains of ragweed Amb a 1 and mugwort Art v 6 modulate immunologic responses in humans and mice. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169784>

27. Tonti E., Larch M. Concepts and perspectives on peptide-based immunotherapy in allergy. *Allergo J. Int.* 2016; 25(6): 144–53. <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0126-0>
28. Pellaton C., Perrin Y., Boudousquie C., Barbier N., Wassenberg J., Corradin G., et al. Novel birch pollen specific immunotherapy formulation based on contiguous overlapping peptides. *Clin. Transl. Allergy.* 2013; 3(1): 17. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-17>
29. Akdis M. New treatments for allergen immunotherapy. *World Allergy Organ. J.* 2014; 7(1): 23. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-23>
30. Hafner R.P., Couroux P., Salapatek A., Hickey P., Laidler P., Larché M., et al. Immunotherapy – 2080 Fel d 1 derived peptide antigen desensitization results in a persistent treatment effect on symptoms of cat allergy 1 year after 4 doses. *World Allergy Organ. Journal.* 2013; 6(1): 162. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-S1-P162>
31. Cox L., Compalati E., Kundig T., Larche M. New directions in immunotherapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(2): 178–95. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0335-7>
32. Calzada D., Cremades-Jimeno L., Pedro M.Á., Baos S., Rial M., Sastre J., et al. Therapeutic potential of peptides from Ole e 1 in olive-pollen allergy. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 15942. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52286-3>
33. Focke-Tejkl M., Weber M., Niespodziana K., Neubauer A., Huber H., Henning R., et al. Development and characterization of a recombinant, hypoallergenic, peptide-based vaccine for grass pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 130(5): 1207–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.012>
34. Twaroch T.E., Focke M., Fleischmann K., Balic N., Lupinek C., Blatt K., et al. Carrier-bound Alt a 1 peptides without allergenic activity for vaccination against *Alternaria alternata* allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42(6): 966–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03996>
35. Edlmayr J., Niespodziana K., Focke-Tejkl M., Linhart B., Valenta R. Allergen-specific immunotherapy: towards combination vaccines for allergic and infectious diseases. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2011; 352: 121–40. https://doi.org/10.1007/82_2011_130
36. Marth K., Breyer J., Focke-Tejkl M., Blatt K., Shamji M.H., Layhadi J., et al. A nonallergenic birch pollen allergy vaccine consisting of hepatitis PreS-fused Bet v 1 peptides focuses blocking IgG toward IgE epitopes and shifts immune responses to a tolerogenic and Th1 phenotype. *J. Immunol.* 2013; 190(7): 3068–78. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202441>
37. Бурместер Г.Р., Педутто А. *Наглядная иммунология*. М.: Лаборатория знаний; 2018.
38. Niespodziana K., Focke-Tejkl M., Linhart B., Civaj V., Blatt K., Valent P., et al. A hypoallergenic cat vaccine based on Fel d 1-derived peptides fused to hepatitis B PreS. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(6): 1562–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.004>
39. Twaroch T.E., Focke M., Civaj V., Weber M., Balic N., Mari A., et al. Carrier-bound, nonallergenic Ole e 1 peptides for vaccination against olive pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(1): 178–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.011>
40. Ziegelmayer P., Focke-Tejkl M., Schmutz R., Lemell P., Ziegelmayer R., Weber M., et al. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy. *EBioMedicine.* 2016; 11: 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.02>
41. Eckl-Dorna J., Weber M., Stanek V., Linhart B., Ristl R., Waltl E.E., et al. Two years of treatment with the recombinant grass pollen allergy vaccine BM32 induces a continuously increasing allergen-specific IgG response. *EBioMedicine.* 2019; 50: 421–32. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.006.E.I>
42. Каширина Е.И., Решетов П.Д., Алексеева Л.Г., Зубов В.П., Свирищевская Е.В. Иммуногенность белков, капсулированных в полимерные наночастицы на основе хитозана-альгината. *Российский иммунологический журнал.* 2014; 8(3): 901–4.
43. Каширина Е.И., Решетов П.Д., Алексеева Л.Г., Хлгатян С.В., Рязанцев Д.Ю., Гурьянова С.В. и др. Капсулирование аллергенов клещей домашней пыли в наночастицы на основе хитозана и альгината. *Российские нанотехнологии.* 2015; 10(7-8): 94–100.
44. Kashirina E., Reshetov P., Alekseeva L., Berzhets V., Ryazantsev D., Zubov V., et al. Encapsulation of allergens into chitosan-alginate nanoparticles prevents IgE binding. *J. Vaccine Vaccination.* 2018; 4(2): 012. Available at: https://jacobspublishers.com/uploads/article_pdf/50/scientific_50_1137_27052019034441.pdf
45. Yu H.Q., Liu Z.G., Guo H., Zhou Y.P. Therapeutic effect on murine asthma with sublingual use of *Dermatophagoides farinae*/chitosan nanoparticle vaccine. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 2011; 29(1): 4–9. (in Chinese)
46. Чубукова О.В., Никоноров Ю.М. Перспективы применения ДНК-вакцин в профилактике хантавирусных инфекций. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2008; (2): 37–40.
47. Liu M.A. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. *Immunol. Rev.* 2011; 239(1): 62–84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00980>
48. Lu S. Immunogenicity of DNA vaccines in humans: It takes two to tango. *Human Vaccines.* 2008; 4(6): 449–52. <https://doi.org/10.4161/hv.4.6.6179>
49. Marques E.T., Chikhlikar P., de Arruda L.B., Leao I.C., Lu Y., Wong J., et al. HIV-1 p55Gag encoded in the lysosome-associated membrane protein-1 as a DNA plasmid vaccine chimera is highly expressed, traffics to the major histocompatibility class II compartment, and elicits enhanced immune responses. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(39): 37926–36. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303336200>
50. Graham B.S., Enama M.E., Nason M.C., Gordon I.J., Peel S.A., Ledgerwood J.E., et al. DNA vaccine delivered by a needle-free injection device improves potency of priming for antibody and CD8+ T-cell responses after rAd5 boost in a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2013; 8(4): e59340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059340>
51. Su Y., Connolly M., Marketon A., Heiland T. CryJ-LAMP DNA vaccines for Japanese Red Cedar allergy induce robust Th1 type immune responses in murine model. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016: 4857869. <https://doi.org/10.1155/2016/4857869>
52. Weinberger E.E., Isakovic A., Scheiblhofer S., Ramsauer C., Reiter K., Hauser-Kronberger C., et al. The influence of antigen targeting to sub-cellular compartments on the anti-allergic potential of a DNA vaccine. *Vaccine.* 2013; 31(51): 6113–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.005>
53. Zhu Z., Yu J., Niu Y., Sun S., Liu Y., Saxon A., et al. Prophylactic and therapeutic effects of polylysine-modified Ara h 2 DNA vaccine in a mouse model of peanut allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2017; 171(3-4): 241–50. <https://doi.org/10.1159/000453264>
54. Soliman M., Ellis A.K. The role of synthetic peptide immunoregulatory epitope (SPIRE) in the treatment of allergic disease. *Curr. Treat. Options Allergy.* 2017; 4(1): 22–9. <https://doi.org/10.1007/s40521-017-0115-7>

REFERENCES

- Petrova S.Yu., Khlgatyan S.V., Berzhets V.M., Radikova O.V. Modern concept of pathogenesis of atopic diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2019; (1): 72–9. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.72> (in Russian)
- Petrova S.Yu., Berzhets V.M., Petrova N.S., Khruleva V.A., Emel'yanov O.Yu., Khlgatyan S.V., et al. Future prospect of allergens' medical forms. From abstract problems to concrete solutions. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2018; (1): 40–7. <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.1.40> (in Russian)
- Calderon M.A., Casale T.B., Togias A., Bousquet J., Durham S.R., Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for

- respiratory allergies: from meta-analysis to regulation and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(4): 30–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.024>
4. Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., Huissoon A., Fry-Smith A., Meads C., et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol. Assess.* 2013; 17(27): 1–322. <https://doi.org/10.3310/hta17270>
 5. Lockey R.F. "ARIA": global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(4): 497–9. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118638>
 6. Berzhets V.M., Babakhin A.A., Petrova N.S., Vasil'eva A.V., Khl'gatyan S.V., Emel'yanova O.Yu. New forms of home dust mite allergoid. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2019; 96(3): 15–21. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-15-21> (in Russian)
 7. Danilycheva I.V., Il'ina N.I., Shul'zhenko A.E. Experience with the carbamylated monomeric allergoid Lais ® for sublingual immunotherapy in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2013; (6): 58–63. (in Russian)
 8. Petrov R.V., Khaïtov R.M., Nekrasov A.V., Fedoseeva V.N., Puchkova N.G., Kamysheva V.A., et al. Allergotropin for treating pollinosis and method for treating pollinosis. Patent RF №2205661; 2001. (in Russian)
 9. Nguyen N.T., Raskopf E., Shah-Hosseini K., Zadoyan G., Mösges R. A review of allergoid immunotherapy: is cat allergy a suitable target? *Immunotherapy.* 2016; 8(3): 331–49. <https://doi.org/10.2217/imt.15.121>
 10. Makatsori M., Pfaar O., Leonart R., Calderon M.A. Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy – a review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(4): 371–80. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0359-7>
 11. Valenta R., Niespodziana K., Focke-Tejkl M., Marth K., Huber H., Neubauer A. Recombinant allergens: What does the future hold? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(4): 860–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.016>
 12. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy.* 2011; 66(6): 775–83. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x>
 13. Linhart B., Valenta R. Mechanisms underlying allergy vaccination with recombinant hypoallergenic allergen derivatives. *Vaccine.* 2012; 30(29): 4328–35. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.011>
 14. Chen K.W., Blatt K., Thomas W.R., Swoboda I., Valent P., Valenta R., et al. Hypoallergenic Der p 1/Der p 2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(2): 435–43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.035>
 15. Valenta R., Ferreira F., Focke-Tejkl M., Marth K., Huber H., Neubauer A., et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu. Rev. Immunol.* 2010; 28: 211–41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.016>
 16. Valenta R. The future of antigen-specific immunotherapy of allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2(6): 446–53. <https://doi.org/10.1038/nri824>
 17. Svirshchevskaya E.V., Alekseeva L.G. Heterologous peptide mini-antigene in polymer particle for making anti-allergy vaccine. Patent RF № 2480479; 2013. (in Russian)
 18. Marth K., Focke-Tejkl M., Lupinek Ch., Valenta R., Niederberger V. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy. *Curr. Treat. Options Allergy.* 2014; 1(1): 91–106. <https://doi.org/10.1007/s40521-013-0006-5>
 19. Sircar G., Jana K., Dasgupta A., Saha S., Gupta Bhattacharya S. Epitope mapping of Rhi o 1 and generation of a hypoallergenic variant: a candidate molecule for fungal allergy vaccines. *J Biol. Chem.* 2016; 291(34): 18016–29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.732032>
 20. Martínez D., Munera M., Cantillo J.F., Wortmann J., Zakzuk J., Keller W., et al. An engineered hybrid protein from Dermatophagoides pteronyssinus allergens shows hypoallergenicity. *J. Mol. Sci.* 2019; 20(12): 3025. <https://doi.org/10.3390/ijms20123025>
 21. Sanchez-Trincado J.L., Gomez-Perosanz M., Reche P.A. Fundamentals and methods for T- and B-cell epitope prediction. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 2680160. <https://doi.org/10.1155/2017/2680160>
 22. Woodfolk J.A. T-cell responses to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119(2): 280–94. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.008>
 23. Worm M., Lee H.H., Kleine-Tebbe J., Hafner R.P., Laidler P., Healey D., et al. Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(1): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.029>
 24. Greenbaum J., Sidney J., Chung J., Brander C., Peters B., Sette A. Functional classification of class II human leukocyte antigen (HLA) molecules reveals seven different supertypes and a surprising degree of repertoire sharing across supertypes. *Immunogenetics.* 2011; 63(6): 325–35. <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0513-0>
 25. Patel D., Couroux P., Hickey P., Salapatek A.M., Laidler P., Larché M., et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(1): 103–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.028>
 26. Sancho A.I., Wallner M., Hauser M., Nagl B., Himly M., Asam C., et al. T cell epitope containing domains of ragweed Amb a 1 and mugwort Art v 6 modulate immunologic responses in humans and mice. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169784>
 27. Tonti E., Larch M. Concepts and perspectives on peptide-based immunotherapy in allergy. *Allergo J. Int.* 2016; 25(6): 144–53. <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0126-0>
 28. Pellaton C., Perrin Y., Boudousquie C., Barbier N., Wassenberg J., Corradin G., et al. Novel birch pollen specific immunotherapy formulation based on contiguous overlapping peptides. *Clin. Transl. Allergy.* 2013; 3(1): 17. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-17>
 29. Akdis M. New treatments for allergen immunotherapy. *World Allergy Organ. J.* 2014; 7(1): 23. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-23>
 30. Hafner R.P., Couroux P., Salapatek A., Hickey P., Laidler P., Larché M., et al. Immunotherapy – 2080 Fel d 1 derived peptide antigen desensitization results in a persistent treatment effect on symptoms of cat allergy 1 year after 4 doses. *World Allergy Organ. Journal.* 2013; 6(1): 162. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-S1-P162>
 31. Cox L., Compalati E., Kundig T., Larche M. New directions in immunotherapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(2): 178–95. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0335-7>
 32. Calzada D., Cremades-Jimeno L., Pedro M.Á., Baos S., Rial M., Sastre J., et al. Therapeutic potential of peptides from Ole e 1 in olive-pollen allergy. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 15942. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52286-3>
 33. Focke-Tejkl M., Weber M., Niespodziana K., Neubauer A., Huber H., Henning R., et al. Development and characterization of a recombinant, hypoallergenic, peptide-based vaccine for grass pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 130(5): 1207–7. e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.012>
 34. Twaroch T.E., Focke M., Fleischmann K., Balic N., Lupinek C., Blatt K., et al. Carrier-bound Alt a 1 peptides without allergenic activity for vaccination against *Alternaria alternata* allergy. *Clin.*

- Exp. Allergy*. 2012; 42(6): 966–75.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03996>
35. Edlmayr J., Niespodziana K., Focke-Tejkl M., Linhart B., Valenta R. Allergen-specific immunotherapy: towards combination vaccines for allergic and infectious diseases. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2011; 352: 121–40.
https://doi.org/10.1007/82_2011_130
 36. Marth K., Breyer I., Focke-Tejkl M., Blatt K., Shamji M.H., Layhadi J., et al. A nonallergenic birch pollen allergy vaccine consisting of hepatitis PreS-fused Bet v 1 peptides focuses blocking IgG toward IgE epitopes and shifts immune responses to a tolerogenic and Th1 phenotype. *J. Immunol.* 2013; 190(7): 3068–78. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202441>
 37. Burmester G.R., Petsutto A. *Visual Immunology [Naglyadnaya immunologiya]*. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2018. (in Russian)
 38. Niespodziana K., Focke-Tejkl M., Linhart B., Civaj V., Blatt K., Valent P., et al. A hypoallergenic cat vaccine based on Fel d 1-derived peptides fused to hepatitis B PreS. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(6): 1562–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.004>
 39. Twaroch T.E., Focke M., Civaj V., Weber M., Balic N., Mari A., et al. Carrier-bound, nonallergenic Ole e 1 peptides for vaccination against olive pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(1): 178–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.011>
 40. Ziegelmayer P., Focke-Tejkl M., Schmutz R., Lemell P., Ziegelmayer R., Weber M., et al. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy. *EBioMedicine*. 2016; 11: 43–57.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.02>
 41. Eckl-Dorna J., Weber M., Stanek V., Linhart B., Ristl R., Waltl E.E., et al. Two years of treatment with the recombinant grass pollen allergy vaccine BM32 induces a continuously increasing allergen-specific IgG response. *EBioMedicine*. 2019; 50: 421–32. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.006.E1>
 42. Kashirina E.I., Reshetov P.D., Alekseeva L.G., Zubov V.P., Svirshchevskaya E.V. Immunogenicity of proteins encapsulated into polymeric chitosan-alginate nanoparticles. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2014; 8(3): 901–4. (in Russian)
 43. Kashirina E.I., Reshetov P.D., Alekseeva L.G., Khlgatyan S.V., Ryazantsev D.Yu, Zubov V.P., et al. Capsulation of house-dust-mite allergens into nanoparticles developed from chitosan and alginate. *Nanotechnologies in Russia*. 2015; 10(7-8): 627–35.
<https://doi.org/10.1134/S1995078015040084>
 44. Kashirina E., Reshetov P., Alekseeva L., Berzhets V., Ryazantsev D., Zubov V., et al. Encapsulation of allergens into chitosan-alginate nanoparticles prevents IgE binding. *J. J. Vaccine Vaccination*. 2018; 4(2): 012. Available at: https://jacobspublishers.com/uploads/article_pdf/50/scientific_50_1137_27052019034441.pdf
 45. Yu H.Q., Liu Z.G., Guo H., Zhou Y.P. Therapeutic effect on murine asthma with sublingual use of Dermatophagoides farinae/chitosan nanoparticle vaccine. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*. 2011; 29(1): 4–9. (in Chinese)
 46. Chubukova O.V., Nikonorov Yu.M. Prospects of application of DNA-vaccines in preventive maintenance of the hantaviral infection. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; (2): 37–40. (in Russian)
 47. Liu M.A. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. *Immunol. Rev.* 2011; 239(1): 62–84.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00980>
 48. Lu S. Immunogenicity of DNA vaccines in humans: It takes two to tango. *Human Vaccines*. 2008; 4(6): 449–52.
<https://doi.org/10.4161/hv.4.6.6179>
 49. Marques E.T., Chikhlikar P., de Arruda L.B., Leao I.C., Lu Y., Wong J., et al. HIV-1 p55Gag encoded in the lysosome-associated membrane protein-1 as a DNA plasmid vaccine chimera is highly expressed, traffics to the major histocompatibility class II compartment, and elicits enhanced immune responses. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(39): 37926–36.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M303336200>
 50. Graham B.S., Enama M.E., Nason M.C., Gordon I.J., Peel S.A., Ledgerwood J.E., et al. DNA vaccine delivered by a needle-free injection device improves potency of priming for antibody and CD8+ T-cell responses after rAd5 boost in a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2013; 8(4): e59340.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059340>
 51. Su Y., Connolly M., Marketon A., Heiland T. CryJ-LAMP DNA vaccines for Japanese Red Cedar allergy induce robust Th1 type immune responses in murine model. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016: 4857869. <https://doi.org/10.1155/2016/4857869>
 52. Weinberger E.E., Isakovic A., Scheibhofer S., Ramsauer C., Reiter K., Hauser-Kronberger C., et al. The influence of antigen targeting to sub-cellular compartments on the anti-allergic potential of a DNA vaccine. *Vaccine*. 2013; 31(51): 6113–21.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.005>
 53. Zhu Z., Yu J., Niu Y., Sun S., Liu Y., Saxon A., et al. Prophylactic and therapeutic effects of polylysine-modified Ara h 2 DNA vaccine in a mouse model of peanut allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2017; 171(3-4): 241–50.
<https://doi.org/10.1159/000453264>
 54. Soliman M., Ellis A.K. The role of synthetic peptide immunoregulatory epitope (SPIRE) in the treatment of allergic disease. *Curr. Treat. Options Allergy*. 2017; 4(1): 22–9.
<https://doi.org/10.1007/s40521-017-0115-7>

Информация об авторах

Петрова Станислава Юрьевна[✉] — к.м.н., с.н.с. лаб. по разработке аллергенов НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, laball@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Хлгатян Светлана Вагинаковна — д.б.н., в.н.с. лаб. по разработке аллергенов НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>

Бержец Валентина Михайловна — д.б.н., проф. зав. лаб. по разработке аллергенов НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>

Васильева Анна Викторовна — н.с. лаб. по разработке аллергенов НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7703-2698>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 04.03.2020;
принята к публикации 01.08.2020, опубликована 25.02.2021.

Information about the authors

Stanislava Yu. Petrova[✉] — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of allergens, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, laball@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>

Svetlana V. Khlgatyan — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of allergens, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>

Valentina M. Berzhets — D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of allergens, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>

Anna V. Vasilyeva — researcher, Laboratory of allergens, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7703-2698>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 04.03.2020;
accepted for publication 01.08.2020; published 25.02.2021.