

ОПРЕДЕЛЯЮЩАЯ РОЛЬ МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

ГАРЕЕВ А.Л.

«Производственная фирма Симеста», Украина, г. Одесса

Не изучая историю развития предмета, невозможно провести критический анализ достигнутого, прогнозировать будущее. В полной мере это имеет место быть в аллергологии. Несмотря на длительную историю, современные представления формировались на рубеже 19-20 веков. Это время экспериментальной аллергологии, которая сменила созерцательный подход ранних периодов.

Парадигма современной аллергологии складывалась без учета функционала естественных защитных барьеров макроорганизма

В эти годы были проведены работы Шарля Рише и Поля Портье по формированию экспериментальной анафилаксии, Эмиль фон Беринг выявил парадоксальную реакцию на повторное введение белковой субстанции, Пауль Эрлих, Клеменс фон Пирке, Роберт Лангерганс в работах с дифтерийным анатоксином сталкивались с аллергическими осложнениями, вплоть до анафилактической реакции со смертельным исходом. Роберт Кох, а позднее Луис Дьен, изучая применение туберкулина, пытались определить с природой гиперчувствительности при подкожном введении препарата [1]. Эти, далеко не исчерпывающие примеры, дают возможность заметить, что неизменным в экспериментах предшественников оставался способ введения белковой структуры непосредственно в кровоток, не оценивая естественные пути проникновения аллергенов через респираторный, желудочно-кишечный тракты, кожу. Полученные результаты анализировались с обобщением, касательно патогенеза аллергологических заболеваний, при этом, никак не учитывая защитный функционал слизистых и кожи. Эти заключения культивируются до сих пор. Современная аллергология сосредоточена на изучении процессов, проходящих во внутренней среде макроорганизма с вовлечением клеточных и гуморальных компонент иммунного ответа. Вопрос о путях проникновения аллергена во внутреннюю среду остается неизученным, без ответа.

В 1919 году Праустниц и Кюстнер выдвинули предположения о существовании некоего фактора, который определяет течение аллерги-

ческой реакции и может передавать аллергию через кровь. Потребовалось около пятидесяти лет, чтобы в 1967 году супруги Ишизака открыли IgE, что сформировало завершенность в современной концепции патогенеза аллергического заболевания [1]. Это событие было воспринято как недостающее звено в формировании целостной картины протекающих процессов при аллергии. IgE-нам была определена причинная роль – отсутствующие в здоровом состоянии и проявляющиеся при возникновении аллергического заболевания клинически в качестве гиперчувствительной реакции. Это, в свою очередь, определило тактику терапии – необходимость перестроить индукцию IgE.

Очевиден факт того, что современная аллергология в своей нынешней практике использует без каких-либо изменений выводы, сделанные 50-100 лет назад, которые высказывались как предположение, требующие дополнительных исследований, анализа, совмещения этих гипотез с нарастающим объемом информации в смежных дисциплинах – биологии, антропологии, биохимии, физической химии, микробиологии, иммунологии, патологической физиологии, токсикологии, экологии. Исторически складывающиеся представления заложили тренд с первоначальным искажением причинно-следственных связей в проявлениях патогенеза аллергических заболеваний. Этот посыл отражается в современных попытках найти ответы на базовые вопросы аллергологии. Вслед за убеждением в существовании гиперчувствительности, которое не в состоянии объяснить избирательность проявлений к аллергенам, возникает потребность в искусственной дифференцировке аллергенов на безопасные и болезнетворные, что в свою очередь требует выявить механизмы в формировании индуцированной толерантности к безвредным аллергенам и сохранением гиперчувствительности к пагубным. Это должно означать, что часть субстратов – с заведомо антигенной структурой, но воспринятые иммунной системой толерантно. Они проникают и находятся во внутренней среде без какой-либо реакции макроорганизма на их присутствие. При этом, критерии, которые сделали бы возможным разграничить по такой шкале

аллергены, отсутствуют. Более того, надо признать, что до сих пор не существует однозначного, выверено сформулированного определения «аллерген». На бытовом уровне сложилось стойкое убеждение, что существует аллергия на kota, молоко, арахис, березу и т.д. Часть врачей клиницистов, экстрактные аллергологи, убеждены в том же, что дает им основание диагностировать и назначать терапию от аллергии на краба, дыню, таракана и т.д. Молекулярные аллергологи убеждены в том, что сенсибилизатором выступает белковая молекула – компонент экстракта эпителия шерсти кошки, один из глобулинов экстракта молока, как то профилин пыльцы березы и т.д. При этом не находят ответ на свой же вопрос – почему в некоторых случаях при положительном серологическом исследовании на присутствие антител к конкретной молекуле-аллергену, клинические проявления не наблюдаются. Но существуют постулатные определения в Иммунологии с четким формулированием понятий «антигенность» и «иммуногенность». Это должно быть отправной точкой в формировании представления о патогенезе аллергических заболеваний, очевидно, этот путь только предстоит пройти. Принимая это во внимание, необходимо определиться с принципами эпителиальной аллергологии [2].

Имеет смысл подробнее рассмотреть накопившиеся за последние несколько десятилетий аргументы, которые не соответствуют принятой современной концепции аллергологии.

Оценка эволюции защитных реакций человека

Современная эволюционная морфология определяет направление развития защитных реакций в филогенезе на увеличение разнообразия и специализацию, приводящие к необходимому числу специфических взаимодействий между патогенными факторами внешней среды со структурами защитной системы макроорганизма.

В попытках проследить эволюцию защитных реакций, за отправную точку следует принять определение такого патофизиологического явления как воспаление – универсальной, типичной реакции, возникающей при воздействии флоггена различной природы. Факторы воздействия физического и химического уровня вызывают катаральное воспаление на слизистых без участия иммунной компоненты. Защитную реакцию такого рода следует расценивать как базовую, которая по мере усложнения организации животной жизни дополняется, обогащается более изощренными формами, такими как иммунные. Каждый последующий этап в филогенезе от беспозвоночных до плацентарных млекопитающих характеризуется

развитием в сторону совершенства структурных и функциональных приобретений в системах и органах представителя эволюции. Этим самым запускается эволюционный механизм совершенствования защитных органо-функциональных структур. Происходит это ровно в той степени, в которой проявили востребованность в защитных функциях обслуживаемые ими системы и органы по принципу эффективной достаточности. Формирование иммунной системы могло быть запущено как ответ в противодействие флоггенам с антигенными для достигнутого достаточно сложной структуры систем и органов представителя животного мира, у которого антигенные характеристики флоггена стали восприниматься как чужеродные. Возникает универсальная трехкомпонентная конструкция, состоящая из внешнего фактора воздействия, рецептора на поверхности эффекторной клетки с высокой аффинностью к такому фактору и собственно клетка со строгой специализацией функции. Заложенный на заре филогенеза такой принцип проявляет свою действенность на каждом этапе развития животной жизни, включая известные современные формы онтогенеза. Все регуляторные реакции у высших млекопитающих работают с использованием такого механизма. В системе иммунных реакций эта структура выразилась как комплект Ig-FcRs-клетка [4].

Этап развития защитных реакций на уровне беспозвоночных характеризуется наличием предшественников тучных клеток – базофилоподобных и тельных клеток, способных выполнять функции, которые у современных высших млекопитающих определяются как врожденный иммунитет, выступают в качестве противомикробных эффекторных клеток.

С появлением костистых рыб, амфибий, в филогенезе сформируются отдельные линии тучных клеток и базофилов с признаками экспрессии Fc-рецепторов, что обеспечивает участие этих клеток в реакциях приобретенного (адаптивного) иммунитета.

В дальнейшем эволюционном развитии, сохраняясь у всех известных позвоночных, включая млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий и костистых рыб, врожденный иммунный ответ, обогативший первоначально возникшие воспалительные реакции, насыщается элементами адаптивного иммунитета. Впервые белковые структуры с характеристиками иммуноглобулинов прослеживаются у челюстных позвоночных [4]. Соответственно, к ним возникают аффинные рецепторы на поверхности специализированных эффекторных клеток. Дальнейшее совершенствование такого комплекса идет по пути расширения разнообразия и специализации защитных решений. Достаточность

двумя-тремя изотипами иммуноглобулинов у современных рыб сменяется необходимостью более пятнадцати у млекопитающих. Эволюционная морфология определяет три этапа в последовательности современного разнообразия иммуноглобулинов. Дупликация гена IgM привела к образованию IgY у наземных позвоночных (четвероногих). На втором этапе повторная дупликация IgM завершилась формированием IgA/IgX. Третий, и главный, этап заключался в дупликации гена иммуноглобулина Y, обеспечившей появление IgG и IgE. Плацентарные млекопитающие имеют разнообразный набор комплексов Ig-FcRs-клетки. Почти у всех из них описаны один IgM (Fcμ R) и один IgA (FcαRI), один общий для IgG и IgA (Fcαμ R), четыре главных типа классических Fc-рецепторов для IgG – это Fcγ RI, Fcγ RII, Fcγ RIII и Fcγ RIV, один высокоаффинный рецептор для IgE (Fcε RI) [5, 6]. Выявив такого рода закономерность в эволюционном развитии защитных реакций, следует признать естественность в появлении комплекса IgE-FcεRI-тучная клетка с характеристиками наивысшей специализации взаимодействовать исключительно с эпитопами белковых структур. Формирование в онтогенезе высокоаффинного рецептора на поверхности тучной клетки вне связи с только предполагаемым появлением IgE в ходе реализации иммунного ответа в качестве обязательной, но не реализованной мишени до момента индукции IgE при инвазии белковых структур во внутреннюю среду макроорганизма, делает несостоятельным современное представление о патогенезе аллергических заболеваний. Задумываясь о защитной сущности факта возникновения и функционирования комплекса IgE-FcεRI-тучная клетка, уместно предположить, что катаральная форма воспалительной реакции, сопровождаемая обильной секрецией серозного экссудата, призвана к механическому удалению нативных целостных белковых молекул с апикальной поверхности слизистой респираторного тракта, глаза, кишечника. Результативная работа такого механизма исключает/резко снижает необходимость для макроорганизма вовлекать в процесс защитной реакции дополнительные клеточные и гуморальные составляющие иммунной системы, что объясняет принцип эффективной достаточности. Было бы разумным утверждать, что в основе патогенеза аллергического заболевания лежит воспаление как типическая, универсальная реакция на воздействие флоггена с антигенными (аллергенными) свойствами. Совокупность эпитопов белковой молекулы, по тем или иным причинам проникшей во внутреннюю среду макроорганизма, должно рассматривать как пусковой механизм, триггер иммуногенных проявлений аллергического заболевания. Персонализиро-

ванная комбинация сохранившихся эпитопов определяет индивидуальные клинические проявления заболевания у конкретного больного. Это утверждение дает основание предполагать, что полная деструкция белковых молекул на составляющие их аминокислоты на пути проникновения аллергена во внутреннюю среду, является определяющим фактором здоровья макроорганизма. Прогнозировать остаточную сохранность структуры белка невозможно. При этом, уверенно можно заявлять, что в таком случае у больного есть дисфункция в пищеварительной и/или респираторной системах, есть проблемная кожа. При этом иммунная система такого гастроэнтерологического, пульмонологического, дерматологического больного работает в штатном режиме, организм больного реагирует воспалением, которое направлено на локализацию, элиминацию, деструкцию аллергена. Белок с частично разрушенной структурой становится аллергеном, только попадая во внутреннюю среду, где вступает в контакт с иммунной системой. Степень аллергологической реактивности зависит от сохранившихся иммуногенных свойств аллергена. Индивидуальность остаточной конструкции белковой молекулы для конкретного больного предполагает персонализированный подход в лабораторной диагностике и терапии.

Определяющие факторы антигенности и иммуногенности белковых структур

В первую очередь, это молекулярные особенности антигена (аллергена). Большое значение имеет размер и молекулярная масса аллергена. С увеличением размера пептида, возрастает его иммуногенность. Размер молекул важен для увеличения числа эпитопов. Существует оптимальная эпитопная плотность. Установлено, что молекула приобретает иммуногенность при разнообразии эпитопов (гетерогенность). На степень иммуногенности также оказывает влияние пространственная структура антигена. Чрезвычайно важным оказалось наличие в структуре антигена α-спирали, разветвленных боковых цепей, а также высокой плотности идентичных по строению эпитопов. Надо отметить, что некоторые белковые структуры несут в себе эпитопы, проявляющие антигенные свойства (образование специфических к ним антител), но при этом не обладающие иммуногенными свойствами (отсутствие какой-либо клинической картины на присутствие специфических антител). Примером могут служить карбогидратные детерминанты.

Иммуногенность антигенов зависит от жесткости их структуры, т.е. способности сохранять определенную конфигурацию молекулы аллергена. Снижение жесткости – снижение имму-

ногенности. Структура и состав эпитопа имеют критическое значение. Замена хотя бы одного конструктивного элемента молекулы приводит к образованию принципиально новой антигенной детерминанты с иными свойствами. Необходимо также отметить, что денатурация приводит к полной или частичной потере антигенных детерминант или появлению новых, при этом теряется специфичность антигена. Различают линейные, или секвенциальные, антигенные детерминанты (например, первичная аминокислотная последовательность пептидной цепи) и поверхностные, или конформационные (расположенные на поверхности молекулы антигена и возникшие в результате вторичной или более высокой конформации). Кроме того, существуют концевые эпитопы (расположенные на концевых участках молекулы антигена) и центральные. Определяют также «глубинные», или скрытые, антигенные детерминанты, которые проявляются при разрушении биополимера. Размер антигенной детерминанты невелик, но может варьировать. Он определяется особенностями антигенрецепторной части фактора иммунитета, с одной стороны, и видом эпитопа – с другой. Наличие в структуре эпитопа ароматических аминокислот, таких как тирозин, триптофан, существенно повышает иммуногенность. Иммуногенность конформационных эпитопов превосходит линейные. Ущербность барьерной структуры макроорганизма, допускающая проникновение белковых молекул с некоторым специфическим комбинационным количеством эпитопов, определяет алергологическую реактивность для больного.

Следующая группа факторов связана с динамикой поступления антигена в организм и его количеством: чем его больше, тем более выражен иммунный ответ. Между количеством антигена и силой иммунного ответа в определенном отрезке (интервале) доз существует логарифмическая зависимость, выражаемая уравнением антигенности.

Еще одна группа объединяет факторы, определяющие зависимость иммуногенности от состояния макроорганизма. На пути проникновения антигенных структур во внутреннюю среду человека природой сформированы физиологические барьеры. Такими барьерами являются слизистые респираторного, желудочно-кишечного трактов и кожа (как основные), а также слизистые органов мочеполовой системы, глаза [7]. Перечисленные факторы формируют индивидуальные клинические проявления алергологического заболевания у конкретного больного в зависимости от сложившейся, сформировавшейся структуры белковой молекулы, проникшей во внутреннюю среду.

Роль микробиома в процессе деструкции белковых молекул

Эти поверхности заселены микроорганизмами, массированно и разнообразно настолько, что это жизненное множество рассматривается в качестве микрoэкологической системы. Вариативность типов окислительно-восстановительных реакций энергетического метаболизма у хемотрoфных микроорганизмов обеспечивает высокий уровень приспособляемости к среде обитания, позволяет заселять ареалы барьерных слизистых и кожи. Нет оснований считать, что процессы метаболизма в среде обитания прокариот с локацией в почве, пресном, соленом водоеме и других, имеет отличия от подобных процессов в микробиоме человека. Одни и те же биохимические реакции энергетического и конструктивного обмена универсальны, что дает основание оценивать неизбежность процессов деструкции высокомолекулярных субстратов, к которым относятся нативные белковые молекулы, на апикальной поверхности слизистых, и никак во внутренней среде макроорганизма [11, 12].

Факультативность дыхания (энергетический обмен) дает микроорганизмам возможность переходить с аэробного на анаэробное сульфатное, нитратное, карбонатное, фумаратное дыхание, в сочетании со спиртовым, молочнокислым, муравьинокислым, маслянокислым, пропионовокислым и другими типам брожения, что обеспечивает циркуляцию штаммов между слизистыми ЖКТ, РТ, кожей, формируя индивидуальный состав микробиома для каждого макроорганизма [8,9,10].

Жизнедеятельность микробиома кожи, слизистых ЖКТ, РТ и здорового макроорганизма находится в динамическом равновесии, гомеостазе, сбалансирована в процессе взаимодействия чрезвычайно разнообразных клеточных и гуморальных факторов. Эта многомерность проявляется в симбиозе, синергизме, комменсализме, метабиозе, конкуренции, паразитизме, нейтрализме между микроорганизмами, составляющих микробиом, и с макроорганизмом-хозяином этого разнообразия жизни. Микробиому не характерны признаки паразитизма в отношениях с макроорганизмом, все необходимое для процессов собственного метаболизма микроорганизмы получают в процессе ферментативной деструкции высокомолекулярных субстратов внешней для себя среды. Чрезвычайное разнообразие экзоферментов, относящиеся к классу гидролаз, дополняется эндоферментами из числа оксидоредуктаз, трансфераз, лиазам, изомераз и др. Свойство приспособляться к меняющимся внешним условиям обеспечено способностью синтеза индуцибельных ферментов, индукция которых

связана с появлением в среде субстрата-индуктора [11, 12].

Все это дает основания считать микробиом человека еще одним жизненно важным для макроорганизма органом, наряду с органами пищеварительной, дыхательной, выделительной и других систем организма. Статус химерного ни в коей мере не умаляет значимость адекватного для макроорганизма функционирования такого органа.

Иммунная система макроорганизма изначально, базово толерантна к аминокислотам, накапливающимся в ходе деструкции белковых молекул, впоследствии преодолевающие физиологические барьеры. Предлагаемые теории индуцированной толерантности к избранным аллергенам, попытки выявить сигналы, идущие от микроорганизмов, составляющих микробиом человека, его иммунной системе с указанием быть толерантным к одним и вести себя противоположно в отношении других [13], выявить влияние метаболитов микробиома на продукцию гуморальных факторов в ходе иммунного ответа [14], становятся несостоятельными. Предстоящие исследования должны быть сосредоточены на изучении процессов, протекающих в среде обитания микробиома, где лежит залог здоровья макроорганизма.

Такой критерий, как гомеостаз микробиома, должен быть определяющим в оценке здоровья макроорганизма. Количественные арифметические расчеты присутствующих отдельных видов микроорганизмов (*Haemophilus*, *Dialister*, *Dorea*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Oscillospira*) [15] не могут дать целостного представления о происходящих в организме больного процессах, должны восприниматься как вырванные из общего контекста цитаты, искажающие происходящее во взаимоотношениях антиген-иммунная система.

Следует остановиться на том факте, что экосистема микробиома должна восприниматься как целостное образование структурно и функционально, что делает ее весьма сложной для восприятия, изучения, тем более целенаправленного на нее влияния с целями искусственной корреляции. Количественное разнообразие с многократными повторами, перекрытиями, дублированием функционала определяет устойчивость такой экосистемы. Способность к восстановлению своей структуры – еще один критерий, определяющий ее целостность. Но эти характеристики не могут быть исчерпывающими для микробной экосистемы, изучение которой находится в зародышевом состоянии. Если определяющим в животных экосистемах являются пищевые цепи, экосистема человека с преобладающими общественной, социальной составляющей определяется морально-правовыми устоями, то для микробной экосистемы

только предстоит выявить связи, обеспечивающие устойчивость и воспроизводство [16]. Предсказать трансформацию комменсала в патоген не представляется возможным сегодня. Каковы причинные факторы, позволяющие объединять синергистов с паразитами в гомеостазе, остаётся неизученным, непонятым, что не дает возможности определять, характеризовать единство сложившегося по структуре и функционалу дополнительного, химерного для макроорганизма органа – микробиом.

Коллоидные свойства белков определяют механизм проникновения аллергена во внутреннюю среду

При аллергическом заболевании в качестве флогогенов выступают белки. Попав в среду обитания микробиома, они неминуемо подвергаются многофакторному процессу гидролиза. Растворение в водной среде, процесс денатурации как разрушение третичной структуры белков с последующим распадом пептидных связей, накопления свободных аминокислот наступает в неизменной последовательности. Количественное накопление продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, неизбежно подвергаются кинетическому воздействию, сопряженного с перемещением метаболитов во внутреннюю среду. При этом движущей силой выступает пассивная диффузия. Процесс этот носит общий, универсальный характер. Он свойственен любому агрегатному состоянию вещества. Диффузия протекает в газообразной среде, в жидкостях, в твердых телах, плазме. Процесс диффузии воспроизводим, повторяем в эксперименте, имеет математическое описание, сформулирован в работах Грэма, Фика. Предполагать, что резорбция субстратов через мембрану слизистых оболочек и кожи во внутреннюю среду человека проходит каким-либо иным способом, не имеет оснований.

Однако, надо понимать, что пассивная диффузия осложнена, дополнена электростатической составляющей белковых молекул. Белки являются амфотерными электролитами. При формировании третичной структуры все гидрофобные части погружаются внутрь молекулы, а на поверхности ориентируются гидрофильные группировки, обеспечивающие взаимодействие белковой молекулы с молекулами воды, составляющие гидратную оболочку, которая возникает за счет электростатического притяжения дипольных молекул воды к заряженной частице белка. Между зарядом белка и гидратацией существует тесная связь: чем больше полярных аминокислот содержится в белке, тем больше связывается молекул воды, что характеризует степень растворимости белка в воде. В растворенном состоянии белок представляет

собой коллоидный раствор со свойствами слабых электролитов. Скорость резорбции белковых структур во внутреннюю среду напрямую зависит от степени их диссоциации. Это наглядно демонстрирует кинетика химических соединений, не способных к диссоциации в водных растворах (не электролиты), их молекулы не несут заряда, и они беспрепятственно проходят через мембрану слизистой (дихлорэтан, четыреххлористый углерод и т.д.). Наоборот, сильные кислоты и щелочи (серная, соляная, азотная кислоты, едкий натр, гидроокись калия) в любом растворе полностью диссоциированы, что делает их непроницаемыми через барьер слизистой. Для веществ – слабых кислот и слабых оснований большое значение имеет величина pK_a , определяющая, какая часть растворенного вещества будет находиться в ионизированной и неионизированной форме при данных значениях pH среды. Для слабых кислот кислая среда способствует превращению вещества в неионизированную форму, для слабых оснований низкие значения pH (высокие концентрации водородных ионов в среде) способствуют превращению веществ в ионизированную форму. Алкалоид стрихнин, практически полностью ионизирован в кислой среде желудка и потому, при пероральном введении, интоксикация этим веществом не наблюдается, и только попав в щелочную среду двенадцатиперстной кишки, где степень диссоциации этого электролита приближается к изоэлектрической точке, преодоление слизистой становится беспрепятственным.

Меняющиеся значения pH в месте пространства расположения белкового раствора в момент времени воздействия на этот раствор, приводит к перманентным изменениям степени диссоциации белковых молекул. Суммарный заряд карбоксильных и аминокрупп с положительного значения меняется на отрицательное и в обратном порядке непрерывно, проходя изоэлектрическое состояние при определенном значении pH . В этом состоянии суммарный заряд белка равен нулевому значению. Нулевой заряд определяет минимальную вязкость, максимальную резорбцию через слизистые, которые выполняют функцию мембранного раздела внешней и внутренней сред. Величина pH является определяющим фактором для каждого белка его изоэлектрического состояния. Как пример, изоэлектрическое состояние всех двенадцати изоформ Bet v 1 укладываются в интервал pH 4,9-5,9 [17]. Это может означать, что меняя тем или иным способом pH в щелочную сторону, на слизистой носоглотки больного с сенсibilизацией к первому компоненту пыльцы березы, можно рассчитывать на снижение клиренса аллергена во внутреннюю среду, тем

самым предотвратить сезонное обострение заболевания.

Поскольку pH постоянно меняется, ни в каком-либо минимальном количестве времени белки в изоэлектрическом состоянии не находятся. Они ионизированы, степень диссоциации, выраженная величиной pK_a , постоянно колеблется вслед за колебаниями pH среды. Чем выше валентность зарядов ионизированных молекул белка, тем выше вязкость, снижается пенетрирующий эффект. Надо понимать, что чем сложнее пространственная конструкция белковой молекулы, чем больше компонентов α -спиралей, β -структур, петель доменов, разветвленных боковых аминокислотных цепей, каждый из которых несет свой электростатический заряд, тем больше факторов внешнего воздействия должно быть собрано в месте пребывания белковой молекулы в момент времени, что означает снижение вероятности изоэлектрического состояния этой белковой молекулы, тем меньше возможности резорбции у нее существует здесь и сейчас, через мгновение ситуация меняется и шансы проникнуть во внутреннюю среду увеличиваются или, наоборот, уменьшаются еще в большей степени.

Кроме pH среды имеет значение воздействие на белковые молекулы мицелл детергентов и иных химических структур, обладающих денатурирующими свойствами, такими как мочевины, спирты, фенолы – продукты текущего метаболизма микроорганизмов. Известный пульмонологом сурфактант (в переводе с английского — поверхностно-активное вещество) – выстилающий лёгочные альвеолы изнутри (то есть находящийся на границе воздух-жидкость), препятствует слипанию стенок альвеол при дыхании за счёт снижения поверхностного натяжения плёнки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, выступает классическим детергентом, участвуя в денатурации белков, проникшие с потоком воздуха в альвеолы. В настоящее время известно несколько сот различных детергентов. Все они разделяются на два основных класса: ионные и неионные детергенты в зависимости от наличия или отсутствия заряженных групп в гидрофильной области их молекул. Денатурация белка увеличивает степень диссоциации, уменьшая тем самым резорбцию белка, но при этом, разрушив третичную структуру белка, делает доступным воздействие протеолитических ферментов [18].

Остается упомянуть, что парацеллюлярный путь проникновения во внутреннюю среду проходит через каналы, в образовании которых участвуют белки плотных контактов (tight junction), такие как клаудины, окклюзин, адгезионные белки, трицеллюлин. Эти белки в свою очередь имеют свой электростатический заряд, который

неизбежно взаимодействует с электростатическим зарядом белков аллергенов. Возникает своего рода магнитный замок, который выполняет свои функции в зависимости от степени диссоциации белковых структур. Принимая во внимание наличие трансцеллюлярного транзита метаболитов во внутреннюю среду, надо думать, что основной трафик слабых электролитов обеспечивает парацеллюлярные каналы.

Воздействие протеолитических ферментов связано с постоянным присутствием их в среде микробиома и/или периодическим выделением пищеварительной системой макроорганизма. Образующиеся в ходе расщепления белковых молекул пептиды и отдельные аминокислоты создают градиент концентрации, что путем пассивной диффузии перемещает метаболит из внешней среды через полупроницаемую мембрану слизистой во внутреннюю. Любая субстанция, метаболит, несколько задержавшийся в своем процессе расщепления белок, накопившись в критическом значении концентрации, неизбежно резорбируется во внутреннюю среду. Магнитный замок только на время задерживает пептид на внешней поверхности слизистых и кожи, которого должно хватить для полного гидролиза. Факт того, что аминокислоты являются такими же амфотерными электролитами, при этом проникают во внутреннюю среду, минуя магнитный замок, свидетельствует тому, что градиент концентрации белковых молекул, которые не были расщеплены, приведет к резорбции их через слизистый барьер.

Можно утверждать, что процесс гидролиза до аминокислот остается незавершенным при возникшем у конкретного больного сочетании факторов: значение pH-среды воздействия на белок, близкая к изоэлектрической точке по отношению к белку, вызывающего сенсibilизацию у больного, количественная и/или функциональная недостаточность денатурирующего и протеолитического воздействия на этот белок со стороны микробиома и макроорганизма. Надо согласиться с тем, что состояние факторов протеолиза у конкретного больного формируются индивидуально, что обуславливает персонализированный подход в терапевтической коррекции. Нормализация этих показателей в ходе лечения соматических заболеваний респираторной, пищеварительной систем, кожи, является задачей, стоящей перед врачом-специалистом, взявшегося пользоваться аллергологического больного. При этом функционирование иммунной системы с формированием специфического IgE-опосредованного ответа необходимо расценивать как адекватной. Аллергия не является заболеванием иммунной системы, а формируется в сочетании с воспалением как защитная реакция в ответ на проникновение

флоггена, в качестве которого выступают, сохраняющие антигенные свойства, пептиды [19, 20].

Меняя представление о патогенезе аллергической реакции, возникает необходимость пересмотреть подходы в диагностике и лечении.

Эволюция молекулярной аллергологии к эпитопной

В парадигме молекулярной аллергологии, особенно адепты мажорно-минорного направления, все усилия сосредотачивают на выявления мажорного сенсibilизатора, которым определяется цельная белковая молекула. Натуралистические механизмы проникновения аллергена во внутреннюю среду больного при этом не описываются. Прodelав «этот путь», аллерген вызывает реакцию гиперчувствительности, что расценивается как заболевание иммунной системы. Для ее лечения наиболее эффективным признана аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Выявить молекулу-сенсibilизатор становится задачей, решение которой подтверждает диагноз и дает средство терапии. Современные разработчики и производители средств лабораторной диагностики и лечения исходят из потребностей молекулярной аллергологии, что определяет необходимость сконструировать рекомбинантный белок, повторяющий последовательность эпитопа с максимально выраженной иммуногенностью, остальной набор эпитопов во внимание не принимается [21, 22].

Такой эпитоп является самым характерным, манифестным признаком сенсibilизирующего белка, что является следствием его сохранности, устойчивости к деструктивным воздействиям. Наличие антител в сыворотке больного к такому эпитопу дает возможность определиться со структурой целостного белка, его поддерживающего. Сим поставленная задача решена, известен сенсibilизатор, в руках клинициста – средство терапии.

Иная ситуация при уверенности того, что аллергия не является заболеванием иммунной системы, а возникает как адаптивный ответ на проникновение во внутреннюю среду нерасщепленных пептидов. Это вынужденно меняет подходы в диагностике и лечении такой патологии. В лабораторной диагностике, сохраняя существующие средства и методы выявления сенсibilизатора, появляется необходимость в тестах, которые должны проявить факторы недостаточности деструкции белковой молекулы. Это комплекс протеолитических ферментов, и не только ферментов пищеварительной системы макроорганизма. Пептидазы микроорганизмов, составляющих микробиом конкретного

человека, должен быть оценен не в меньшей мере. Это комплекс химических структур, обладающих денатурирующими свойствами. Это комплекс метаболитов, обеспечивающих рН среды и степень диссоциации белков рКа. Техническое решение такой многопрофильной задачи сегодняшними средствами возможно. В первую очередь, от чего можно будет отталкиваться в дальнейшем, необходимо определить структуру пептидной конструкции сенсibilизатора, которая проникла во внутреннюю среду макроорганизма. Такая конструкция может быть в разной степени разрушения, что будет характеризовать индивидуальную степень выраженности патологии больного. При этом необходимо учитывать стремление линейных структур белков под действием своих электростатических зарядов избежать состояния энтропии, упорядочить качество имеющейся в системе энергии, т.е. перевести вновь образующуюся конструкцию в глобулярную форму, которая, в силу потери части аминокислотных последовательностей в ходе деструкции, не будет повторять третичную структуру нативной белковой молекулы сенсibilизатора, с образованием вновь формирующихся конформационных эпитопов. Явление фолдинга описано для процесса синтеза белка. Насколько сопоставимо происходящее в обратном процессе – процессе гидролиза белка, остается темой для будущих исследований.

Задавшись целью, наверняка возможно просчитать этапность образования третичной структуры, учитывая величины зарядов аминокислотных структур, что даст возможность разработать математические модели пространственной конфигурации белкового остатка.

Что касается лабораторной диагностики. Это должны быть серологические тесты, дающие возможность выявить антитела к сохранившимся эпитопам известных молекулярных сенсibilизаторов, таких как Bet v 1, Art v 1, Der p 10, Bos d 6 и т.д. Чем больше эпитопных маркеров будет содержать в себе тест, тем выше его чувствительность в определении недостаточности факторов деструкции белка-аллергена у конкретного больного. К выбору эпитопных маркеров в таком тесте предстоит разработать методику. Одно ясно, что подход должен носить системный характер.

Полученная по результату тестирования остаточная конструкция сенсibilизатора даст возможность выявить пробелы в перечне факторов деструкции у конкретного больного. Решить такую задачу возможно, сопоставляя пространственную конструкцию нативной белковой молекулы-сенсibilизатора с перечнем тех аминокислотных остатков, которые были выявлены в ходе серологического эпитопного тестирования

сыворотки больного. Накладывая обрывки аминокислотных цепей на соответствующие участки нативной молекулы, возможно определить те связи, которые были разрушены в ходе деструкции. Это, в свою очередь, методом исключения даст возможность выявить ущербные у больного факторы деструкции (в первую очередь, – набор пептидаз), что выводит на персонализированный диагноз. Для полноты анализа протекающих процессов необходимо учитывать, что действие пептидаз очень избирательно, они обладают разной субстратной специфичностью – расщепляют пептидные связи, в образовании которых участвуют строго определенные аминокислоты. Это свойство пептидаз применимо для определения первичной структуры белков. Учитывая разнообразие пептидаз бактерий, составляющих совокупность микробиома и ферментов макроорганизма, необходимо пользоваться все больше и больше накапливаемой информацией по проблеме деградации белков, протеолитических ферментов, сайтах протеолиза и т.д. Создаются специализированные базы данных, одной из которых является NC-IUBMB. Эта база данных создана Номенклатурным Комитетом Международного Союза Биохимиков и Молекулярных Биологов и посвящена классификации ферментов, и в том числе классификации протеолитических ферментов. Существует альтернативная база данных, которая посвящена исключительно пептидазам – база данных MEROPS. Доступны базы данных, посвященные структуре белковых молекул. В основе этих баз данных лежит определенный уровень структурной организации белков. Это могут быть базы, представляющие информацию об аминокислотной последовательности белка, о вторичной структуре, третичной. Существуют много баз данных, посвященных различным белковым доменам. Весь этот массивный объем информации возможно и должно использовать для математической обработки данных, полученных при лабораторном исследовании на эпитопном уровне [23]. В таком случае зарождение медицинской математики является настоятельной потребностью.

Заклучение

Аллергологическое воспаление не может быть признаком заболевания иммунной системы, которая, как и при воздействии любого другого флоггена, проявляет защитную для макроорганизма функцию, направленную на элиминацию и деструкцию флоггена (аллергена). И если в случае инфекционного заболевания, основополагающим в терапии являются мероприятия, направленные против проникновения возбудителя во внутреннюю среду макроорганизма, а если это произошло,

на удаление, разрушение микроорганизма, используя антибиотическую, противомикробную терапию, то аналогично, в случае возникновения аллергологического воспаления, действия специалиста должны быть направлены, в первую очередь, на восстановление естественно сформированных механизмов деструкции белковых структур до олигопептидов, аминокислот. Специфическая, опосредованная формированием IgE-ответа реакция, должна рассцениваться как приспособление количественно минимизировать воздействие аллергена на слизистую, что обеспечит на этапе гидролиза максимально возможную результативность. Лечебные мероприятия, направленные на восстановление функций по деструкции белка аллергена, будут носить патогенетический характер. При этом, клинические проявления аллергологического воспаления, как и при воспалении любой другой этиологии, должны формировать комплекс симптоматического лечения. Врач-клиницист должен рассматривать воспаление как двуединный процесс, в котором имеются, и всегда действуют элементы защитные и разрушительные. С одной стороны – это повреждение с угрозой для органа и даже для всего организма, а с другой – это процесс благоприятный, помогающий организму в борьбе за выздоровление. Очевидно, что квалификация врача оценивается способностью определить тот момент развития патологического процесса, когда воспаление имеет все еще защитный характер от момента, когда воспаление принимает разрушительный характер. Это определяет тактику в терапии и аллергологических заболеваний в том числе. Использование аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) может быть применено исключительно в паллиативных целях. Нет оснований оспаривать положительный эффект применения АСИТ. Наверняка, в тяжелых случаях, с выраженной симптоматикой, отдавая отчет, что АСИТ не влияет на патогенез процесса, развившегося у конкретного больного, но при этом позволяющий улучшить качество жизни пациента, как любой иной паллиатив, использовать можно и нужно.

Итак, все приведенные выше факты, используемые в качестве аргументов, общеизвестны, носят хрестоматийный характер. Попытка свести разрозненную информацию из параллельных дисциплин, являющихся базовыми в медицине, приводит к возможности изменить оценки устоявшихся представлений, десятилетиями культивируемых догматов. Меняя представления о природе аллергии, открываются неиспользуемые доселе методы диагностики и терапии в аллергологии с объемом исследовательских работ на долгий период.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Bergmann K-C, Ring J* (eds): History of Allergy. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2014, vol 100, pp 2-14. <https://doi.org/10.1159/000358422> Department of Respiratory Allergy & Applied Immunology V.P. Chest Institute University of Delhi Delhi 110 007, India moc.liamg@icpvramukjar
2. *Bannon, G.A., Ogawa, T.* (2006). Evaluation of available IgE-binding epitope data and its utility in bioinformatics. Mol Nutrition Food Res, 50(7), 638–644. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200500276>
3. *Gushchin I.S.* Evolutionary background of allergic reactivity: mast cells, Fc RI, IgE - three components of the effector phase of the allergic response // Russian Journal of Allergy. - 2018. - Vol. 15. - N. 4. - P. 5-16. <https://doi.org/10.36691/RJA131>
4. *Hellman LT, Akula S, Thorpe M, Fu Z.* Tracing the origins of IgE, mast cells, and allergies by studies of wild animals. Front. Immunol., 19 December 2017. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01749>
5. *Akula S, Mohammadamin S, Hellman L.* Fc receptors for immunoglobulins and their appearance during vertebrate evolution. PLoS One. 2014;9(5):e96903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096903>
6. *Nimmerjahn F, Ravetch JV.* Fcγ receptors as regulators of immune responses. Nat Rev Immunol. 2008;8:34-47. doi : 10.1038/nri2206. <https://doi.org/10.1038/nri2206>
7. *Schleimer RP, Berdnikovs S.* Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(6):1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.010>
8. *Araviyskaya ER, Sokolovskiy EV.* Microbiome: a new era in normal and pathological changes skin studies. First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 102–109. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109>
9. *Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB.* The Microbiome and the Respiratory Tract. Annu Rev Physiol. 2016;78:481 504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
10. *Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. & Huttenhower, C.* The healthy human microbiome. Genome Med 8, 51 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
11. *William R. Wikoff, Andrew T. Anfora, Jun Liu, Peter G. Schultz, Scott A. Lesley, Eric*

- C. Peters, Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. PNAS March 10, 2009 106 (10) 3698-3703. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106>
12. Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7627/>
13. Howard L Weiner 1, Andre Pires da Cunha, Francisco Quintana, Henry Wu. Oral tolerance. Immunol Rev 2011 May;241(1):241-59. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x>
14. Severine Cao Taylor J. Feehley Cathryn R. Nagler. The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens. The gut microbiome/ Volume588, Issue22: November 17, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.04.026>
15. William Zhao, BS*; Hsi-en Ho, MD y; Supinda Bunyavanich, MD, MPH. The gut microbiome in food allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology/VOLUME 122, ISSUE 3, P276-282, MARCH 01, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.012>
16. Jan Leps. Diversity and Ecosystem Function/ Wiley Online Library, 07 January 2013. <https://doi.org/10.1002/9781118452592.ch11>
17. Breitenbach M, Ferreira F, Jilek A, Swoboda I, Ebner C, Hoffmann-Sommergruber K, Briza P, Scheiner O, Kraft D. Biological and immunological importance of Bet v 1 isoforms. Adv Exp Med Biol. 1996;409:117-26. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5855-2_16
18. Mary Johnson. Detergents: Triton X-100, Tween-20, and More. MATER METHODS 2013;3:163. <https://dx.doi.org/10.13070/mm.en.3.163>
19. Georgios Rentzos,1 Vanja Lundberg, Per-Ove Stotzer,3 Teet Pullerits, Esbjörn Telmo. Intestinal allergic inflammation in birch pollen allergic patients in relation to pollen season, IgE sensitization profile and gastrointestinal symptoms. Clin Transl Allergy. 2014; 4: 19, May 2014. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-19>
20. Hirohisa Saito, Teruko Ishizaka, Kimishige Ishizaka. Mast Cells and IgE: From History to Today. Allergology International. Volume 62, Issue 1, 2013, Pages 3-12. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0537>
21. Marek Jutel, Katarzyna Solarewicz-Madejek, Sylwia Smolinska. Recombinant allergens. The present and the future. Human Vaccines & Immunotherapeutics, Volume 8, 2012 – Issue 10, Pages 1534-1543. <https://doi.org/10.4161/hv.22064>
22. Sanchez-Trincado JL, Gomez-Perosanz M, Reche PA. Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction. J Immunol Res. 2017;2680160. <https://doi.org/10.1155/2017/2680160>
23. David Stanek, Dana M Bis-Brewer, Cima Saghira, Matt C Danzi, Pavel Seeman, Petra Lassuthova, Stephan Zuchner, Prot2HG: a database of protein domains mapped to the human genome, Database, Volume 2020, 2020, baz161. <https://doi.org/10.1093/database/baz161>

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЯЮЩАЯ РОЛЬ МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Гареев А.Л.

«Производственная фирма Симеста», г. Одесса, Украина

Обзор посвящен частному анализу причинно-следственных связей в аллергологии. Оценивая высказанные более ста лет назад предположения, имеющие для современных специалистов канонический характер, перечисляются общеизвестные факты, изменяющие искаженную последовательность причин возникновения аллергического заболевания с теми последствиями, которые необходимо воспринимать в качестве клинических проявлений.

Сделан акцент на факте того, что «аллергия» является частным проявлением воспаления, которое с патофизиологической точки зрения является универсальным, типическим ответом на воздействие флоггена вне зависимости от его природы, в том числе и несущий антигенный фактор. Это определяет этапность в динамике возникновения аллергической реакции. Причинным фактором является внедрение флоггена во внутреннюю среду макроорганизма. Вследствие антигенной структуры флоггена иммунная система индуцирует ответ, выражающийся в назначении IgE-опосредованной реакции взаимодействовать с белковыми структурами в штатном для нее режиме. Характеристики «гиперчувствительности» присущи любой острой воспалительной реакции.

Дан анализ эволюционному развитию защитных механизмов, которые предполагают IgE-опосредованные реакции, присущие исключительно плацентарным млекопитающим как высшему звену в филогенезе животного мира. Этот факт исключает из современных представлений индукцию IgE в качестве причины аллергической реакции.

Описан механизм резорбции слабых электролитов, к которым относятся водные растворы белков, через слизистые и кожу.

Подчеркнуто определяющее значение микробиома в процессе деструкции биологических субстратов, в том числе и белков, проходящей на границе внешней и внутренней среды макроорганизма. Полнота расщепления белковых структур до аминокислот обеспечивает толерантность иммунной системы.

Мікробіом являється цілостним химерним органом макроорганізму, спробу оцінювати роль окремих складових такого органа приводять до викривленого представлення дійсності. Принципи, на яких ґрунтуються стійкість і виробництво мікроекосистеми мікробіома, передусім мають бути як можна швидше. Без цього неможливо сформулювати повноцінні, а значить, – ефективні підходи в цільовій, персоналізованій терапії алергічних захворювань.

Зроблено пропозиції розробити додаткові методи лабораторної діагностики алергічних захворювань з використанням принципів епітопної алергології, які повинні дати додаткову інформацію при виборі персоналізованих засобів терапії. Заявлено, що АСИТ може бути застосована виключно з паліативними цілями.

Ключеві слова: патогенез алергологічних захворювань, еволюція захисних реакцій, антигенність, імунотоксичність, мікробіом, епітопи, деструкція білків, пасивна дифузія, дисоціація, ізоелектричний стан, персоналізована діагностика і терапія.

РЕЗЮМЕ

ВИЗНАЧАЛЬНА РОЛЬ МІКРОБІОМА У ПАТОГЕНЕЗІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. ПЕРСПЕКТИВИ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ

Гарєєв А.Л.

«Виробнича фірма Сіместа», Одеса, Україна

Огляд присвячений окремому аналізу причинно-наслідкових зв'язків в алергології. Оцінюючи висловлені понад сто років тому припущення, що мають для сучасних фахівців канонічний характер, переосмислюються загальновідомі факти, що змінюють помилкову послідовність причин виникнення алергічного захворювання з тими наслідками, які необхідно сприймати як клінічні прояви.

Зроблено акцент на факті того, що «алергія» є окремим проявом запалення, яке з патофізіологічної точки зору є універсальною, типовою відповіддю на вплив флогогену незалежно від його природи, у тому числі що несе і антигенний фактор. Це визначає етапність у поступовій динаміці виникнення алергічної реакції. Причинним фактором є проникнення флогогену у внутрішнє середовище макроорганізму. Внаслідок антигенної структури флогогену імунна система індукує відповідь, що виражається у призначенні IgE-опосередкованої реакції взаємодії з білковими структурами в штатному для неї режимі. Характеристика «гіперчутливості» притаманна будь-якій гострій запальній реакції.

Приведений аналіз еволюційного розвитку захисних механізмів, які припускають наявність IgE-опосередкованих реакцій виключно у плацентарних ссавців як найвищої ланки у філогенезі тваринного світу. Цей факт виключає із сучасних уявлень індукцію IgE як причину алергічної реакції.

Описано механізм резорбції слабких електролітів, до яких відносяться водні розчини білків, через слизові та шкіру.

Підкреслено визначальне значення мікробіому у процесі деструкції біологічних субстратів, у тому числі й білків, що проходить на межі зовнішнього та внутрішнього середовища макроорганізму. Повнота розщеплення білкових структур до амінокислот забезпечує толерантність імунної системи.

Мікробіом є цілісним химерним органом макроорганізму, спробу оцінювати роль окремих складових такого органа призводять до перекошеного уявлення дійсності. Принципи, на яких засновані стійкість та відтворення мікроекосистеми мікробіома, належить зрозуміти якнайшвидше. Без цього неможливо сформулювати повноцінні, а значить, – ефективні підходи до цілеспрямованої, персоналізованої терапії алергічних станів.

Зроблено пропозиції розробити додаткові методи лабораторної діагностики алергічних захворювань із використанням принципів епітопної алергології, які мають надати додаткову інформацію при виборі персоналізованих засобів терапії. Заявлено, що АСИТ може бути застосована виключно з паліативною метою.

Ключові слова: патогенез алергологічних захворювань, еволюція захисних реакцій, антигенність, імунотоксичність, мікробіом, епітопи, деструкція білків, пасивна дифузія, дисоціація, ізоелектричний стан, персоналізована діагностика та терапія.

SUMMARY

THE DETERMINING ROLE OF THE MICROBIOME IN THE PATHOGENESIS OF ALLERGIC DISEASES. PROSPECTS FOR PERSONALIZED LABORATORY DIAGNOSTICS AND THERAPY

Gareev A.L.

Simesta Production Company, Odesa, Ukraine

The review is devoted to a separate analysis of cause-and-effect relationships in allergology. Evaluating the assumptions made more than a hundred years ago, canonical for modern specialists, the well-known facts are listed that change the distorted sequence of the causes of an allergic disease: the consequences must be perceived as clinical manifestations.

Emphasis is placed on the fact that "allergy" is a separate manifestation of inflammation, which from a pathophysiological point of view is a universal, typical response to the effect of a phlogogen, regardless of its nature, including the carrying antigenic factor. This determines the stages in the dynamics of the occurrence of an allergic reaction. The causative factor is the introduction of phlogogen into the internal environment of the macroorganism. As a result of the antigenic structure of the phlogogen, the immune system induces a response, which is expressed in the appointment of an IgE-mediated reaction to interact with protein structures in the normal mode for it. The characteristics of "hypersensitivity" are inherent in any acute inflammatory reaction.

An analysis is given of the evolutionary development of defense mechanisms that involve IgE-mediated reac-

tions inherent exclusively in placental mammals as the highest link in the phylogenesis of the animal world. This fact excludes the induction of IgE as a cause of an allergic reaction from current ideas.

The mechanism of resorption of weak electrolytes, which include aqueous solutions of proteins, through the mucous membranes and skin is described.

The decisive importance of the microbiome in the process of destruction of biological substrates, including proteins, which takes place at the border of the external and internal environment of the macroorganism, is emphasized. The completeness of the breakdown of protein structures to amino acids ensures the tolerance of the immune system.

The microbiome is an integral chimeric organ of a macroorganism; attempts to evaluate the role of the individual components of such an organ lead to a distorted

view of reality. The principles on which the sustainability and reproduction of the microbiome microecosystem are based need to be understood as soon as possible. Without this, it is impossible to formulate full-fledged, and therefore effective, approaches in targeted, personalized treatment of allergic conditions.

Proposals are made to develop additional methods for the laboratory diagnosis of allergic diseases using the principles of epitope allergology, which should provide additional information when choosing personalized therapies. It is stated that ASIT can be applied exclusively for palliative purposes

Key words: pathogenesis of allergic diseases, evolution of protective reactions, antigenicity, immunogenicity, microbiome, epitopes, protein destruction, passive diffusion, dissociation, isoelectric state, personalized diagnosis and therapy.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

• **Гареев Алексей Леонидович**

директор ПП «Медицинская лаборатория Симеста»
Адрес: 65000, г. Одесса, ул. Мельницкая, 20-а
Тел.: 099-282-18-20
Email: alexeygareev@simesta.com

• **Гарєєв Олексій Леонідович**

директор ЧП «Медична лабораторія Симеста»
Адреса: 65000, м. Одеса, вул. Мельницька, 20-а
Тел.: 099-282-18-20
Email: alexeygareev@simesta.com

• **Gareev Aleksey**

Director of the PE "Medical Laboratory of Simesta"
Address: 65000, Odessa, st. Melnitskaya, 20-a
Tel.: 099-282-18-20
Email: alexeygareev@simesta.com

Стаття надійшла до редакції 10.12.2021 р.