Методы

© Коллектив авторов, 2020

Невская Л.В., Капитанова В.К., Петрова Н.Э.

Сравнительный анализ современных методов диагностики аллергических реакций немедленного типа

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Эффективность лечения аллергических заболеваний (АЗ), большинство которых возникает из-за развития у пациентов аллергических реакций немедленного типа (АРНТ), напрямую связана с диагностикой. Для специфической диагностики АЗ, обусловленных развитием АРНТ, применяют тесты как *in vivo*, так и *in vitro*, которые связаны с образованием комплекса аллерген – антитело класса IgE. Один из диагностических методов *in vivo* – кожные пробы – прост в постановке, результат исследования известен через 20 мин. Однако для постановки кожных проб имеется ряд противопоказаний, несоблюдение которых может спровоцировать нежелательные осложнения, в том числе и анафилактический шок. Современные тесты *in vitro* (REAST и аллергочип) противопоказаний для проведения не имеют и позволяют более точно установить причинно-значимый аллерген. Они относятся к методам молекулярной диагностики (МД), поскольку при их применении используют отдельные компоненты природного аллергенного комплекса, включающего несколько различных антигенных детерминант, которые разделяются на мажорные и минорные. Главные (мажорные) компоненты аллергенного комплекса вызывают сенсибилизацию у 50 % и более пациентов, минорные компоненты аллергенного комплекса – менее чем у 10 % пациентов. С помощью методов МД был изучен механизм возникновения перекрестных аллергических реакций на аллергены, к которым у пациента не было первичной сенсибилизации, и разработаны карты перекрестной иммунореактивности. Методы МД более затратны по сравнению с кожными пробами, однако по их результатам можно оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), что приводит к существенному снижению стоимости лечения. Если у пациентов выявлена сенсибилизация к главным компонентам аллергенного комплекса, то АСИТ будет эффективна, поскольку препараты аллергенов, используемые для ее проведения, представляют собой водно-солевые экстракты только природных аллергенов, в которых присутствуют в значительных количествах главные аллергенные компоненты.

Ключевые слова: аллергические заболевания; аллергические реакции немедленного типа; IgE; аллергодиагностика; тесты *in vivo*; тесты *in vitro*; молекулярная диагностика; REAST аллергочип; аллергены; аллергенные компоненты; аллерген-специфическая иммунотерапия

Статья поступила 10.05.2020. Принята в печать 16.06.2020.

Для цитирования: Невская Л.В., Капитанова В.К., Петрова Н.Э. Сравнительный анализ современных методов диагностики аллергических реакций немедленного типа. Иммунология. 2020; 41 (4): 363–369. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-363-369>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Невская Лариса Валерьевна –
кандидат биологических наук,
главный эксперт
лаборатории иммунологии
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: Nevskaya@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5371-8532>

Nevskaya L.V., Kapitanova V.K., Petrova N.E.

Comparative analysis of modern methods for diagnostics of immediate allergic reactions

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation

Abstract

The effectiveness of treatment of allergic diseases (AD), most of which are associated with the development of immediate allergic reactions in patients (immediate-type allergy), is directly related to the diagnosis. For specific diagnostics of AD caused by the development of immediate-type allergy, both *in vivo* and *in vitro* tests are used, which are associated with the formation of an allergen-antibody (IgE) complex. Skin tests are easy to set up, the result of the study is known in 20 minutes. However, for skin tests, there are a number of contraindications, failure to comply with can provoke undesirable complications, including anaphylactic shock. Modern *in vitro* tests (REAST and allergochip) do not have contraindications for their conduct and allow to have more accurately determine the cause-significant allergen. They belong to the methods of molecular diagnostics (MD) because they use separate components of a natural allergenic complex, which includes several different antigenic determinants, which are divided into major and minor. The main (major) components of the allergen complex cause sensitization of 50 % or more patients, minor components of the allergen complex – in less than 10 % of patients. Using MD methods the mechanism of cross-allergic reactions to allergens to which the patient did not have primary sensitization was studied and cross-immunoreactivity maps were developed. MD methods are more expensive than skin tests, but their results can be used to evaluate the effectiveness of allergen specific immunotherapy (ASIT), which leads to a significant reduction in the cost of treatment. If patients are found to be sensitized to the main components of the allergenic complex, then ASIT will be effective, since the allergen preparations used for its implementation are water-salt extracts of only natural allergens, which contain significant amounts of the main allergenic components.

Keywords: allergic diseases; immediate type allergic reactions; IgE; allergodiagnostics; *in vivo* tests; *in vitro* tests; molecular diagnostics; REAST; allergochip; allergens; allergenic components; allergen-specific immunotherapy

Received 10.05.2020. **Accepted** 16.06.2020.

For citation: Nevskaya L.V., Kapitanova V.K., Petrova N.E. Comparative analysis of modern methods for diagnosing immediate allergic reactions. *Immunologiya*. 2020; 41 (4): 363–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-363-369> (in Russian)

Funding. The work was performed as part of the state task of the Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00003-20-00 for conducting applied scientific research (state registration number AAAA-A18-118021590046-9).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Larisa V. Nevskaya –
PhD, Chief Expert
of the Laboratory of Immunology,
Scientific Centre
for Expert Evaluation
of Medicinal Products,
Ministry of Health
of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation
E-mail: Nevskaya@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5371-8532>

Введение

Рост числа аллергических заболеваний (АЗ), большинство которых связано с развитием у пациентов аллергических реакций немедленного типа (АРНТ), является одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Развитие АРНТ связано с патологической реакцией организма на экзогенные аллергены (пыльцевые, пищевые, бытовые, микробные, лекарственные). При первичном контакте организма с аллергеном синтезируется специфический IgE, концентрация которого превышает норму в 20–40 раз (стадия сенсибилизации). После повторного контакта с аллергеном АРНТ развиваются сразу или через несколько минут, что проявляется в виде анафилактического шока, отека Квинке, атопического дерматита, атопической бронхиальной астмы, поллинозов и т. п. [2–4]. На рисунке представлена схема развития АРНТ [5].

Эффективность лечения АЗ и, соответственно, улучшение качества жизни пациентов напрямую связана с ранней диагностикой таких заболеваний. Постановка диагноза АЗ направлена на выявление при-

чин (причинно-значимого аллергена) и факторов, способствующих формированию и манифестации АРНТ. Диагностика основана на корреляции анамнеза с этиологической ролью различных аллергенов, наличия положительных результатов тестирования, подтверждающих диагноз. Обследование пациента включает тщательный сбор аллергоанамнеза (обострения симптомов аллергии при повторной провокации аллергеном, анализ фармакологического, пищевого анамнеза), неспецифические методы обследования (сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический анализ периферической крови, биохимический анализ, клинический анализ мочи, цитологическое исследование секрета, мазков или смывов из полости носа, слизистой конъюнктивы и др.), инструментальные и функциональные методы обследования (передняя риноскопия, исследование функции внешнего дыхания и др.) [6]. Для специфической диагностики АЗ, обусловленных развитием АРНТ, применяют тесты как *in vivo*, так и *in vitro*, которые связаны с образованием комплекса аллерген-антитело класса IgE.

Схема развития аллергической реакции немедленного типа (по [5] с изменениями)

Аллергодиагностика *in vivo*

Применение тестов *in vivo* для подтверждения АЗ имеет более чем 100-летнюю историю и продолжает оставаться актуальным по сегодняшний день, поскольку тесты *in vivo* обладают хорошей чувствительностью, специфичностью и точностью; их воспроизводимость колеблется от 75 до 88 %. При аллергодиагностике наиболее часто применяют кожные тесты: прик-тест (тест уколом) или скарификацию. Они просты в постановке, поскольку для кожных тестов необходимо иметь аллерген, раствор гистамина (положительный контроль), скарификатор или иглу для прокола кожи; результаты анализа известны через 20 мин [7, 8].

Однако необходимо отметить, что тесты *in vivo* и кожные пробы в частности имеют серьезные противопоказания, в первую очередь – обострение АЗ, острых и хронических заболеваний других этиологий. Также к противопоказаниям относятся гормональная терапия, психические заболевания, заболевания центральной нервной системы, беременность и период лактации. На результаты кожных проб влияет возраст пациентов – у детей до 5 лет и лиц старше 60 лет снижена реакция кожи. Но несмотря на это в некоторых ситуациях тесты *in vivo* имеют решающее значение для определения причинно-значимого аллергена [8].

Аллергодиагностика *in vitro*

С развитием иммунохимических методов исследования стало возможным выявлять аллерген-специфические IgE-антитела (IgE-Ат) в крови пациентов. Методы иммуноанализа в аллергодиагностике АРНТ основаны на связывании исследуемого белка (аллергена) со специфичными к нему IgE-Ат и последующем выявлении об-

разовавшегося комплекса антиген–антитело с помощью метки, которая легко детектируется с использованием высокочувствительных устройств – счетчиков радиоактивных частиц, спектрофотометров, флуориметров и т. п. Исследуемые аллергены (природные аллергенные экстракты, содержащие как аллергенные, так и неаллергенные компоненты) сорбировали на твердом носителе, в качестве которого использовали бумажные диски, полистироловый планшет или нитроцеллюлозную мембрану. В 1967 г. для выявления IgE-Ат впервые был применен радиоаллергосорбентный тест (РАСТ). Позже для этих целей стали использовать и другие методы иммуноанализа, такие как иммуноблоттинг, ИФА и т. п. [9]. Необходимо отметить, что первое поколение тестов *in vitro* обладало более низкой чувствительностью по сравнению с кожными пробами, концентрация выявляемых IgE-Ат не всегда коррелировала с тяжестью заболевания [10–12].

Применение новых технологий и материалов в разработках тест-систем на основе методов иммуноанализа привело к тому, что чувствительность тестов *in vitro* и *in vivo* стала сопоставима. В этих тест-системах наряду с нативными аллергенами используются также и рекомбинантные.

В частности, для проведения диагностики *in vitro* в настоящее время применяют тест-системы, основанные на методе REAST – реверсивный аллергосорбентный тест («capture» REAST) – с использованием биотинилированных жидкофазных моно- и микст-аллергенов. Отличие «capture» REAST от классических вариантов ИФА состоит в том, что в планшет с сорбированными моноклональными антителами к IgE человека вносятся исследуемый образец крови и раствор биотинилированного аллергена. Чувствительность тест-системы

Тест-системы для выявления специфических IgE-АТ к аллергенным компонентам

Тест-система	Метод
ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific)	аллергочип
ImmunoCAP specific IgE (ThermoFisher Scientific)	REAST
Specific IgE REAST (Dr. Fooke)	
АллергоИФА-специфические IgE (АлкорБио)	

повышается за счет того, что растворенный аллерген обладает большей доступностью для связи со специфическим IgE, чем аллерген, связанный с поверхностью планшета [13, 14].

В последнее время широкую популярность получил метод диагностики с использованием биочипов (аллергочипов). В аллергочипе ImmunoCAP Immuno Solid-Phase Allergen Chip (ISAC) используется технология мультиплексного анализа: на микрочип методом ультраточного дозирования нанесены 112 аллергенов. Для тестирования требуется всего 30 мкл сыворотки или плазмы крови пациента [15, 16].

REAST и тестирование с помощью аллергочипа ImmunoCAP ISAC относятся к методам молекулярной или компонентной диагностики (МД), поскольку используют отдельные компоненты природного аллергенного комплекса, включающего несколько различных антигенных детерминант (белковых молекул), обладающих различной способностью вызывать аллергическую реакцию. Главные (мажорные) компоненты аллергенного комплекса обладают наибольшей иммуногенностью и вызывают сенсibilизацию 50 % и более пациентов с аллергией, они более крупные по размеру и более иммуногенные. По сравнению с ними малые по размеру компоненты аллергенного комплекса (минорные аллергены) вызывают сенсibilизацию у менее чем 10 % пациентов [17, 18]. Аллергенные компоненты классифицированы по их принадлежности к различным белковым семействам исходя структуры и функций белков. Ведется и постоянно дополняется база аллергенных молекул. В настоящее время описаны и охарактеризованы более 3 тыс. аллергенов, в числе которых выявлены 1400 изоформ и более 1500 воспроизведены как рекомбинантные молекулы [19].

Сравнительная оценка диагностической эффективности показала, что выявление причинно-значимого аллергена с помощью аллергочипа ImmunoCAP ISAC было более точным по сравнению с кожными пробами у пациентов, проживающих в местности с гипервыбросом пыльцы различных трав, деревьев и кустарников, что позволило снизить расходы на лечение более чем в 2 раза [20].

С помощью методов МД был изучен механизм возникновения перекрестных аллергических реакций на аллергены, к которым у пациента не было первичной сенсibilизации. Это связано с тем, что аллергены

имеют сходные трехмерные структурные области (эпитопы), и поэтому IgE-Ат, специфичные для одного аллергена, могут распознавать другие аллергены как свой специфичный аллерген. Так например установлено, что основной причиной перекрестной реактивности между аллергенами березы и яблони является биохимическое и иммунологическое сходство между основными аллергенными компонентами Bet v 1 и Mal d 1. Встречаемость перекрестной аллергенной реактивности по различным данным варьирует от 26 до 70 %. В настоящее время разработаны карты перекрестной иммунореактивности, что позволяет определить аллергены, после контакта с которыми у пациента может развиваться аллергическая реакция [21–24].

К недостаткам методов МД относится их более высокая стоимость по сравнению с кожными пробами и более длительное время получения результатов исследования (не менее 2 ч). Кроме того, тесты МД являются простым доказательством сенсibilизации, которое не содержит никакой информации об их клинической значимости. В конечном итоге только врач может оценить клиническую значимость полученных с помощью тестов *in vitro* результатов независимо от использования нативных экстрактов аллергенов или отдельных компонентов [25]. В таблице приведены доступные в Российской Федерации тест-системы, с помощью которых можно выявить IgE-Ат к отдельным аллергенным компонентам.

Применение методов молекулярной диагностики для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии

Одним из направлений использования МД аллергии является индивидуальный подбор аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) пациентам, имеющим АЗ, обусловленные IgE-зависимой гиперчувствительностью. Методика АСИТ заключается в многократном введении аллергена в организм больного, начиная с пороговой дозы и постепенном повышении ее до хорошо переносимой. Коммерческие препараты аллергенов, используемые для АСИТ, представляют собой водно-солевые экстракты только природных аллергенов, в которых присутствуют в значительных количествах главные аллергенные компоненты. Их применяют в виде подкожных инъекций или сублингвальных форм (таблетки или капли). Эффективность АСИТ не вызывает вопросов, когда она проводится, например, пациентам, чувствительным к пыльце амброзии, поскольку главный аллергенный компонент амброзии Amb a 1 в 100 % случаев вызывает развитие АЗ [8, 26]. В случае сенсibilизации к клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* показано, что АСИТ будет эффективна только у 80 % пациентов, поскольку в 20 % случаев АЗ вызвано минорными аллергенными компонентами, которые присутствуют в природном аллергенном экстракте в мизерных количествах. Соответственно, пациентам с АЗ, вызванными минорными аллергенными компонентами, рекомендовать АСИТ не следует [27].

Также показано, что эффективность АСИТ будет высокой для пациентов с аллергией на пыльцу березы в случае обнаружения сенсибилизации к мажорному аллергену Bet v 1. При наличии специфических IgE как к мажорному компоненту Bet v 1, так и к минорному компоненту Bet v 2 эффективность АСИТ будет средней, а при отсутствии IgE к мажорному аллергену Bet v 1 АСИТ будет малоэффективной [28].

Необходимо отметить, что в странах ЕС оценка количественного содержания аллергенных компонентов имеет рекомендательный характер [29], в Российской Федерации она рекомендована только для стандартных образцов аллергенов [30, 31]. Возможно, это связано с малой доступностью реагентов для выявления отдельных аллергенных компонентов, поскольку производством этих веществ и соответствующих моноклональных антител, необходимых для их выявления, занимаются только отдельные фирмы, которые имеют ограниченный выпуск такой продукции. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при разработке стандартных образцов аллергенов для количественной оценки отдельных компонентов используют коммерческие наборы фирмы INDOOR Biotechnologies [32]. В настоящий момент отсутствуют рекомендации по количественному содержанию в препаратах лечебных аллергенов аллергенных компонентов, необходимых для достижения терапевтического эффекта. Из всех зарегистрированных в Российской Федерации аллергенов, рекомендованных для АСИТ, только в нормативной документации препаратов фирмы «АЛК Абелло» предусмотрена количественная оценка главных аллергенных компонентов.

Заключение

Таким образом, диагностика АЗ, обусловленных развитием АРНТ, основывается на выявлении комплекса аллерген–IgE–Ат. Для этого используются тесты как *in vivo* (в основном кожные пробы), так и *in vitro*. Кожные пробы просты в постановке, результат исследования известен через 20 мин. Однако для кожных проб имеется ряд противопоказаний, несоблюдение которых может спровоцировать нежелательные осложнения, в том числе и анафилактический шок. Тесты *in vitro* противопоказаний не имеют, и современные методы аллергодиагностики, основанные на выявлении отдельных компонентов аллергенного комплекса (REAST, аллергочип), позволяют более точно установить причинно-значимый аллерген. В настоящее время МД не может заменить традиционные методы диагностики АЗ и в большинстве случаев рассматривается как подход третьей линии после клинического анамнеза и кожного тестирования. И хотя они более затратны по сравнению с кожными пробами, по их результатам можно оценить эффективность АСИТ, что приводит к существенному снижению стоимости лечения. Индивидуальный подбор препаратов аллергенов для АСИТ пока невозможен, поскольку оценка количественного содержания аллергенных компонентов в них имеет рекомендательный характер.

Вклад авторов

Сбор и обработка материала – Невская Л.В., Капитанова В.К., Петрова Н.Э.; написание текста – Невская Л.В.; редактирование – Капитанова В.К., Петрова Н.Э.

Литература

1. Хаитов Р.М. Аллергология и клиническая иммунология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019: 336 с.
2. Адо А.Д. Общая Аллергология : руководство для врачей. 2-е изд. Москва : Медицина, 197: 464 с.
3. Хутуева С.Х., Федосеева В.Н. Аллергенспецифическая иммунотерапия бронхиальной астмы. Москва : Экон, 2000: 252 с.
4. Ярилин А.А. Иммунология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010: 752 с.
5. Бурместер Г.-Р., Пещутто А. Наглядная иммунология. Москва : Бинот. Лаборатория знаний, 2014: 320 с.
6. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология: Федеральные клинические рекомендации. Москва : Фармарус Принт Медиа, 2014: 126 с.
7. The World Allergy Organization; Oppenheimer J., Duram S., Nelson H., Wolthers O.D. Allergy Diagnostic Testing, 2014. URL: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergy-diagnostic-testing> (date of access June 23, 2020)
8. Lockey R.F., Ledford D.K. Allergens and Allergen Immunotherapy. Subcutaneous, Sublingual, and Oral. 5th ed. CRC Press, 2014: 576 p. DOI: <http://doi.org/10.1201/b16539>
9. Невская Л.В., Радунская С.Ф., Лавренчук Е.И., Мовсисянц А.А., Капитанова В.К., Короткова М.Ю. Применение иммуноанализа для решения актуальных задач стандартизации аллергенных препаратов. Биопрепараты. Профилактика, диагностика и лечение. 2015; (3): 17–20.
10. Bernstein I.L., Li J.T., Bernstein D.I. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2008; 100 (3): P. 1–148. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60305-5](http://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60305-5)
11. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. et al. EAACI Molecular allergology user's guide. Pediatr. Allergy Immunol. 2016; 27 (23): 1–250. <http://doi.org/DOI 10.1111/pai.12563>
12. Бала А.М., Клещенко А.Б., Чурсинова Ю.В. Современные возможности лабораторной аллергодиагностики. РМЖ. 2019; 1 (II): 56–61.
13. Павлов А.В., Сейлиева Н.А., Мухортых О.Ю., Стефанов В.Е. Получение и оценка свойств рекомбинантного аналога мажорного аллергена пыльцы березы Bet v 1. Российский аллергологический журнал. 2012; 3: 7–13.
14. Невская Л.В., Лавренчик Е.А., Жданова М.Ю. Аллергены на основе рекомбинантных белков. Иммунология. 2018; 39 (4): 239–42.
15. Lupinek C, Wollmann E, Baar A. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: the MeDALL allergen-chip. Methods. 2014; 66: 106–19. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.10.008>
16. Alessandri C., Ferrara R., Bernardi M.L., Zennaro D., Tuppo L., Giangrieco I., Tamburrini M., Mari A., Ciardiello M.A. Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: why clinicians should know allergen molecule structures. Clin. Transl. Allergy. 2017; 7: 21. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13601-017-0158-7>
17. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V., Hayek B., Kraft D., Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). Clin. Exp. Allergy. 1999; 29: 896–904. DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x>
18. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical consideration for use in clinical routine – Part 18 of the Series

Molecular Allergy. *Allergo J. Int.* 2015; 24: 185–97. DOI: <http://doi.org/10.1007/s40629-015-0067-z>

19. Allergome. The platform for allergen knowledge. URL: <http://www.allergome.org/index.php> (date of access June 23, 2020)

20. Saltabaeva U., Garib V., Morenko M. et al. Greater real-life diagnostic efficacy of allergen molecular-based diagnosis for prescription of immunotherapy in area with multiple pollen exposure. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2017; 173 (2): 93–8. DOI: <http://doi.org/10.1159/000477442>

21. Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 656 с.

22. Mohapatra S.S., Lockey R.F., Polo F. Weed pollen allergens. *Clin. Allergy Immunol.* 2004; 18: 207–222. PMID: 18828502

23. Holm J., Baerentzen G., Gajhede M., Ipsen H., Larsen J.N., Lowenstein H., Wissenbach M., Spangfort M.D. Molecular basis of allergic cross-reactivity between group 1 major allergens from birch and apple. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 2001; 756 (1–2): 307–13. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0378-4347\(01\)00089-5](http://doi.org/10.1016/s0378-4347(01)00089-5)

24. ThermoFisher Scientific ImmunoCAP Whole Allergen. URL: <https://www.thermofisher.com/diagnostic-education/lab/wo/en/our-science/immunocap-assays/whole-allergens.html> (date of access June 18, 2020)

25. Kleine-Tebbe J., Jappe U. Molecular allergy diagnostic tests: development and relevance in clinical practice. *Allergol. Select.* 2017; 1 (2): 169–89. DOI: <http://doi.org/10.5414/ALX01617E>

26. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberge V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy.* 2011; 66: 775–83. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x>

27. Casset A., Mari A., Purohit A. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (3): 253–62. DOI: <http://doi.org/10.1159/000337654>

28. Geroldinger-Simic M., Zelniker T., Aberer W., Ebner C., Egger C., Greiderer A. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 616–22. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.027>

29. European Pharmacopeia online. URL: <https://pheur.edqm.eu/home> (date of access June 30, 2020)

30. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopeia.php> (дата обращения: 03.07.2020)

31. Невская Л.В., Жданова М.Ю. Требования к качеству аллергенов в Российской Федерации. *Российский аллергологический журнал.* 2019; 16 (1, ч. 2): 105–7.

32. Indoor Biotechnologies. URL: <https://inbio.com/> (date of access June 30, 2020)

■ References

1. Khaitov R.M. Allergy and clinical immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 336 p. (in Russian)

2. Ado A.D. General Allergy: a guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Meditsina, 1978: 464 p. (in Russian)

3. Khutueva S.Kh., Fedoseeva V.N. Allergen-specific immunotherapy of bronchial asthma. Moscow: Ekon, 2000: 252 p. (in Russian)

4. Yarin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010: 752 p. (in Russian)

5. Burmester G.-R., Petsutto A. Visual immunology. Moscow: Bionom. Laboratoriya znaniy, 2014: 320 p. (in Russian)

6. Khaitov R.M., Il'ina N.I. Allergy: Federal clinical recommendations. Moscow: Farmarus Print Media, 2014: 126 p. (in Russian)

7. The World Allergy Organization; Oppenheimer J., Duram S., Nelson H., Wolthers O.D. Allergy Diagnostic Testing, 2014. URL: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergy-diagnostic-testing> (date of access June 23, 2020)

8. Lockey R.F., Ledford D.K. Allergens and Allergen Immunotherapy. Subcutaneous, Sublingual, and Oral. 5th ed. CRC Press, 2014: 576 p. DOI: <http://doi.org/10.1201/b16539>

9. Nevskaya L.V., Radunskaya S.F., Lavrenchuk E.I., Movsesyants A.A., Kapitanova V.K., Korotkova M.Yu. Application of immunoassay for solving actual problems of standardization of allergenic preparations. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika i lechenie.* 2015; (3): 17–20. (in Russian)

10. Bernstein I.L., Li J.T., Bernstein D.I., et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3): P. 1–148. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60305-5](http://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60305-5)

11. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAA-CI Molecular allergy user's guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27 (23): 1–250. <http://doi.org/DOI.10.1111/pai.12563>

12. Bala A.M., Kleshchenko A.B., Chursinova Yu.V. Modern possibilities of laboratory allergodiagnoses. *RMZh.* 2019; 1 (II): 56–61. (in Russian)

13. Pavlov A.V., Seylieva N.A., Mukhorthykh O.Yu., Stefanov V.E. Obtaining and evaluating the properties of a recombinant analog of the major allergen of birch pollen Bet v 1. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2012; 3: 7–13. (in Russian)

14. Nevskaya L.V., Lavrenchuk E.A., Zhdanova M.Yu. Allergens based on recombinant proteins. *Immunologiya.* 2018; 39 (4): 239–42. (in Russian)

15. Lupinek C., Wollmann E., Baar A. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: the MeDALL allergen-chip. *Methods.* 2014; 66: 106–19. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.10.008>

16. Alessandri C., Ferrara R., Bernardi M.L., Zennaro D., Tuppo L., Giangrieco I., Tamburrini M., Mari A., Ciardiello M.A. Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: why clinicians should

know allergen molecule structures. *Clin. Transl. Allergy.* 2017; 7: 21. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13601-017-0158-7>

17. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V., Hayek B., Kraft D., Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin. Exp. Allergy.* 1999; 29: 896–904. DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x>

18. Kleine-Tebbe J., Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical consideration for use in clinical routine – Part 18 of the Series Molecular Allergy. *Allergo J. Int.* 2015; 24: 185–97. DOI: <http://doi.org/10.1007/s40629-015-0067-z>

19. Allergome. The platform for allergen knowledge. URL: <http://www.allergome.org/index.php> (date of access June 23, 2020)

20. Saltabaeva U., Garib V., Morenko M., et al. Greater real-life diagnostic efficacy of allergen molecular-based diagnosis for prescription of immunotherapy in area with multiple pollen exposure. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2017; 173 (2): 93–8. DOI: <http://doi.org/10.1159/000477442>

21. Khaitov R.M., Il'ina N.I. Allergy and immunology. National leadership. GEOTAR-Media, 2014: 656 p. (in Russian)

22. Mohapatra S.S., Lockey R.F., Polo F. Weed pollen allergens. *Clin. Allergy Immunol.* 2004; 18: 207–222. PMID: 18828502

23. Holm J., Baerentzen G., Gajhede M., Ipsen H., Larsen J.N., Lowenstein H., Wissenbach M., Spangfort M.D. Molecular basis of allergic cross-reactivity between group 1 major allergens from birch and apple. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 2001; 756 (1–2): 307–13. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0378-4347\(01\)00089-5](http://doi.org/10.1016/s0378-4347(01)00089-5)

24. ThermoFisher Scientific ImmunoCAP Whole Allergen. URL: <https://www.thermofisher.com/diagnostic-education/lab/wo/en/our-science/immunocap-assays/whole-allergens.html> (date of access June 18, 2020)

25. Kleine-Tebbe J., Jappe U. Molecular allergy diagnostic tests: development and relevance in clinical practice. *Allergol. Select.* 2017; 1 (2): 169–89. DOI: <http://doi.org/10.5414/ALX01617E>

26. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberge V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy.* 2011; 66: 775–83. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x>

27. Casset A., Mari A., Purohit A. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (3): 253–62. DOI: <http://doi.org/10.1159/000337654>

28. Geroldinger-Simic M., Zelniker T., Aberer W., Ebner C., Egger C., Greiderer A. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 616–22. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.027>

29. European Pharmacopeia online. URL: <https://pheur.edqm.eu/home> (date of access June 30, 2020)

30. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (date of access July 3, 2020) (in Russian)

31. Nevskaya L.V., Zhdanova M.Yu. Requirements for the quality of allergens in the Russian Federation. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2019; 16 (1, ch 2): 105–7. (in Russian)

32. Indoor Biotechnologies. URL: <https://inbio.com/> (date of access June 30, 2020)

Сведения об авторах

Невская Лариса Валерьевна – к.б.н., главный эксперт лаборатории иммунологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: Nevskaya@expmed.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5371-8532>

Капитанова Вера Константиновна – эксперт 1-й категории лаборатории иммунологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: Kapitanova@expmed.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8422-3452>

Петрова Надежда Эдуардовна – к.б.н., ведущий эксперт лаборатории иммунологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: petrovaNE@expmed.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7333-1076>

Authors' information

Larisa V. Nevskaya – PhD, Chief Expert of the Laboratory of Immunology of SCEEMP, MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: Nevskaya@expmed.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5371-8532>

Vera K. Kapitanova – 1st Professional Category Expert of the Laboratory of Immunology of SCEEMP, MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: Kapitanova@expmed.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8422-3452>

Nadezhda E. Petrova – PhD, Leading Expert of the Laboratory of Immunology of SCEEMP, MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: petrovaNE@expmed.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7333-1076>