

защищенности обесценивает полученные при их помощи данные об уровне антител. В настоящее время РА остается единственным показательным инструментом исследования противокклюшных антител при использовании цельноклеточных вакцин.

Результаты работы заставляют помимо всего прочего обратить внимание на снижение титров агглютининов у детей дошкольного возраста и увеличение концентрации антител к КТ в группах школьников. Эти данные свидетельствуют об угасании противокклюшного иммунитета и подтверждают наличие скрытой циркуляции возбудителя среди школьников. В этой ситуации логичным выглядит принятие мер по снижению заболеваемости школьников, например введением в Национальный календарь прививок дополнительной дозы вакцины, на этот раз уже бесклеточной [1],

а также усиление контроля за состоянием противокклюшного иммунитета у детей дошкольного возраста (6–7 лет) и старших школьников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Коклюш – «недоуправляемая инфекция» // Вопросы современной педиатрии – № 2–2014. – С. 78–82.
2. Cortese, M. et al. A “New Age” in Pertussis Prevention: New Opportunities Through Adult Vaccination // American Journal of Preventive Medicine. – V. 32. – Is. 3. – 2007. – P. 177–185.
3. Курова Н.Н., Ценева Г.Я., Жебрун А.Б. Противокклюшный иммунитет у детей в городах Северо-Западного федерального округа с разной численностью населения // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – № 4. – 2013. – С. 33–37.
4. МУ 3.1.2943-11

ISSUES OF CONTROL OVER THE COMMUNITY IMMUNITY TO PERTUSSIS

Rayev M. B.^{1,2}, Khramtsov P. V.^{1,2}, Bochkova M. S.¹, Timganova V. P.¹

¹FSBSI Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS; ²FSBEI HPE Perm State National Research University, Perm, Russia

Age-specific immunostructure of anti-pertussis immunity was analyzed in the city of Perm in children up to 17 years (n=135) using agglutination test and IEA for antibodies to pertussis toxin (PT). Low IFA efficacy as a method for serological control of anti-pertussis immunity in immunization with whole cell vaccine was demonstrated. As a result of agglutination test children of preschool age demonstrated the decrease in immunity to pertussis. Elevation of antibody titers against pertussis toxin observed in elder pupils evidences for latent pathogen circulation in population.

ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ОПОСРЕДОВАННОЙ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ III ТИПА

Розенштейн А.З.¹, Розенштейн М.Ю.¹, Кондаков С.Э.², Черевко Н.А.³

¹Клиника ImmunoHeath, Нью-Йорк, США; ²МГУ, Москва, ³СибГМУ, Томск, Россия

Предложен новый методологический подход к обработке и интерпретации данных от многокомпонентного ELISA IgG. Показана корректная возможность определения критерия «норма-патология» на основе исследования вида функции распределения плотности вероятности «IgG иммунных откликов» в «IgG иммунном ответе». Показана возможность унифицированной диагностики специфической гиперчувствительности III типа у пациентов с различными уровнями «пищевой дезадаптации» и симптомов патологических реакций на пищевые антигены.

Ключевые слова: иммуноферментный анализ, иммуноглобулин G, иммунопатологические реакции III типа, пищевая дезадаптация.

В последние годы отмечается возросший научный и клинический интерес к IgE-независимой пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа. Актуализируется роль контроля иммунной системы в обеспечении толерантности на пищевые антигены и судьба иммунных комплексов в составе пищевого антигена со специфическими IgG1, IgG2, IgG3 антителами. Становится принципиальной проблема пересмотра особенностей патогенеза заболеваний, опосредованных иммунопатологическими реакциями III типа, с признанием участия иммунокомплексной пищевой антигенной нагрузки.

Целью настоящей работы является обоснование корректного подхода к решению проблемы диагностики IgE-независимой пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа, на основе строгого рассмотрения физической модели эксперимента с базовым тестом ELISA IgG [1,2].

Мы предполагаем, что изменение концентрации специфических IgG можно описывать как иммунный ответ организма при периодическом попадании антигена в организм или при постоянной антигенной нагрузке, изменяющейся во времени. Основным отличием ELISA IgG от аналогичных тестов, является принцип формирования тест системы с набором пищевых антигенов, который в тест-системе для ELISA IgG содержит представительную выборку пищевых антигенов размером N, полученную из генеральной совокупности антигенов размером N₀, характеризующей конкретную пищевую среду. Физически, тест ELISA IgG является априорно многокомпонентным тестом и представляет собой набор из N «элементарных» (ИФА) n тестов от N ($1 \leq n \leq N$) лунок тест-системы, где N – количество тестируемых антигенов, равное размеру представительной выборки. Корректный подход к обработке данных эксперимента основан на предположении, что реакция на каждый n-й антиген независима от другого и скорость выработки антител к каждому антигену постоянна и не отличается в пределах эксперимента. Результат теста, вследствие детерминированности набора тестируемых пищевых антигенов, состоящий из связанных между собой логикой формирования тест системы «(IgGi) n иммунных откликов» (n – индекс ан-

тигена, i – индекс специфического G антитела), должен рассматриваться как цельный персонализированный «(IgGi) n иммунный ответ». Результат представляет собой интегральную ответную реакцию иммунной системы человека, отождествляемую с результатом взаимодействия *in vitro* сыворотки крови с N различными антигенами. Каждый элементарный «(IgGi) n иммунный отклик», определяемый в эксперименте с ИФА через величину оптической плотности для n-й лунки тест системы, пропорционален не общей концентрации IgG, а концентрации специфических к n-му антигену-(АГ)n антител-(АТ)i в составе иммунных комплексов, образованных на базе прореагировавших пар «(АГ)n – «(АТ)i» [3]. Именно величина концентрации специфических антител (IgG) i в составе иммунных комплексов, а не величина концентрации общего IgG, является измеряемой величиной в диагностике иммунопатологических реакций III типа на основе ELISA IgG. При этом концентрация общих IgG в образце сыворотки крови конкретного пациента, может варьироваться в широком диапазоне величин [4].

Методология эксперимента с ELISA IgG базируется на априорном предположении о корреляции величины измеряемой концентрации специфических антител (IgG)i с уровнем гиперчувствительности III типа к тестируемому n-му антигену. На основании теории статистических методов обработки результатов экспериментов, предложена физически и математически корректная методология нахождения критерия «норма-патология» на основе исследования вида функции распределения плотности вероятности (ФРПВ) «(IgGi)n иммунных откликов» по шкале измерений [5].

Характерная структура ФРПВ «(IgGi)n иммунных откликов», полученная при тестировании представительной выборки пациентов с различными типами тест-систем, позволяет предположить, что иммунная система человека в подавляющем большинстве случаев относительно слабо реагирует на различие в физико-химических и «аллергенных» свойствах большинства пищевых антигенов из толерантной пищевой среды обитания. Этот, статистически достоверно регистрируемый эффект, проявляется в виде наличия сплошной части спектра ФРПВ «(IgGi)n иммунных откликов», сосредоточенной в области малых значений амплитуд иммунных реакций.

И только ряд пищевых антигенов вызывает строго персонифицированные аномальные реакции, проявляющиеся в виде дискретных аномальных откликов в спектре ФРПВ, расщепленных по всей шкале измерений.

Эта закономерность наблюдается для любых типов тест систем ELISA IgG с различным, методологически корректно составленным, статистически представительным набором пищевых антигенов. Определение критерия «норма-патология» и нахождение «продуктов-антагонистов» сводится при этом к выявлению совокупности антигенов, «образующих» ансамбль дискретных откликов ФРПВ, или аномальную область вариационного ряда «(IgGi) n иммунных откликов», которая всегда адекватно соответствует области с аномальными дискретами в ФРПВ [1,2].

Нахождение списка «продуктов-антагонистов» по результатам ELISA IgG, является необходимым, но недостаточным критерием построения корректной и эффективной «элиминационной диеты». Последующим и достаточным критерием является выявление персонифицированных «кластеров пищевой интолерантности» пациента, определяющих конкретный характер гиперчувствительности III типа. Анализ подобных «кластеров» дает возможность обосновать персонифицированную «элиминационную диету» и ввести режим «антигенного щажения» на период естественного катаболизма специфических IgG (до 3-4х месяцев). Профессионально подготовленный врач должен сопоставить результаты тестов, и в наблюдаемый период пациента вернуть в адаптивную пищевую среду.

Исследование динамики ФРПВ для пациентов с различными симптомами заболеваний, ассоциированных с иммунопатологическими реакциями III типа, показало, что спектр ФРПВ с минимальным количеством аномальных откликов характерен для пациентов с минимальным уровнем воспаления III типа. Сопоставление вида ФРПВ с анамнезами представительной выборки пациентов, позволило предположить существование статистически достоверной корреляции между степенью диссипации сплошного спектра в ФРПВ и степенью выраженности воспаления III типа у конкретного пациента к тестируемому набору пищевых антигенов. На основании исследования представительной выборки результатов тестирования ELISA IgG были сделаны следующие **выводы**:

1. вид ФРПВ «(IgGi)n иммунных откликов», или соответствующего ей ранжированного ряда вариантов «(IgGi)n иммунных откликов», уникален и персонифицирован для каждой иммунной системы конкретного человека;

2. содержит необходимую и достаточную информацию для физически и математически корректного определения критерия «норма-патология» и может играть роль специфического маркера степени выраженности гиперчувствительности III типа по IgG признаку;

3. исследование отдельных «(IgGi)n иммунных откликов» или их комбинаций вне «(IgGi)n иммунного ответа», внесение артефактных референтных значений, «зональных моделей», или искусственно вводимых уровней селекции для определения критерия «норма-патология», бессмысленно с физической точки зрения, некорректно с математической и может приводить к существенным ошибкам в определении персонифицированного набора «продуктов-антагонистов» и составлении эффективной «элиминационной диеты» по результатам ELISA IgG.

Таким образом, использование предложенной методологии в обосновании «элиминационной диеты», с клинической точки зрения, позволяет существенно снизить или элиминировать избыточную антигенную нагрузку на иммунную систему и сформировать щадящий персонифицированный режим, способствующий восстановлению иммунологического гомеостаза. Предлагаемая физическая модель эксперимента с многокомпонентным ELISA (IgGi)n» и методологический подход к обработке данных могут служить основой для унифицированной корректной диагностики гиперчувствительности III типа к пищевым антигенам вне зависимости от концентрации общих IgG в момент проведения измерений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Розенштейн М. Ю., Ихалайнен Е. С., Кондаков С. Э. и др. Вестник Моск. Ун-та, Сер 2, Химия 2011, Т 52, № 3, с 230-236.
2. Rozeshteyn A. Z., Rozenshteyn M. Y., Volkov A. V. «Method of Analysis, Detection and Correction of Food Intolerance in Humans», WO 2009/035529 A1.
3. Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М., Теория и практика иммуноферментного анализа. М, Высшая школа, 1991, 288 с.
4. Бельх Л. Н., Марчук Г. И. Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988. 192 с.
5. Бендат Д., Пирсол А. Прикладной анализ случайных данных. М.: «Мир», 1989, 540 с

DIAGNOSIS OF FOOD HYPERSENSITIVITY MEDIATED THROUGH TYPE III IMMUNOPATHOLOGICAL REACTIONS

¹Rosenstein A. Z., ¹Rosenstein M. Yu., ²Kondakov S. E., ³Cherevko N. A.

¹ImmunoHeath Clinic, New York, USA; ²Moscow State University, Moscow, ³SSMU, Tomsk, Russia

A new methodological approach to processing and interpretation of multicomponent ELISA IgG data is presented. The possibility of determining the correct criterion of "norm-pathology" based on a study of the form of the distribution function of the probability density of "IgG immune responses" in "IgG immune reaction" is demonstrated. The possibility of a unified diagnostics of a specific type III hypersensitivity in patients with different levels of "food disadaptation" and symptoms of pathological reactions to food antigens is shown.

ДИНАМИКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgG К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ, КАК ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ МАРКЕР СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Розенштейн М. Ю.¹, Розенштейн А. З.¹, Кондаков С. Э.²,
Черевко Н. А.³

¹Клиника ImmunoHeath, Нью-Йорк, США; ²МГУ, Москва, ³СибГМУ, Томск, Россия

Выявлены статистически достоверные закономерности в динамике специфических «(IgG)п иммунных ответах» до и после «элиминационной диеты», позволяющие находить корреляции между характеристиками специфических «(IgG)п иммунных ответов» и клиническо-иммунологической эффективностью лечения «элиминационной диетой». Предложен новый подход в оценке иммунореабилитации и обосновании персонализированной «элиминационной диеты», как метода антигенной разгрузки в лечение ряда заболеваний, обусловленных иммунопатологическими реакциями III типа.

Ключевые слова: иммунопатологические реакции III типа, ELISA IgG, элиминационная диета, гиперчувствительность III типа.

По современным представлениям иммунопатологические реакции III типа (гиперчувствительность III типа) развиваются к антигенам недорасщепленных до мономеров пищевых белков, в случаях их активного транскитоza на фоне высокой проницаемости эпителиального барьера кишечника. Реакции III типа являются частью защитных реакций иммунной системы, поддерживающих элиминацию антигена любого происхождения в составе иммунных комплексов со специфическими антителами субклассов IgG. В ситуации, когда некое критическое количество пищевых антигенов попадает в кровь постоянно, концентрация образующихся циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов может достигать уровня, при котором физиологиче-

ские системы выведения не справляются с избыточной антигенной нагрузкой. В результате возникает хроническая рециркуляция средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов, которые фиксируются посредством специфических FcR к IgG на клетках тканей – мишеней и могут вызывать локальные воспалительные процессы, являющиеся потенциальной причиной возникновения ряда системных хронических иммунокомплексных заболеваний, связанных с поражением сосудов, суставов, паренхиматозных органов, тканей нервной системы, кожи.

Эффективным методом снятия избыточной антигенной пищевой нагрузки является обоснованная «элиминационная диета», построенная по результатам теста ELISA IgG [1]