



## АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ДЕРМАТОЛОГИЯ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85

### ИНТЕГРИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.В. Гурьянова

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Аллергические заболевания представляют серьезную проблему как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения у 30—40% населения обнаружено одно или несколько аллергических заболеваний. Согласно прогнозам, к 2050 году до 4 миллиардов человек в мире будут страдать астмой, аллергическим ринитом или атопическим дерматитом. Решение проблем, связанных со сложностью дифференциальной диагностики, ложноположительными и ложноотрицательными результатами клинических и лабораторных исследований, генетическими характеристиками пациентов и многими другими параметрами, возможно с интеграцией подходов биоинформатики и системной биомедицины, опирающихся, с одной стороны, на массивные базы данных экспериментальных исследований, а с другой — на передовые технологии генотипирования и выявления маркеров. В обзоре анализируются основные электронные ресурсы международных баз данных по аллергенам, с помощью которых можно определять основные характеристики аллергенов: молекулярную массу, эпитопы, кросс реактивность, географическую распространенность, наличие в пищевых продуктах. Рассматриваются различные подходы в систематизации данных, полученных при исследовании генома, транскриптома, микробиома, сравнении данных, полученных от здоровых доноров и больных аллергическими заболеваниями, перечислены генетические мутации, профили транскриптомов и микробиомов, обуславливающие тяжелое течение аллергических заболеваний, приведены способы изображения взаимосвязей с помощью построения сигнальных сетей (KEGG, sbvIMPROVER, Cytoscape): как на основе прямого влияния (KEGG, Cytoscape), так и на основе языка OpenBEL — open-access biological expression language- sbvIMPROVER, способного отображать сложные семантические связи между компонентами рассматриваемой системы.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, биоинформатика, системная биология, электронные базы данных

*Ответственный за переписку:*

С.В. Гурьянова, к.б.н., Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 1179973, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10. E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru); SPIN 6722-8695, ORCID 0000-0001-6186-2462

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) продолжает расти с каждым годом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у 30—40% населения обнаружено одно или несколько аллергических заболеваний. Сотни миллионов людей страдают аллергическим

ринитом и около 300 миллионов болеют астмой [1]. Серьезная проблема роста аллергических заболеваний наблюдается у детей во всем мире, особенно в развитых странах. За последние 20 лет распространенность астмы, например, выросла в США на 160% [2]. Дети и подростки составляют значительную часть пациентов, стра-

дающих аллергическими заболеваниями. По мере того, как они становятся старше, распространенность аллергии будет продолжать расти. Согласно прогнозам, к 2050 году до 4 миллиардов человек в мире будут страдать астмой, аллергическим ринитом или атопическим дерматитом [3]. Это связано, с одной стороны, с напряженной санитарно-эпидемиологической ситуацией, а с другой — с трудностью ранней диагностики и выбора соответствующей терапии.

В целях повышения эффективности и качества специализированного медицинского обслуживания разработаны нормативные документы для диагностики и лечения АЗ, основанные на принципах доказательной медицины. Такими документами являются «Белая книга», утвержденная международным сообществом по аллергии (WAO), а также Федеральные клинические рекомендации по клинической иммунологии и аллергическим заболеваниям, разработанные Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации включают алгоритмы действий врачей при диагностике и лечении, профилактике и реабилитации, позволяющие быстро принимать выверенные решения. Основой для их формирования являются издания, включенные в базы данных PubMed, Medline, данные из международных согласительных документов. «Белая книга» и «Федеральные клинические рекомендации» являются важным и необходимым инструментом в повседневной практике врача, они содержат разработку интегрированного алгоритма для диагностики и лечения, однако не решают многие проблемы: сложность дифференциального диагноза, ложноположительные и ложноотрицательные результаты клинических и лабораторных исследований [4], генетические характеристики пациентов [5], гендерные различия, географические особенности [6].

Для формирования документов, которые дают ответы на поставленные вопросы, необходим анализ большого набора данных: только

в базе данных PubMed имеется более 440 000 публикаций по аллергии, не считая значительной части исследований национальных профессиональных сообществ, в том числе российских. Не вызывает сомнений, что столь необходимые врачу руководства, как «Клинические рекомендации», должны регулярно обновляться, учитывать и представлять медицинскому сообществу рекомендации на основе новых научных данных для формирования адекватных стратегий диагностики и терапии аллергических заболеваний. С другой стороны, широко используются аппарат и технологии прецизионной медицины, такие как экспресс-анализ по широкому спектру параметров в практически реальном масштабе времени, выявление факторов риска генетической предрасположенности к различным заболеваниям, доступность высокотехнологичных методов определения маркеров патологических процессов на разных этапах заболевания с помощью микрочипов. В результате возникает необходимость в обработке еще больших объемов данных.

Решение подобной по сложности задачи возможно при консолидации усилий врачей, ученых разных направлений, а также на основе современных технологий, в частности, таких стремительно развивающихся направлений науки, как биоинформатика и системная биология.

### **БИОИНФОРМАТИКА. БАЗЫ ДАННЫХ ПО АЛЛЕРГИИ**

Ресурсы биоинформатики в аллергологии посвящены различным задачам: созданию и непрерывному обновлению аллергенов в базах данных, основным характеристикам аллергенов: молекулярный вес [7], структурные особенности, сезонность, наличие в пищевых продуктах [8], географическая распространенность [9]. Использование данных ресурсов позволяет клиницистам в диагностике и выборе специфической терапии, а исследователям — в целенаправленном выборе дизайна эксперимента. В таблице 1 представлены международные базы данных по аллергии.

**Международные базы данных по аллергии /  
International Databases of Allergens**

| №  | Адрес сайта /<br>Site   | Характеристика /<br>Features   |
|----|---|--|
| 1  | <a href="http://www.allergen.org">http://www.allergen.org</a>   | Официальный сайт номенклатуры аллергенов, регулярно обновляемый, посвящен номенклатуре новых аллергенов / Official web site for allergen nomenclature, recently updated and renewed, is devoted to assign the correct names to new allergens   |
| 2  | <a href="http://allergen.nihs.go.jp/ADFS/">http://allergen.nihs.go.jp/ADFS/</a>   | База данных с вычислительными инструментами, используется для определения аллергенности новых соединений / A database with computational tools to be used to define allergenicity of new compounds.  |
| 3  | <a href="http://www.allergome.org/">http://www.allergome.org/</a>   | Интегрированная платформа данных об аллергенах / An integrated platform collecting information and data for allergens  |
| 4  | <a href="http://www.allermatch.org/">http://www.allermatch.org/</a>   | База данных, где возможно сравнение аминокислотной последовательности целевого белка с аминокислотной последовательностью аллергенного белка / A webtool where you can compare the amino acid sequence of a protein of interest with sequences of allergenic proteins  |
| 5  | <a href="http://www.allergenonline.com/">http://www.allergenonline.com/</a>   | База данных аллергенов, сайт для вычислительных потребностей / Allergens dataset and a site for computational needs  |
| 6  | <a href="http://imgt.cines.fr/textes/IMGTeducation/IMGTlexique/A/AllergensBiochemicalData.html">http://imgt.cines.fr/textes/IMGTeducation/IMGTlexique/A/AllergensBiochemicalData.html</a> | Интегрированная платформа баз данных, в том числе аллергенов / An allergen database integrated in a large data system  |
| 7  | <a href="http://www.iedb.org/">http://www.iedb.org/</a>   | База данных эпитопов аллергенов / A recently released database dedicated to allergenic epitopes  |
| 8  | <a href="http://research.bmh.manchester.ac.uk/informAll">http://research.bmh.manchester.ac.uk/informAll</a>   | Европейская база данных пищевых аллергенов / A European Union project for a database dedicated to food allergens   |
| 9  | <a href="http://fermi.utmb.edu/SDAP/sdap_src.html">http://fermi.utmb.edu/SDAP/sdap_src.html</a>   | Одна из самых полных баз данных аллергенов, имеющая несколько мощных вычислительных инструментов для сравнения последовательностей и оценки аллергенности / One of the most comprehensive allergen database having several powerful computational tools for sequence comparison and allergenicity evaluation |
| 10 | <a href="http://www.bii.a-star.edu.sg/">http://www.bii.a-star.edu.sg/</a>   | Интегрированная база данных / A web-based resource for computational needs   |

Важным фактором риска для увеличения числа аллергических заболеваний является распространенность аллергенов [10]. Люди подвергаются воздействию до 8500 видов соединений, и приблизительно 2800 из них, включая компоненты косметических и гигиенических средств, являются контактными аллергенами [11]. Таким образом, существует большое количество потенциальных аллергенов, но только некоторые из этих контактных аллергенов вызывают аллергические реакции в клинических испытаниях. С другой стороны, у лиц, предрасположенных к аллергическим реакциям, разные аллергены вызывают сходные проявления. Основным направлением в понимании того, почему пациенты реагируют на несколько, казалось бы, разных раздражителей,

является выделение, секвенирование и структурный анализ белков, которые вызывают IgE-ответ [11]. Наиболее значительным является то, что аллергенные белки из совершенно разных источников могут иметь почти идентичные аминокислотные последовательности эпитопов, и что это сходство может объяснять клинически наблюдаемую перекрестную реактивность [12]. Возрастающее количество информации о последовательности, структуре и IgE-эпитопах аллергенов теперь доступно в перечисленных в таблице 1 базах данных, а мощные инструменты поиска биоинформатики позволяют исследователю получать доступ к соответствующей информации.

Современные инструменты биоинформатики направлены как на идентификацию распро-

страненных белков, которые могут быть в основе множественных синдромов аллергии, так и на количественное определение характеристик, которые различают аллергенные структуры от неаллергенных [13]. Поисковые и программные средства для этой цели были разработаны и внедрены, в частности, в Структурную базу данных аллергенных белков (SDAP) [14]. SDAP содержит информацию о более чем 800 аллергенах и обширные библиографические ссылки на другие общедоступные базы данных. Открытый доступ к SDAP помогает клиницистам осуществлять поиск структурных и функциональных отношений между известными аллергенами и выявлять потенциальные перекрестно реагирующие антигены. Данный ресурс биоинформатики может использоваться как для группировки аллергенов, так и для выявления общих аминокислотных последовательностей из различных белков, которые могут объяснять закономерности связывания IgE и перекрестной реактивности [15]. Полученные данные могут быть использованы для определения причинных аллергенов и способов лечения больных аллергией.

### **РЕСУРСЫ СИСТЕМНОЙ БИОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Внедрение данных экспериментальных исследований в формирование общей концепции функционирования живых систем на молекулярном клеточном уровне, на уровне тканей и органов осуществляет системная биология.

Сотрудничество между врачами, биологами, программистами, физиками и математиками открывает новые горизонты в понимании основных механизмов патогенеза заболеваний для разработки новых инструментов в диагностике и терапии, создания платформы персонализированной медицины.

Это направление науки получило название «системная биомедицина». Современные публи-

кации, включаемые в базы данных Scopus и PubMed, все активнее используют подходы системной биомедицины как наиболее перспективные.

Системная биомедицина опирается на:

— понимание патологии как многофакторного процесса, требующего анализа большого массива данных биомедицинских исследований на уровне генома, транскриптома, посттрансляционных модификаций, эпигенетических модификаций и влияния внешних факторов;

— базы данных универсальных наименований, биологических процессов, генетических мутаций, протеомов, молекулярных взаимодействий, биохимических процессов, химических реакций, критерии, задачи, способы изображения и кодирования причинно-следственных взаимоотношений биологически активных соединений;

— знакомство и освоение способов отображения результатов экспериментальных исследований в формализованные сети взаимовлияний биологически активных молекул, их комплексов и процессов, анализ сетей в контексте поставленной задачи (определение биомаркеров, чекпойнтов патологий, диагностика, выбор лекарственных средств).

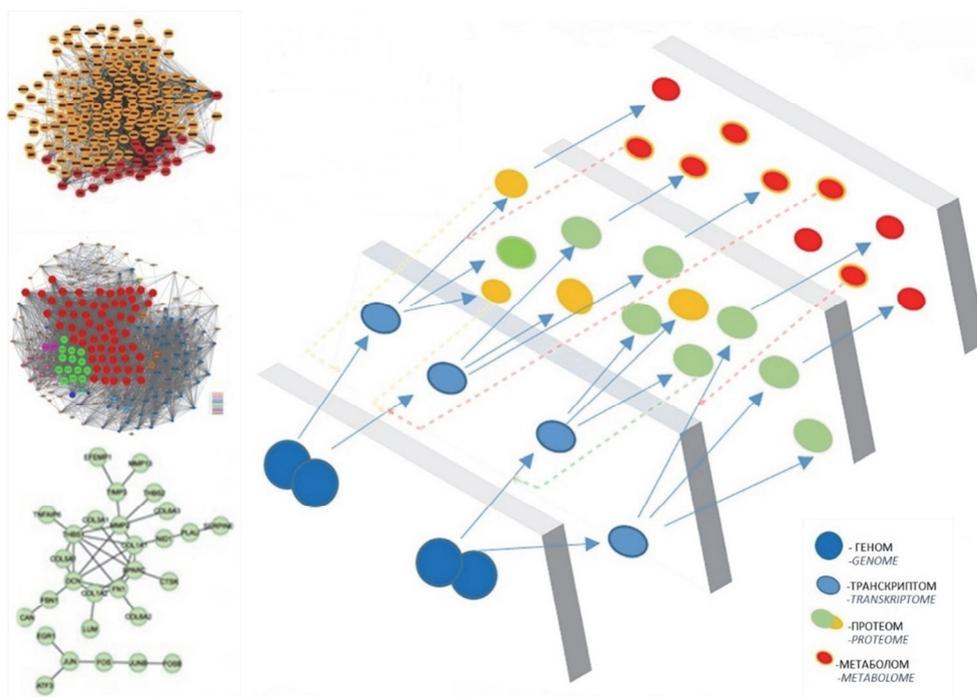
Системная биомедицина является платформой для предиктивной и персонализированной медицины, в том числе аллергических заболеваний [16].

При аллергических заболеваниях патофизиологические процессы затрагивают как тканеспецифические клетки, так и иммунокомпетентные. Иммунокомпетентные клетки в сравнении с тканеспецифическими имеют гораздо более высокую степень сложности, гетерогенности, пластичности, способности к кооперативным взаимодействиям и формированию иммунологической памяти. Учитывая многообразие причин возникновения аллергических заболеваний, подход системной биологии является привлекательным, поскольку он может моделировать бес-

численные связи и взаимозависимости между генетической предрасположенностью, влиянием окружающей среды, регуляторными посредниками и молекулярными последствиями, которые в конечном итоге приводят к различным проявлениям заболеваний и индивидуальным ответам на стандартную терапию [17]. В связи с этим систематизация знаний о патологических процессах при аллергических заболеваниях может осу-

ществляться построением сетей с использованием следующих методологических подходов:

- сравнение геномов, транскриптомов, протеомов, метаболомов (рис. 1) и др. здоровых людей и страдающих различными заболеваниями;
- построение сетей микробиомов для каждого заболевания;
- построение сетей, объединяющих все вышеуказанные факторы, с акцентом на биологические процессы и конкретную нозологию.



**Рис. 1.** Примеры построения сетей транскриптомов, протеомов, метаболомов /  
**Fig. 1.** Examples of the transcriptomes', proteomes', metabolomes' networks

### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОМОВ, ТРАНСКРИПТОМОВ, МИКРОБИОМОВ

После завершения программы расшифровки генома человека и разработки широкодоступной технологии определения однонуклетидных полиморфизмов (SNP) стало возможным идентифицировать генетические локусы, связанные с повышенным риском возникновения аллергических заболеваний и астмы. Результаты широкомасштабных геномных исследований доступны на сайте [www.genome.gov](http://www.genome.gov). Было обнаружено, что мутации в локусе 17q21 связаны с астмой [18],

причем эти данные были подтверждены различными исследовательскими коллективами [19—21]. Расположенные в локусе 17q21 гены *ORMDL3*, *GSDMB*, *ZPBP2*, и *IKZF3* влияют на фолдинг белков, ответственных за поддержание уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , и являются эндогенными индукторами воспаления [22]. Выявлены генные мутации, ответственные за тяжелое течение атопического дерматита, в гене *FLG*, кодирующем эпидермальный структурный белок филагрин, обеспечивающий барьерные функции кожи, поддержание оптимального pH и сохране-

ние влаги [23]. Данная аномалия встречается у европейцев и азиатов, в то время как у африканцев она не обнаружена [24]. Широкомасштабные геномные исследования на европеоидной расе показали, что ассоциированный с атопическим дерматитом ген *C11orf30* [25] также ассоциируется с чувствительностью к пыльцевым аллергенам [26] и аллергическим ринитом [27]. Крупные когортные исследования выявили 10 локусов, связанных с сенсбилизацией к пищевым и пыльцевым аллергенам, разбросанных по всему геному, причем 6 из них (*STAT6*, *IL1RL1*, *BCL6*, *IL2*, *HLA-DQB1* и *HLA-B-MICA*) играют важные функции в регуляции иммунной системы [28].

Количественная и качественная характеристика транскриптов РНК по всему геному называется транскриптомикой. Образец, относящийся к заболеванию, отбирается, затем для систематического профилирования транскриптов ткани РНК используются олигонуклеотидные микрочипы или технологии секвенирования РНК (РНК-seq). Транскриптомика предлагает дополнительный подход к широкомасштабному геномному секвенированию, поскольку РНК отражает более динамичные процессы, которые происходят в данной ткани и лежат в основе патофизиологии.

Сравнение профилей РНК секвенирования тканей верхних дыхательных путей у пациентов, страдающих атопической бронхиальной астмой, и здоровых доноров продемонстрировало 46 дифференциально экспрессированных генов, включая *SLC26A4*, *POSTN* и *BCL2* [29]. Различия в уровне экспрессии 8 генов также наблюдались при исследовании РНК из гладкой мускулатуры астматиков в сравнении со здоровыми пациентами [29]. Профили последовательностей РНК из эпителиальных клеток носовой полости от 10 пациентов с астмой в сравнении с 10 здоровыми донорами показали повышенный уровень экспрессии гена *IL13* [30]. Профилирование транскриптома при астме, выполненное на циркулирующих *CD19* + В-лимфоцитах периферической крови у пациентов с астмой, страдающих аллер-

гией на домашнюю пыль, показало повышенную экспрессию *IL4R* на их поверхности по сравнению с контролем, что свидетельствует о влиянии нарушений регуляции транскрипции В-клеточных рецепторов у больных аллергической астмой [31]. Исследование профилей последовательностей РНК биоптатов кожи педиатрических пациентов с атопическим дерматитом в сравнении с образцами здоровых подростков выявило, что 2430 генов дифференцированно экспрессированы (ошибка,  $P < 0,05$ ); из них 211 были значительно повышены, а 490 — повышены более, чем в 2 раза. При этом экспрессия генов, ответственных за межклеточную кооперацию, была повышена, а экспрессия генов, ответственных за липидные метаболические процессы, была снижена [21].

Микробиом — совокупность микроорганизмов, в том числе бактерий, грибов, вирусов и бактериофагов, населяющих организм человека, имеет исключительное значение для его здоровья, начиная с момента зачатия. Для успешной диагностики, прогнозирования результатов лечения и выявления новых терапевтических средств микробиомы и микробные метаболические биомаркеры включаются в исследования системной биологии. В клинических исследованиях или, точнее, в подходах системной медицины используются данные когортных исследований, адаптированные к индивидуальным характеристикам персонального микробиома с целью выбора оптимального способа терапии пациента [32]. Показано влияние комменсальной микрофлоры на тяжесть течения атопических заболеваний [33, 34], продемонстрировано, что уменьшение разнообразия микробиоты кишечника в младенчестве связано с повышенным риском развития аллергических заболеваний в школьном возрасте [36]. Большинство сетей экологического взаимодействия организма хозяина и комменсальной микрофлоры, построенных до настоящего времени, включали только бактерии. Взаимосвязь грибковых сообществ (микобиомов) и бактериальных проанализирована на базе платформы



Интерлейкин 4 упоминается в 17 сетях ресурса sbvIMPROVER: сигнальные пути В-клеток, Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток и др., из которых можно получить информацию обо всем многообразии взаимовлияний данного цитокина. Единственным недостатком данного ресурса является ограничение, связанное с тематикой образованных сетей: он ориентирован на клеточные процессы и типы клеток, участвующих в формировании хронической обструктивной болезни легких. Многие из взаимосвязей, безусловно, могут быть перенесены в любые другие сети, посвященные, например, аллергическому риниту или другому аллергическому заболеванию.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение подходов системной биологии необходимо для совершенствования возможности идентификации потенциально ориентированных аллергенов, индивидуальных генетически характеристик, адаптацию их к воздействию внешних факторов, воплощения в эффективную диагностику и персонализированную терапию пациентов иммуноопосредованных и аллергических заболеваний.

Системная биология может быть определена в широком смысле как интеграция больших объемов биологических данных из разных источников для создания одной или нескольких всеобъемлющих моделей системы, позволяющей:

- 1) определять и визуализировать изменения в различных частях конкретной системы (например, данные об изменениях в генах, белках или метаболитах в ответ на различные факторы);
- 2) предсказание и визуализация взаимодействия между узлами системы;
- 3) создание математических моделей путей взаимодействия, из которых могут быть сделаны прогнозы.

Таким образом, данный подход в систематизации знаний об аллергических процессах, основанный на включении аппарата системной биологии и биоинформатики в методологию диаг-

ностических исследований, позволяет получить дополнительный инструмент в поиске новых лекарственных средств, в том числе для АСИТ, биомаркеров, а также для разработки интегрированных алгоритмов диагностики и лечения аллергических заболеваний в различных фазах на основе современных представлений и технологий.

Современные публикации, включаемые в базы данных Scopus и PubMed, всё активнее используют подходы системной биомедицины, как наиболее перспективные.

В связи с большим объемом исследований идет масштабное накопление фактического материала. Учитывая развитие современных технологий, в частности в обработке больших специализированных массивов данных, создании множественных подходов анализа этих массивов, создании инструментов, решающих задачу распознавания данных, — например, специализированный язык OpenBEL, подготавливают предпосылки для стремительного качественного перехода к персонализированной медицине, в том числе в диагностике и лечении аллергических заболеваний.

Генерация данных и их вычислительная обработка позволят медицине «стандартов» интегрироваться с точной персонализированной диагностикой для прецизионного лечения пациентов.

В дополнение к применению в качестве инструмента для понимания сигнальных путей, регулирующих естественные процессы системы, биологические сети могут использоваться для прогнозирования активных механизмов, управляющих патофизиологическими процессами.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469—478.
2. Ault A. Report blames global warming for rising asthma. *Lancet*. 2004;363(9420):1532.
3. Global Atlas of Allergy. EAACI, 2014. 383 p.
4. Kattan JD, Scott H. Sicherer. Optimizing the Diagnosis of Food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb; 35(1): 61—76.

5. Santos F, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2017 Sep; 47(9): 1115—1124.
6. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 6.
7. Fu Z, Lin J. An Overview of Bioinformatics Tools and Resources in Allergy. *Methods Mol Biol*. 2017;1592:223—245.
8. Mari A, Scala E, Palazzo P, et al. Bioinformatics applied to allergy: Allergen databases, from collecting sequence information to data integration. The Allergome platform as a model. *Cellular Immunology* 244 ; 2006: 97—100.
9. Werchan B, Werchan M, Mücke H, Gauger U, Simoleit A, Zuberbier T, Bergmann KC. Spatial distribution of allergenic pollen through a large metropolitan area. *Environ Monit Assess*. 2017 Apr;189(4):169.
10. Hernández-Cadena L, Zeldin DC, Barraza-Villarreal A, et al. Indoor determinants of dustborne allergens in Mexican homes. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Mar-Apr;36(2): 130—7.
11. Ailin Tao, EyalRaz. Allergy Bioinformatics. in: Ttranslational Bioinformatics. Springer 2015. Edit. Eyal Raz. p. 16.
12. Martínez-Cañavate Burgos A, Torres-Borrego J, Molina Terán AB. Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy prescription in children sensitized to both grass and olive pollen. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Jan 25.
13. Nakamura R, Nakamura R, Teshima R. Major revision of the allergen database for food safety (ADFS) and validation of the motif-based allergenicity prediction tool. (Japan). *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2009;(127):44—9.
14. Radauer C. Navigating through the Jungle of Allergens: Features and Applications of Allergen Databases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(1):1—11.
15. Negi SS, Braun W. Cross-React: a new structural bioinformatics method for predicting allergen cross-reactivity. *Bioinformatics*. 2017 Apr 1;33(7):1014—1020.
16. Bunyavanich S, Schadt E. Systems Biology of Asthma and Allergic Diseases: A Multiscale Approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan; 135(1): 31—42.
17. Mathias RA. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2014;795: 125—55/
18. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007 Jul 26; 448(7152):470—3.
19. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43:887—92.
20. Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, Wain LV, Blakey JD, Moffatt MF, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. *Thorax*. 2012;67:762—8. [PubMed]
21. Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souef P, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13. 5 as risk loci for asthma. *Lancet*. 2011; 378:1006—14.
22. Cantero-Recasens G, Fandos C, Rubio-Moscardo F, Valverde MA, Vicente R. The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress. *Hum Mol Genet*. 2010;19:111—21.
23. Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):82—91.
24. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Hoffstad O, Papadopoulos M, Rebbeck TR, et al. Exome sequencing of filaggrin and related genes in african-american children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2272—4.
25. Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, Evans DM, et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet*. 2013;45:907—11.
26. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2009;41:596—601.
27. Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, Evans DM, et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet*. 2013;45:907—11.
28. Bonnelykke K, Matheson MC, Pers TH, Granell R, Strachan DP, Alves AC, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet*. 2013;45:902—6.
29. Yick CY, Zwinderman AH, Kunst PW, et al. Transcriptome sequencing (RNA-Seq) of human endobronchial biopsies: asthma versus controls. *Eur Respir J*. 2013;42:662—70.
30. Poole A, Urbanek C, Eng C, Schageman J, et al. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133:670—8. e12.

31. Pascual M, Roa S, Garcia-Sanchez A, Sanz C, et al. Genome 698 wide expression profiling of B lymphocytes reveals IL4R increase in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct; 134(4):972—5.
32. PeñalverBernabé B, Cralle L, Gilbert JA. Systems biology of the human microbiome. *Curr Opin Biotechnol*. 2018 Feb 13;51:146—153.
33. Hormansperger G, Clavel T, Haller D. Gut matters: microbe-host interactions in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1452—9.
34. Gilstrap DL, Kraft M. Asthma and the host-microbe interaction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131:1449—50. e3.
35. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:646—52. e1-5.
36. Tipton L, Müller CL, Kurtz ZD, et al. Fungi stabilize connectivity in the lung and skin microbial ecosystems. *Microbiome*. 2018 Jan 15;6(1):12. doi: 10.1186/s40168-017-0393-0.
37. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The Microbiome in Allergic Disease: Current Understanding and Future Opportunities — 2017 PRACTALL Document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb 28.
38. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011 Jan;12(1):56—68.
39. Sieberts SK, Schadt EE. Moving toward a system genetics view of disease. *Mamm Genome*. 2007 Jul; 18(6—7): 389—401.
40. Kanehisa M., Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic acids research*. 2000. Vol. 28, no. 1. P. 27—30.
41. Guryanova S, Guryanova A. Sbv IMPROVER — Modern Approach to Systems Biology. *Methods Mol Biol*. 2017;1613:21—29.
42. Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization. *Bioinformatics*, 2011;27, 431—432.
43. Chen Y, Zhu J, Lum PY, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease. *Nature*. 2008 Mar 27;452(7186):429—35.
44. Fodor LE, Gézsi A, Ungvári L, et al. Investigation of the Possible Role of the Hippo/YAP1 Pathway in Asthma and Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 May; 9(3):247—256.
45. Slater T. Recent advances in modeling languages for pathway maps and computable biological networks. *Drug Discov Today*. 2014 Feb;19(2):193—8.
46. Pillich RT, Chen J, Rynkov V, Welker D, Pratt D. A Community Resource for Sharing and Publishing of Biological Networks. *Methods Mol Biol*. 2017;1558:271—301.
47. Boue S, Fields B, Hoeng J, et al. Enhancement of COPD biological networks using a web-based collaboration interface. F1000 RESEARCH 4, JANUARY 2015.
48. sbv IMPROVER project team and challenge best performers Namasivayam AA, Morales AF, Lacave AM, et al. Community-Reviewed Biological Network Models for Toxicology and Drug Discovery Applications. *Gene Regul Syst Bio*. 2016 Jul 12;10:51—66.

Поступила 12.01.2018  
Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85

## INTEGRATED APPROACHES IN DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ALLERGIC DISEASES

S.V. Guryanova

Institute of Bioorganic Chemistry. Academicians MM Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov  
of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**Abstract.** Allergic diseases are a serious problem in both developed and developing countries. Based on the World Health Organization data over 30—40% of the population have one or more allergic diseases. According to forecasts, by 2050, up to 4 billion people in the world will suffer from asthma, allergic rhinitis or atopic dermatitis. Solving problems related to the complexity of differential diagnosis, false positive and false negative results of clinical and laboratory studies, genetic characteristics of

patients and many others, can be realized by integrating approaches of bioinformatics and systems biomedicine based on massive databases of experimental studies on one side and, on the other — on advanced technologies of genotyping and detection of biomarkers. The review analyzes the main resources of international databases on allergens, which help to determine the main characteristics of allergens: molecular weight, epitopes, cross reactivity, geographical prevalence, availability allergens in food. Different approaches are considered in the systematization of data obtained in the study of the genome, transcriptome, microbiome, comparison of data obtained from healthy donors and patients with allergic diseases, genetic mutations, transcriptome and microbiome profiles that cause severe course of allergic diseases. Several ways of depicting relationships in the construction of signaling networks (KEGG, sbvIMPROVER, Cyto scape) are shown, both on the basis of direct influence (KEGG, Cytoscape) and on the basis of OpenBEL — the open-access biological expression language — sbvIMPROVER, capable of displaying complex semantic links between components of the system under consideration.

**Keywords:** allergic diseases, bioinformatics, systems biomedicine, databases

*Correspondence Author:*

Guryanova SV, Ph.D., MM Shemyakin — Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, 1179973, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 16/10. E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru); ORCID 0000-0001-6186-2462

Received 12.01.2018

Accepted 16.03.2018