

# Jaka jest rola immunoglobuliny A w alergii dróg oddechowych?

## The relevance of IgA in airway allergies

MAGDALENA HAMERA-SŁYNARSKA, BOŻENA TARCHALSKA-KRYŃSKA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

IgA jest najliczniej występującą immunoglobuliną w wydzielinach i bierze aktywny udział w obronie błon śluzowych przed zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi. Przeciwdziała absorpcji antygenów i alergenów. Opłaszczając alergeny blokuje ich łączenie się z immunoglobulinami IgE hamując reakcję alergiczną. Wiele przesłanek wskazuje, że niedobór IgA jest jednym z elementów związanych z rozwojem alergii. U noworodków, których matki mają pokarm zawierający mniejsze ilości IgA, częściej obserwuje się rozwój chorób alergiczych. Niejednoznaczne i wymagające potwierdzenia jest znaczenie wzrostu IgA w przebiegu immunoterapii. Rola IgA w patogenezie chorób alergiczych wymaga dalszych badań.  
*Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(4), 180-185*

**Słowa kluczowe:** *Immunoglobulina A, wydzielnicza IgA, alergia dróg oddechowych, immunoterapia, niedobór IgA*

IgA is predominant among secreted immunoglobulins and plays an active role in immunity defence on mucosa surfaces. It prevents from the absorption of antigens and allergens into mucosa, and inhibits IgE dependent allergic reaction. There is some evidence that IgA deficiency plays a role in etiopathogenesis of allergic diseases. Low IgA in human milk may predispose the infant to development of allergy. Both the role of IgA response in immunotherapy and its role in allergic diseases are still unclear and they merit further research.  
*Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(4), 180-185*

**Key words:** *Immunoglobulin A, secretory IgA, respiratory allergy, immunotherapy, IgA deficiency*

Immunoglobulina A jest przeciwciałem, którego organizm ludzki wytwarza najwięcej. Łączna dzienna produkcja u dorosłego człowieka wynosi średnio 4,4 g i przekracza pięciokrotnie ilość wszystkich innych immunoglobulin razem wziętych. IgA obecna w surowicy krwi, która jest produkowana przez komórki plazmatyczne szpiku, stanowi zaledwie jedną trzecią całości (tab. I).

Tabela I. Immunoglobuliny (Schwarz 1977, Jakóbsiak 1995)

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Stężenie w surowicy krwi, mg/ml	12,2	2,5	0,93	0,023	0,0001
Dzienna produkcja, g/70kg m.c.	3	3,6-9,2	-	-	-
Masa cząsteczkowa	140000	160000	900000	180000	200000
Czas półtrwania (dni)	23	5,8	5,1	2,8	2,7
Przechodzenie przez łożysko	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie

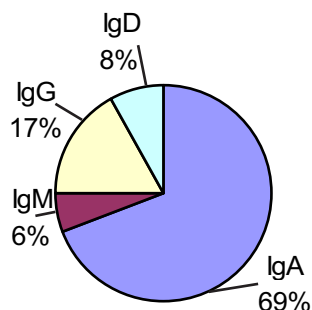
Pozostałe dwie trzecie wytwarzane przez komórki plazmatyczne błon śluzowych noszą nazwę wydzielniczego IgA (sIgA) i są wydalane z wydzielinami surowiczo-śluzowymi organizmu (ryc.1, 2, 3). sIgA jest najliczniej występującą immunoglobuliną w wydzielinach [1].

Immunoglobulina A występuje w osoczu człowieka w 95% w postaci monomeru. Monomeryczne IgA jest zbudowane z dwóch lekkich i dwóch ciężkich łańcuchów. Budowa łańcuchów lekkich jest wspólna dla immunoglobulin wszystkich klas.

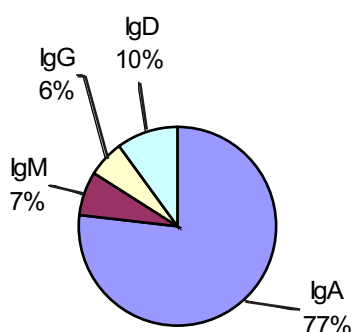
Pozostały procent stanowią formy polimeryczne połączone za pomocą mostków dwusiarczkowych i posiadające łączący łańcuch J, polipeptyd bogaty w cysteinę. Najczęściej są to dimery.

W wydzielinach śluzowo-surowicznych IgA występują przede wszystkim w postaci dimerów związanych jeszcze z fragmentem wydzielniczym. Jest to fragment odpowiedzialny za transcytozę polimerycznych IgA i IgM przez barierę nabłonka. Fragment wydzielniczy jest także istotnym stabilizatorem struktury sIgA i podnosi jej odporność na proteolizę [2].

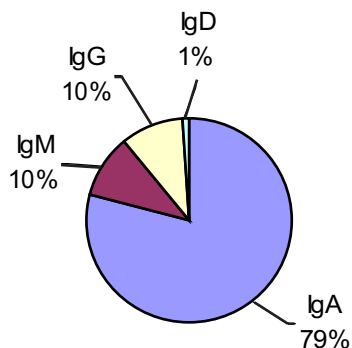
Istnieją dwie podklasy immunoglobulin A: IgA1 i IgA2 (tab. II). IgA2 występuje w dwóch allotypowych formach IgA2m [1] i IgA2n [2]. IgA występujące w surowicy to w ok. 90% IgA1, natomiast w wydzielinach śluzowo-surowicznych obydwie podklasy występują w równych proporcjach. Łańcuch ciężki ludzkiego IgA1 i IgA2 różni się tylko 22 aminokwasami, głównie brakiem 13 aminokwasów w miejscu zawiasowym IgA2. Ta odmienna budowa



Ryc. 1. Produkcja immunoglobulin w gruczołach błony śluzowej nosa (wg Brandtzaeg 1992).



Ryc. 2. Produkcja immunoglobulin w gruczole łzowym (wg Brandtzaeg 1992)



Ryc. 3. Produkcja immunoglobulin w gruczole sutkowym (wg Brandtzaeg 1992)

regionu zawiasowego IgA2 czyni je odpornymi na działanie enzymów bakteryjnych. Wykształcenie się podklasy IgA2 należy uznać za mechanizm przeciwstawiania się wirulencji bakterii potencjalnie nam zagrażającym, jak np.: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*. Proteinazy produkowane przez te bakterie są zdolne do rozkładu ludzkiego IgA1 [2].

Tabela II. Rozmieszczenie immunocytów produkujących IgA1 i IgA2 (Brandtzaeg 1992)

	IgA1	IgA2
Gruczoły błony śluzowej nosa	93%	7%
Gruczoł łzowy	80%	20%
Gruczoł sutkowy	60%	40%

Skuteczność sIgA w obronie błon śluzowych przed zakażeniami jest związana także ze zdolnością neutralizowania cząstek wirusów i toksyn oraz efektywną aglutynacją bakterii przez formy polimeryczne IgA. Mogą one nieswoiście chronić błony śluzowe poprzez blokowanie receptorów bakteryjnych, uniemożliwiając adhezję bakterii do komórek nabłonka [1]. Przeciwdziałają też absorpcji antygenów i potencjalnie alergizujących cząstek. Opłaszczając alergen blokują jego łączenie z immunoglobulinami IgE i w konsekwencji hamują reakcję alergiczną [3].

Ostatnie doniesienia sugerują bardziej aktywny udział IgA w obronie immunologicznej niż dotychczas uważano. Teza o pasywnej roli surowiczego IgA powstała zapewne na podstawie obserwacji, że niedobór IgA występuje relatywnie często i zwykle nie jest połączony z wyraźnym upośledzeniem odporności organizmu. IgA mogą jednak aktywować komplement, wewnątrzkomórkowo neutralizować wirusa i hamować jego uwalnianie [2,4]. Dimery IgA wytwarzane w błonie śluzowej mogą uczestniczyć w eliminowaniu antygenów, np.: pokarmowych przedostających się do błony śluzowej ze światła jelita [4].

Podwyższony poziom immunoglobuliny A w surowicy stwierdza się w chorobach reumatycznych i w innych chorobach autoimmunologicznych, chorobach wątroby, przewlekłych infekcjach oraz AIDS. W chorobach autoimmunologicznych i w nefropatii IgA występują w roli patogenu jako kompleksy immunologiczne zawierające IgA [2].

Całkowite IgA jest zdecydowanie wyższe w BAL u chorych na idiopatyczne włóknienie płuc, sarkoidozę i z rakiem płuc [5,6].

U pacjentów z izolowanym niedoborem IgA obserwujemy jednocześnie niedobór sIgA, który jednak w zadowalający sposób może być kompensowany przez wzmożoną produkcję sIgM. Taki mechanizm kompensacyjny uruchamia się u chorych w błonie śluzowej jelita i u części pacjentów w błonie śluzowej dróg oddechowych. W tej grupie chorych nie występują, lub bardzo rzadko, infekcje dróg oddechowych. Spowodowane jest to prawdopodobnie przejęciem funkcji obrony miejscowej błon śluzowych przez sIgM. Natomiast u części chorych w błonie śluzowej dróg oddechowych znajdujemy ogromną ilość plazmacytów produkujących IgD. IgD nie występuje w postaci wydzielniczej i chorzy ci są predysponowani do nawracających infekcji dróg oddechowych. Pacjenci, u których dochodzi do zastępczej produkcji IgD lub też nie wytwarzają żadnego mechanizmu kompensującego, prezentują objawy kliniczne podobne do pacjentów z hypogammaglobulinemią [7].

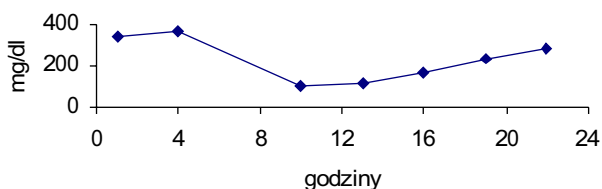
Różnorodne reakcje organizmu na tę samą patologię – niedobór IgA – sugerują, że istnieją ogromne osobnicze odmienności w produkcji przeciwciał wydzielniczych.

Interesująca pod względem terapeutycznym jest możliwość wzmaganie odporności na infekcje dróg oddechowych poprzez immunizację doustną. Jest to możliwe, ponieważ prekursorzy plazmacytów produkujących IgA po stymulacji mogą migrować z kępek Peyera i innych części GALT do wydzielniczych części górnych dróg oddechowych. Miejsce produkcji IgA nie zawsze jest miejscem odpowiedzi na antygen [8].

### Immunoglobulina A w drogach oddechowych

IgA w wydzielinach dróg oddechowych jest produkowana miejscowo przez komórki plazmatyczne zlokalizowane w blaszce właściwej błony śluzowej i transportowana do wydzieliny na powierzchni nabłonka [8]. Ponad 80% IgA znajdującego się w drogach oddechowych to jego postać wydzielnicza, która w ponad 90% produkowana jest miejscowo [3]. W wydzielinie śluzowej nosa immunoglobulina A stanowi 50% wszystkich zawartych w niej białek [9].

Miejscowe wydzielanie IgA związane jest z porami dnia (ryc. 4). Badając wydzielinę z jamy nosa pobieraną co 2 godziny stwierdzono, że w ciągu nocy wartości stężeń IgA są wyższe niż w ciągu dnia [10,11].



Ryc. 4. Dobowe zmiany wydzielania sIgA (wg Passali 1988)

W błonie śluzowej nosa i oskrzeli przeważa produkcja IgA1 (tab. II) [12]. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* produkują specyficzne proteazy rozkładające IgA1. Jednocześnie są to bakterie często wywołujące infekcyjne choroby górnych dróg oddechowych, co może być związane z niszczeniem przez enzymy bakteryjne miejscowej odporności związanej z sIgA1.

U dzieci rodziców z atopią fizjologiczny niedobór IgA w wieku noworodkowym jest bardziej zaznaczony niż u dzieci bez wywiadu rodzinnego w kierunku atopii [13]. Relatywnie niskie stężenia, jakkolwiek w granicach normy, obserwuje się u noworodków z nasilonymi objawami alergii [14]. Badania przeprowadzone z udziałem starszych dzieci i dorosłych nie wykazały różnicy w poziomie sIgA pomiędzy atopikami i nieatopikami [13,15].

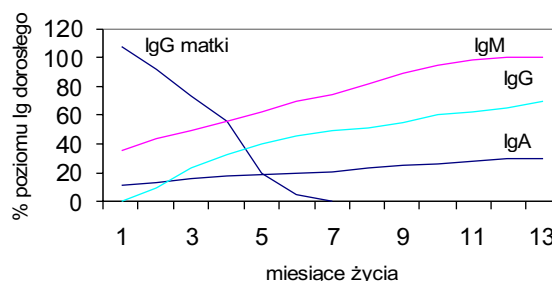
U dzieci z atopią, pomimo że poziom IgA1 w nosogardle jest taki sam jak w grupie kontrolnej, to sIgA1 w przeważającej części występuje w postaci produktów rozpadu [13,16]. Niektórzy tłumaczą to kolonizacją w okresie noworodkowym nosogardła bakteriami produkującymi

proteazy. Dodatkowym czynnikiem sprawczym może być zmniejszona możliwość odpowiedzi na działanie proteazy IgA1 z udziałem przeciwciał neutralizujących enzymy [13].

Prawidłowo działające sIgA, poprzez wiązanie antygenów na powierzchni błony śluzowej, blokują wchłanianie antygenów. U alergików rozwój systemu obronnego związanego z sIgA następuje później niż u zdrowych [17]. Zwiększone przenikanie antygenów przez powierzchnię błon śluzowych z powodu stałej lub czasowo obniżonej produkcji IgA może ułatwiać rozwój alergii [16].

### Immunoglobulina A w mleku matki a rozwój alergii

W mleku matki znajduje się wiele swoistych sIgA skierowanych przeciw najczęściej występującym antygenom pokarmowym, bakteriom i wirusom (ryc. 3). Obecność tych przeciwciał ma największe znaczenie w okresie, gdy noworodkowy układ pokarmowy nie produkuje wystarczającej ilości własnych przeciwciał (ryc. 5).



Ryc. 5. Produkcja immunoglobulin w pierwszym roku życia (wg Jakóbiśiaka 1995)

Matczyne sIgA chronią noworodka, łącząc się z receptorami zlokalizowanymi na enterocytach, blokując przenikanie antygenów do niedojrzałego nabłonka jelita [18]. Najwyższe wartości IgA w mleku matki stwierdza się w ciągu kilku pierwszych dni po porodzie, a następnie jej ilość ulega zmniejszeniu.

W pokarmie matek noworodków, u których rozwija się alergię na białka mleka krowiego, znajdują się mniejsze ilości IgA, niż u matek dzieci zdrowych. Natomiast wartości swoistych IgA skierowanych przeciw antygenom białek mleka krowiego są porównywalne w mleku matek, u dzieci których rozwija się alergię i matek dzieci zdrowych. Stwierdzana ilość IgA nie zależy od statusu alergicznego matki [19,20].

Istnieje wiele prac potwierdzających, że atopia matki ma istotny wpływ na jakość mleka. Mleko matek z alergią jest uboższe, zawiera mniejsze ilości swoistych IgA skierowanych przeciw białku jaja kurzego, które jest silnym alergenem [21].

W mleku matek z pełnoobjawową alergią mniej jest przeciwciał skierowanych przeciw beta-laktoglobulinie, ale



takie same wartości przeciwciał przeciw kazeinie, co w mleku zdrowych matek [22].

U noworodków matek z wywiadem alergicznym stwierdza się obniżony poziom IgA w surowicy i podwyższony poziom IgE w krwi pępowinowej [22]. W ślinie takiego noworodka przed pierwszym karmieniem znajduje się podwyższone stężenia sIgA skierowanej przeciw antygenom białek mleka krowiego: kazeinie i beta-laktoglobulinie (nieznamiennie) [22].

### Immunoglobulina A w alergii

Nie znalazła potwierdzenia hipoteza [13,15], że w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z alergią mają znacznie obniżony poziom sIgA w popłuczynach z nosa [17]. Zostało natomiast udowodnione, że alergen związany z sIgA traci swoją zdolność do wywołania reakcji alergicznej u pacjentów z nadwrażliwością [23,24].

Wzmoczone wydzielanie sIgA skierowanego przeciw antygenom pyłków brzozy w wydzielinach z oka i nosa powoduje eliminację antygenów na powierzchni błon śluzowych [23,24]. Wzrost stężenia swoistych sIgA skierowanych przeciw antygenom ambrozji zaobserwowano u zdrowych ochotników, ale nie mierzono tego u pacjentów z alergią na ambrozję [25].

Jako jeden z mechanizmów działania immunoterapii doustnej podaje się wzmoczoną produkcję swoistej wydzielniczej IgA [17]. W wyniku doustnej immunoterapii pyłkami traw występuje istotny wzrost liczby komórek plazmatycznych produkujących IgA w błonie śluzowej nosa, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą *placebo* [9]. Wzrost IgA w wydzielinie z nosa występuje po immunoterapii donosowej [26,27,28,29,30]. Zmiany wartości parametrów immunologicznych nie wiążą się z poprawą kliniczną [26,27,28,29,30]. Pozajelitowa immunoterapia powoduje wzrost swoistych IgA i sIgA w wydzielinie z nosa, ale zmiany immunologiczne nie korelują z poprawą kliniczną [31]. Zmiany w stężeniu IgA mogą również zależeć od rodzaju zastosowanej szczepionki [32].

Istnieją również doniesienia o braku wzrostu stężenia IgA w czasie pazajelitowej immunoterapii. Podczas odczulania alergenami tymotki stwierdzono wzrost stężenia IgA w surowicy krwi, ale nie stwierdzono tego wzrostu w wydzielinie błony śluzowej nosa [33]. W badaniach Taudorf'a i wsp. stosowanie doustnej immunoterapii u pacjentów z alergią na pyłki brzozy nie spowodowało znaczącego wzrostu stężenia IgA w ślinie i łzach, zarówno u chorych, jak i w grupie kontrolnej [3].

W wydzielinie z nosa chorych na pyłkovicę znajdują się wykrywalne ilości swoistych immunoglobulin IgG, IgM i IgA skierowanych przeciwko antygenom pyłków, a u osób zdrowych swoistych immunoglobulin nie ma [34,35]. U chorych z alergicznym sezonowym nieżytem nosa, podczas występowania objawów, stężenie IgA w wydzielinie

z nosa jest wyższe, niż u chorych z objawami całorocznego alergicznego nieżyty nosa [32,36].

Zdecydowany wzrost stężenia sIgA w wydzielinie z nosa następuje w 10 min. po ekspozycji na alergeny cedru japońskiego i powraca do stężeń sprzed ekspozycji po godzinie [37].

W popłuczynach z nosa pacjentów z alergią na ambrozję przed sezonem pylenia znajdują się nanogramowe ilości swoistego sIgA [38]. Po rozpoczęciu sezonu wartości sIgA rosną i osiągają maksymalne stężenie (20-krotny wzrost). Następnie IgA powraca do wartości wyjściowych. W analogiczny sposób zmienia się eozynofilia w popłuczynach z nosa. Stężenie IgE pozostaje na stałym poziomie [39].

Wydaje się, że sIgA jest silnym stymulatorem degranulacji eozynofilów i wraz z eozynofilami odgrywa pewną rolę w patogenezie zapalenia alergicznego toczonego się w błonach śluzowych [37]. Według Reed'a i wsp. cytotoxyczność eozynofilów zależna od sIgA odgrywa znaczącą rolę w zapaleniu alergicznym [39].

U chorych na astmę ze stwierdzoną w płwocinie eozynofilią, obserwuje się wyraźnie większe stężenia sIgA oraz białka kationowego eozynofilów, eozynofilowej peroksydazy i neurotoksyny pochodzącej z eozynofilów, w porównaniu z płwociną otrzymaną w grupie kontrolnej i u pacjentów z astmą bez eozynofilii [40]. Na powierzchni eozynofilów stwierdzono obecność receptorów dla IgA [39].

Palenie tytoniu zmniejsza produkcję IgA i IgG, a zwiększa IgE, a tym samym predysponuje do infekcji i powstawania nadwrażliwości [8].

### Podsumowanie

Teoretyczne uzasadnienie, że choroby alergiczne związane są z niedoborem IgA opiera się na trzech przesłankach:

1. Niedobór IgA sprzyja zwiększonej penetracji makrocząstek przez błony śluzowe;
2. Częstsze występowanie niedoboru IgA lub obniżony poziom sIgA w wydzielinie z nosa jest obserwowany u atopików;
3. Relatywnie niskie stężenia, jakkolwiek w granicach normy, obserwuje się u noworodków, które mają bardziej nasilone objawy alergii.

Karmienie piersią zmniejsza częstość występowania chorób atopowych i alergii na białko mleka krowiego w pierwszych latach życia. Wśród noworodków, których matki mają pokarm zawierający mniejsze ilości IgA częściej obserwuje się rozwój chorób alergicznymi. Badania niektórych autorów potwierdzają, że jakość mleka matki jest ściśle związana z jej statusem atopowym, ale nie wszystkim udało się to udowodnić. Wymaga to dalszych badań klinicznych.

Podobnie niejednoznaczna jest rola IgA w skuteczności immunoterapii, zwłaszcza sIgA wydzielanej przez błonę śluzową nosa. Niektórzy autorzy obserwują znaczący wzrost stężenia tej immunoglobuliny w czasie podawania alergenów, natomiast inni nie obserwują tej zależności. Zmiany stężenia IgA nie korelują z obserwowaną poprawą kliniczną.

Początkowo sugerowano, że alergia jest spowodowana „wyłomem” w mechanizmie obronnym i nierozpoznanym

niedoborem IgA – jako czynnikiem sprawczym. Obecnie wiadomo, że niedobór IgA jest tylko jednym z elementów związanych z rozwojem alergii, ale nie potwierdzono jednoznacznie czy jest on zjawiskiem pierwotnym czy wtórnym [41].

Rola IgA w patogenezie chorób alergicznych wymaga dalszych badań.

## Piśmiennictwo

- Jakóbiński M. Przeciwciała. w: Immunologia red. Jakóbiński M. Warszawa PWN 1995: 66-79.
- Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J* 1990; 271: 285-296.
- Taudorf E, Moller C, Russell MW. Secretory IgA response in oral immunotherapy. *Investigations in birch pollinosis. Allergy* 1994; 49: 760-765.
- Lasek W. Układ immunologiczny związany z błonami. w: Immunologia red. Jakóbiński M. Warszawa PWN 1995: 339-360.
- Bergmann M, Jonasson S, Klause N i wsp. Analysis of immunoglobulins in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 139-145.
- Pisani RJ, Cortese DA, Homburger HA i wsp. A prospective pilot study evaluating the effectiveness of secretory IgA measurements in bronchoalveolar lavage to detect non-small lung cancer. *Chest* 1990; 97: 586-589.
- Brandtzaeg P. Humoral immune response patterns of human mucosae: induction and relation to bacterial respiratory tract infections. *JID* 1992; 165 (Suppl 1): S167-176.
- Brandtzaeg P, Jahnsen FL, Farstad IN. Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 149-159.
- Bachert C, Becker W, Ganzer U. The role of nasal secretions in allergic disease if the nose. *Arch Otorhinolaryngol* 1989; 246: 173-182.
- Passali D, Bellussi L. Circadian changes in the secretory activity of nasal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 106: 281-285.
- Harada T, Hamaguchi Y, Sakakura Y i wsp. Circadian variation of secretory IgA in nasal secretions from normal subjects. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984; 97: 359-362.
- Kett K, Brandtzaeg P, Radl J i wsp. Different subclass distribution of IgA producing cells in human lymphoid organs and various secretory tissues. *J Immunol* 1986; 136: 3631-3635.
- Kilian M, Husby S, Host A i wsp. Increased proportions of bacteria capable of cleaving IgA1 in the pharynx of infants with atopic disease. *Pediatr Res* 1995; 38: 182-186.
- Ludviksson BR, Eriksson TH, Ardal B i wsp. Correlation between serum immunoglobulin A concentration and allergic manifestations in infants. *J Pediatr* 1992; 121: 23-27.
- van Asperen PP, Gleeson M, Kemp AS i wsp. The relationship between atopy and salivary IgA deficiency in infancy. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 753-757.
- Sorensen CH, Kilian M. Bacterium-induced cleavage of IgA in nasopharyngeal secretions from atopic children. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect C* 1984; 92: 85-87.
- Cortesina G, Carlevato MT, Bussi M i wsp. Mucosal immunity in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; 113: 397-399.
- Selner JC, Merrill DA, Claman HN. Salivary immunoglobulin and albumin: developing during the new-born period. *J Pediatr* 1968; 72: 685-689.
- Jarvinen K-M, Laine ST, Jarvenpaa A-L i wsp. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000; 48: 457-462.
- Savilahti E, Tainio VM, Salmenpera L i wsp. Low colostral IgA associated with cow's milk allergy. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 1207-1213.
- Bottcher MF, Jenmalm MC, Bjorksten B i wsp. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res* 2000; 47: 157-162.
- Renz H, Vestner R, Petzoldt S i wsp. Elevated concentrations of salivary secretory immunoglobulin A anti-cow's milk protein in new-borns at risk of allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 92: 247-253.
- Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol* 1987; 7: 265-276.
- Stokes CR, Soothill JF, Turner MW. Immune exclusion in a function of IgA. *Nature* 1975; 255: 745-746.
- Waldman RH, Bergmann KC. Stimulation of secretory antibody following oral antigen administration. *Adv Exp Med Biol* 1987; 216B: 1677-1684.
- Salzano FA. Specific nasal provocation test with powder allergen. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 33): 32-35.
- Georgitis JW, Nickelsen JA, Wypych JI i wsp. Local intranasal immunotherapy with high-dose polymerised ragweed extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 81: 170-173.
- Nickelsen JA, Georgitis JW, Mueller UR i wsp. Local nasal immunotherapy for ragweed-allergic rhinitis. III. A second year of treatment. *Clin Allergy* 1983; 13: 509-519.
- Mathews KP, Bayne NK, Banas JM i wsp. Controlled studies of intranasal immunotherapy for ragweed pollinosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981; 66: 218-224.
- Bardare M, Zani G, Novembre E i wsp. Local nasal immunotherapy with a powder extract for grass pollen induced rhinitis in pediatric ages: a controlled study. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 359-363.
- Xiao SF, Okuda M, Ohnishi M i wsp. Specific IgA and IgG antibodies to house dust mite *Dermatophagoides farinae* in nasal secretions. *Alerugi* 1994; 43: 634-644.
- Tarchalska-Kryńska B, Zawisza E i wsp. Ocena IgA miejscowego u chorych z pyłkownicą w przebiegu immunoterapii. X Jubileuszowa Konferencja Pneumologów i Alergologów Wojskowej Służby Zdrowia „Immunoterapia chorób układu oddechowego”. Warszawa 18-21.05.2000.
- Deuschl H, Johansson SGO, Fagerberg E. IgE, IgG and IgA antibodies in serum and nasal secretion during parenteral hyposensitization. *Clin Allergy* 1977; 7: 315-324.

34. Peebles RS, Liu MC, Lichtenstein LM i wsp. IgA, IgG and IgM quantification in bronchoalveolar lavage fluids from a rhinitics, allergic asthmatics, and normal subjects by monoclonal antibody immunoenzymetric assays. *J Immunol Methods* 1995; 179: 77-86.
35. Platts-Mills TAE. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol* 1979; 122: 2218-2225.
36. Swart SJ, van der Baan S, Steenbergen JJE i wsp. Immunoglobulin concentrations in nasal secretions differ between patients with an IgE-mediated rhinopathy and a non- IgE-mediated rhinopathy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 612-619.
37. Terada N, Terada Y, Shirotori K i wsp. Immunoglobulin as an eosinophil degranulation factor. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 863-867.
38. Litwin A, Flanagan M, Entis G i wsp. Immunologic effects of encapsulated short ragweed extract: a potent new agent for oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 132-138.
39. Reed CE, Bubak M, Dunnette S i wsp. Ragweed-specific IgA in nasal lavage fluid of ragweed-sensitive allergic rhinitis patients: increase during the pollen season. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 275-277.
40. Nahm DH, Park H-S. Correlation between IgA antibody and eosinophil cationic protein levels in induced sputum from asthmatic patients. *Clin Exp Immunol* 1997; 27: 676-681.
41. Lowrey JL, Savage ND, Palliser D i wsp. Induction of tolerance via the respiratory mucosa. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 93-102.
42. Schwarz LM. *Antybodyes. w: Compendium of Immunology.* New Jersey: Educational Medical Publishers 1977: 18.