

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНІ НАУКИ

ORIGINAL RESEARCH: CLINICAL SCIENCES

DOI

УДК: 616-056.3-07:57.088-07](477.83)

ОСОБЛИВОСТІ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПРОФІЛІВ ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЄЮ – МЕШКАНЦІВ МІСТА ЛЬВОВА І ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Світлана Зубченко

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, svitlana_zu@meta.ua*

Вступ. Знання та методи дослідження в галузі діагностики алергопатології постійно удосконалюються. Згідно з консенсусом WAO-ARIA-GALEN, молекулярна діагностика – сучасний метод, в основі якого є визначення сенсibilізації організму до різних виділених і очищених рекомбінантних і нативних білків. Знання молекулярного профілю пацієнта дає змогу підвищити точність діагностики і на цій підставі визначати етіологічні терапевтичні заходи, профілактичні рекомендації щодо способу життя та поліпшення його якості.

Мета нашої праці – проаналізувати особливості молекулярних профілів пацієнтів з алергією – мешканців міста Львова та Львівської області.

Матеріали та методи. Групу дослідження становили 100 пацієнтів з алергічною симптоматикою, 52,0% жінок і 48,0% чоловіків, віком $25,2 \pm 9,5$ років, 39,0% осіб – мешканців міста Львова і 51,0% осіб – мешканців сільської місцевості Львівської області. Виконували загальні клінічні й інструментальні дослідження. Специфічні алергологічні дослідження: шкірні прик-тести до аероалергенів (Immunotek, Іспанія), рівень загального сироваткового IgE, екстрактів алергенів і специфічних IgE до компонентів алергенів визначали за допомогою колориметричного ферментного аналізу (Macro Array Diagnostic) ALEX, Австрія.

Результати досліджень та обговорення. За результатами шкірних прик-тестів найвищий (56,0%) рівень сенсibilізації був до екстракту суміші трав, найнижчий (20,0%) до екстракту цвілевих грибків. У 52,0% пацієнтів виявлена полісенсibilізація, у 6,0% – моно, у 5,0% – результати ШПТ були негативними. Результати молекулярних досліджень: полісенсibilізація – у 77,0% осіб, моносенсibilізація – в 11,0%, а в 12,0% – ALEX негативний. Особливості моносенсibilізації – найчастіше (37,0%) виявлена до харчових алергенів м'яса й аероалергенів пилку трав (27,0%); до риби і домашніх тварин спостерігалась лише у мешканців міста. Гіпер-IgE-синдром виявлений у 45,0% осіб (від 138,2 МО/мл до 2315,7 МО/мл). Серед груп джерел алергенів найчастіше визначена сенсibilізація до пилку трав (49,0%), дерев (43,0%), домашніх тварин (38,0%), КДП (37,0%), а найменше – до алергенів молока (3,0%), тарганів (2,0%) та інших алергенів (1,0%). Розподіл груп білків за частотою виявлення такий: PR 10 (30,0%), NPC2 (28,0%), ліпокаліні (16,0%), полькальцині (15,0%) і профіліні (14,0%) випадків.

Висновки. Компонентне дослідження сенсibilізуючого профілю пацієнтів з алергією дає змогу вносити персоналізовані рекомендації у спосіб життя пацієнтів, призначати етіотропну алерген-імунотерапію з прогнозом її ефективності.

Ключові слова: Молекулярна діагностика, мажорний алерген, перехресна реактивність, сенсibilізуючий профіль, алергенні білки

FEATURES OF THE MOLECULAR PROFILE OF ALLERGIC PATIENTS – RESIDENTS OF LVIV AND LVIVSKYJ REGION

Svitlana Zubchenko

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,
svitlana_zu@meta.ua*

Introduction. Knowledge and investigation methods in the field of allergopathy diagnosis are constantly improving. According to the WAO-ARIA-GALEN consensus, molecular diagnostics is a modern method, which implies determination of body sensitization to different isolated and purified recombinant and native proteins. The knowledge of a patient's molecular profile enables to improve the accuracy of the diagnosis and, thus, determine etiological therapeutic measures and preventive recommendations for lifestyle and improvement of its quality.

The **aim** of our research was to analyze peculiarities of molecular profiles of allergic patients – residents of Lviv city and region.

Materials and methods. An investigation group included 100 patients with allergy symptoms, 52.0% of women and 48.0% of men aged 25.2 ± 9.5 years; 39.0% of individuals were residents of Lviv and 51.0% were residents of rural areas in Lviv region. General clinical and instrumental investigations were performed. Specific allergological examinations were performed – skin prick tests to aeroallergens (Immunotek, Spain), total serum IgE, extracts of allergens and specific IgE to allergen components, which were identified by means of colorimetric enzymatic assay (Macro Array Diagnostic) ALEX, Austria.

Test results and their discussion. Based on the results of skin prick-tests, the highest (56.0%) sensitization level was observed to an extract of herb mixture, and the lowest (20.0%) – to an extract of mould. Polysensitization was detected in 52.0% of patients, mono – in 6.0%, skin prick-test results were negative in 5.0% of patients. Results of molecular tests: polysensitization – in 77.0% of individuals, monosensitization – in 11.0%; ALEX was negative in 12%. Peculiarities of monosensitization: it was most frequent (37.0%) to meat allergens and aeroallergens of herb pollen (27.0%); only in urban residents: to fish and domestic animals. Hyper-IgE-syndrome was detected in 45.0% of individuals (from 138.2 IU/ml to 2315.7 IU/ml). Among groups of allergen sources, sensitization to herb pollen (49.0%), trees (43.0%), domestic animals (38.0%), house dust mites (37.0%) was common, while sensitization to milk allergens (3.0%), cockroaches (2.0%), and other allergens (1.0%) was the most common. Distribution of protein groups by the incidence of detection was the following: PR 10 (30.0%), NPC2 (28.0%), lipocalins (16.0%), polcalcins (15.0%), and profilins (14.0%).

Conclusions. Component examination of sensitization profile of allergic patients enables to suggest personal recommendations for patient lifestyle, administer etiotropic allergen immunotherapy with prognosis of its efficacy.

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.

Key words: Molecular diagnostics, major allergen, cross reactivity, sensitization profile, allergenic proteins

Вступ. Знання та методи дослідження в галузі діагностики алергопатології постійно удосконалюються. Сьогодні для практичних алергологів настав час їх узагальнити, щоб

підвищити точність діагностики і на цій підставі визначати етіологічні терапевтичні заходи, профілактичні рекомендації щодо способу життя пацієнтів з алергічними хворобами.

Згідно з консенсусом WAO-ARIA-GALEN, молекулярна (компонентна) діагностика – сучасний метод, в основі якого є визначення сенсibiliзації організму до різних виділених і очищених рекомбінантних (r) і нативних (n) білків [4]. Найважливіша особливість цього методу – можливість виявлення первинних видоспецифічних алергенів і маркерів перехресної реактивності чи паналергенів. За наявності у пацієнта сенсibiliзації лише до первинних видоспецифічних (мажорних) алергенів ефект від алерген-імунотерапії (АІТ) може досягати 85-90%. Натомість виявлення значних титрів sIgE до мінорних алергенів за відсутності сенсibiliзації до головного алергену свідчить про неефективність АІТ [6, 16].

Мета наших досліджень – проаналізувати особливості молекулярних профілів пацієнтів з алергією – мешканців міста Львова і Львівської області.

Матеріали та методи. У рандомізований спосіб обстежено 163 хворих, які звернулись на консультативний прийом у Львівський регіональний медичний центр клінічної імунології та алергології впродовж 2017-2018 років із попередньою стратифікацією за наявністю алергічної симптоматики. У групу для подальшого дослідження увійшло 100 хворих з відповідною симптоматикою, з них 52 (52,0%) жінок і 48 (48,0%) чоловіків, вік яких становив $25,2 \pm 9,5$ років. Серед пацієнтів було 39,0% осіб – мешканців міста Львова і 51,0% осіб – мешканців сільської місцевості Львівської області.

Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, інструментальні, цитологічні та специфічні алергологічні дослідження. Шкірні прик-тести (ШПТ) виконували екстрактами алергенів (Immunotek, Іспанія), формулювання й оцінку результатів проводили відповідно до європейських вимог [3]. Оцінку функції зовнішнього дихання виконували на підставі результатів спірометрії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина).

Рівень загального сироваткового IgE, екстрактів алергенів і специфічних IgE до компонентів алергенів (sIgE) визначали за допомогою колориметричного ферментного аналізу (Macro Array Diagnostic) ALEX, Австрія.

Дослідження проводилось відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України.

Результати досліджень аналізували з використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) із застосуванням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та обговорення

Згідно з першим етапом алергодіагностики – усім пацієнтам проведено ШПТ екстрактами суміші різних груп респіраторних алергенів. Зауважимо, що хворим зі шкірними проявами в анамнезі ШПТ проводили у фазі ремісії. За результатами ШПТ виявлено: у 56,0% хворих була сенсibiliзація – до екстракту суміші трав, у 47,0% – до алергенів весняних дерев, у 43,0% – до алергенів домашніх тварин (кіт, собака), у 43,0% – до алергенів кліщів домашньої пилу (КДП), у 32,0% – суміші бур'янів, у 20,0% – цвілевих грибків (*A. Alternata*). У 52,0% пацієнтів виявлено полісенсibiliзацію, у 6,0% – моно, у 5,0% – результати ШПТ були негативними.

Пацієнтам зі скаргами на кашель і періодичну задишку проведено оцінку функції зовнішнього дихання – відхилень у показниках спірометричних досліджень не виявлено.

Наступний етап нашої роботи – проведення молекулярних досліджень за допомогою мультиплексного методу виявлення сенсibiliзації до 160 екстрактів алергенів, 122 алергенних молекул і рівня загального IgE (ALEX).

Як засвідчили результати досліджень, полісенсibiliзація виявлена у 77,0% осіб, моносенсibiliзація – в 11,0% хворих, а в 12,0% – жодної сенсibiliзації (до наявних в ALEXі екстрактів і компонентів) не виявлено (рис. 1). Загалом серед моносенсибилізованих осіб найчастіше (37,0%) виявлена сенсibiliзація харчовими алергенами м'яса (кролика) й аероалергенами пилку трав (27,0%), решту – порівну по 9,0% становили алергени домашніх тварин, риби, КДП і цвілевих грибків.

Дослідження загального сироваткового IgE виявили, що в більшій половини (55,0%) хворих цей показник був у межах норми (IgE < 100 МО/мл). У 45,0% осіб з алергопатологією збільшені рівні загального IgE коливались у межах від 138,2 МО/мл до 2315,7 МО/мл. У 4 (33,3%) пацієнтів з негативним ALEX-дослідженням значення загального IgE було також більше від норми. Цей факт можна пояснити тим, що збільшення загального сироваткового IgE буває також при паразитарній інвазії, аутоімунних, онкологічних, імунодефіцитних процесах тощо. У багатьох випадках клінічна симптоматика зазначених патологічних станів подібна до алергічної. Відтак ці пацієнти увійшли до групи тих, які потребують диференційних анамнестичних, клінічних обстежень і, відповідно, додаткових лабораторно-інструментальних досліджень.

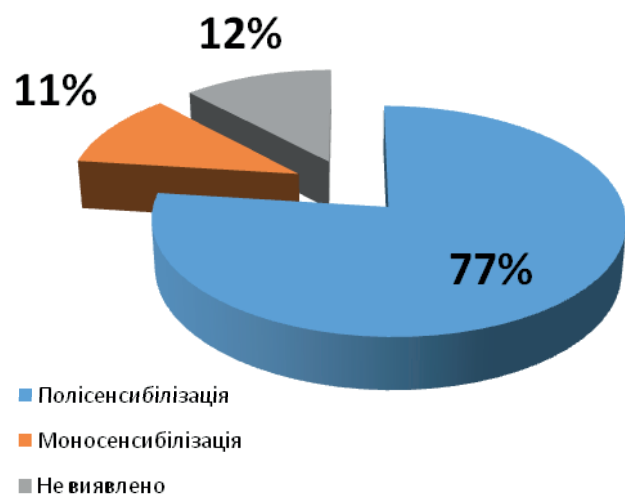


Рис. 1. Результати дослідження ALEX

Провівши аналіз груп джерел алергенів, ми виявили, що найчастіше серед пацієнтів групи дослідження спостерігалась сенсібілізація до аероалергенів: пилку трав (49,0%), дерев (43,0%), домашніх тварин (38,0%), КДП (37,0%), а найменше – до алергенів молока (3,0%), тарганів (2,0%) та інших алергенів (1,0%) (рис. 2).

Щодо груп білків, то розподіл, як і варто було очікувати, виявився таким: найчастіше була сенсібілізація до родини патогенез-асоційованих білків 10 (англ. *pathogenesis-related proteins*, PR-10) – 30,0% випадків, NPC2 білків (англ. *Niemann-Picktype C2*

proteins – members of the MD-2-related lipid recognition family) – 28,0%, а також – ліпокалінів – 16,0%, **полькальцинів (або кальцій 2⁺-зв'язуючих білків) – 15,0% і профілінів – 14,0% випадків** (рис. 3).

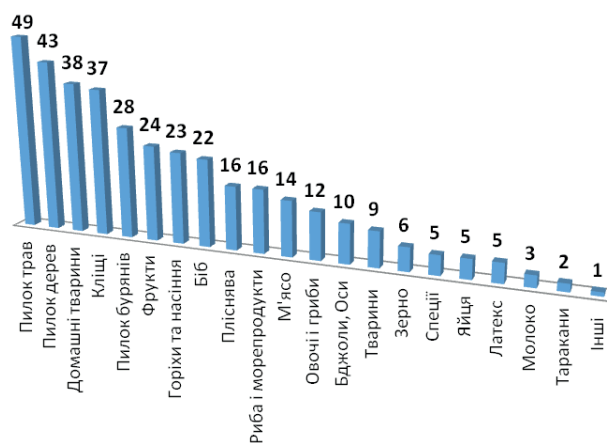


Рис. 2. Розподіл за частотою виявлення груп джерел алергенів

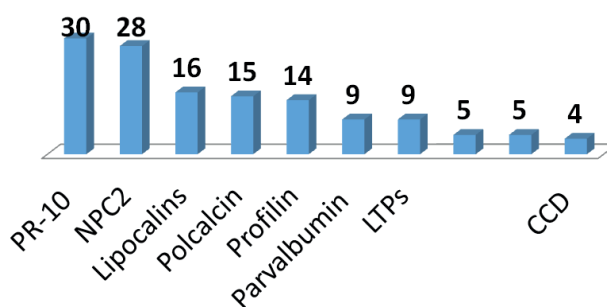


Рис. 3. Розподіл за частотою виявлення груп алергенних білків

Наступним етапом нашої роботи було проведення детального порівняльного аналізу за групами компонентів алергенів і їх розподілом залежно від місця проживання сенсібілізованої особи.

Результати досліджень виявились такими.

Нами встановлено, що частота поширення головних алергенів пилків трав становила 48,1%. Розподіл між поширеністю компонентів алергенів був таким: мажорні компоненти тимофіївки лучної та пажитниці багаторічної – β-експансини (rPlh p 1 – 37,0%; nLol p 1 – 37,0%), експансини – rPlh p 2 (14,0%), білки 5 і 6 груп трав (rPlh p 5.0101 – 25,0%; rPlh p 6 – 6,0% випадків).

У меншій кількості виявлено мінорні алергени трав, відповідальні за перехресні реакції між пилками – профіліни rPlh p 12 – 6,0% і полькальцини – rPlh p 7 – 4,0% випадків. Відомо, що полькальцини – маркери полісенсibilізації, однак не володіють перехресною реактивністю з харчовими алергенами [6, 17].

Серед компонентів дерев найчастіше виявлена сенсibilізація до головних (мажорних) алергенів берези rBet v 1 (29,0%), вільхи rAln g 1 (23,0%) і ліщини rCor a 1.0103 (10,0%). Ці компоненти належать до родини термолабільних білків PR-10, а відтак, між ними існують перехресно-реактивні реакції [2, 12]. Також ці білки можуть мати перехресну активність з подібними білками низки фруктів, овочів, горіхів, сої і є відповідальними за «pollen-food syndrome» [14]. Саме цим фактом і пояснюється наявність оральних алергічних реакцій (OAS) у 10,0% наших пацієнтів при споживанні перелічених харчових продуктів у сирому вигляді. Були також виявлені мінорні алергени дерев – профіліни rBet v 2, однак з меншою (7,0%) частотою, які відповідальні за перехресні реакції, в тім числі з алергенами латексу Nev b 8 [15]. У 6,0% пацієнтів виявлена також сенсibilізація до мажорних компонентів ясеня (rFra e 1), які належить до nOle e 1 – подібних білків і можуть мати перехресні реакції до подібних білків, у тім числі – оливкових дерев.

Компоненти домашніх тварин виявлені у 37,6% осіб. Мажорні компоненти домашніх тварин були представлені секретоглобуліном кота rFel d 1 – 33,0%, ліпокаліном кота rFel d 4 – 3,0% і ліпокаліном собаки rCan f 1 – 6,0% [18, 19]. Цікаво, що алерген rFel d 1 проявлявся лише у моносенсibilізованих осіб, що збігалось з результатами дослідження екстрактів алергенів кота за ШПТ. Мінорні алергени домашніх тварин, які відповідальні за перехресні реакції між різними групами тварин (коні, коти, миші), були менше поширені, а саме – ліпокалін rCan f 2 – 6,0% і альбумін nCan f 3 – 3,0% випадків [13, 20].

Сенсibilізація до КДП була у 34,0% осіб. Поширені мажорні алергени з групи NCP2 білків – секретів репродуктивного каналу кліщів – rDer p 2 – 29,0%, rDer f 2 – 20,0%

випадків і фекальних цистеїнових протеаз rDer p 1 – 26,0%, rDer f 1 – 26,0% випадків [5]. Мажорний компонент з високими алергенними властивостями rDer p 23 виявлений у 22,0% осіб, серед яких у 4-х осіб у вигляді моносенсibilізації. У жодного з обстежених осіб не визначено мінорного алергену rDer p 10, що відповідальний за перехресні реакції з морськими продуктами, тарганами та нематодами [1, 21].

Щодо алергенів пилку бур'янів, то вони виявлялися у 28,1% досліджених осіб. Найпоширенішими сенсibilізуючими молекулами були головні алергени полину – дефензин rArt v 1 – 15,0%, амброзії – пектат ліаза rAmb a 1 – 12,0% і мінорний компонент амброзії з групи дефензинів – rAmb a 4 – 5,0% [6]. Факт виявлення алергенів, у тім числі мажорних, до пилків амброзії вкотре розвіює міф про відсутність алергії до цієї рослини у мешканців західних регіонів України. За літературними даними, у зв'язку з сучасними екологічними проблемами, різко змінюється географія поширеності, початок і тривалість пилкування різних рослин, зокрема *Ambrosia trifida*.

Серед харчових алергенів поширеними були компоненти яблука – білки родини PR-10 – rMal d 1 – 10,0% випадків, а також білки родини nsLTP (англ. *non-specific lipid transfer proteins*) – rMal d 3 (яблука) – 8,0%, n/rPru p 3 (персика) – 7,0%, Act d 10 (ківи) – 4,0%, які відповідальні за системні алергічні реакції. Сенсibilізація до компонентів горіхів така – білки родини PR-10 – rCor a 1.0401 (фундук) – 18,0% і nAra h 8 – 11,0%, та білки 11S глобуліни nAra h 9 – 5,0%, nsLTP – nAra h 3 – 3,0%. Компоненти алергенів риби були більше поширеними серед мешканців міста (23,1%) проти сільських мешканців (11,5%) і представлені термостабільними β-парвальбумінами коропа Sur s 1 – 9,0% та атлантичної тріски Gad m 1 – 9,0%. Поширеною (у 13,75% випадків) виявлена сенсibilізація до м'яса кролика – Ogu meat – 13,0% та сироваткового альбуміну волового м'яса – nBos d 6 – 6,0% випадків [10]. Сенсibilізація до алергенів коров'ячого молока представлена термолабільними мажорними білками β-лактоглобуліном nBos d 5 – 3,0%, α-лактоглобуліном nBos d 4 – 1,0% і термостабільним білком казеїном

nBos d 8 – 1,0% випадків [8]. Сенсibilізація до курячих яєць представлена термостабільним компонентом – овомукоїдом nGal d 1 – 3,0% і термолабільним компонентом – овальбуміном nGal d 2 – у 3,0% випадків.

У 15,9% мешканців Львова й області виявлена сенсibilізація до цвілевих грибів. Найпоширенішим алергеном був грибок *Alternaria alternata*, а саме компонент з родини білків Alt a 1-Family – rAlt a 1 – 15,0% випадків [7, 22].

Сенсibilізація алергенами латексу виявлена в 11,0% осіб. Серед компонентів латексу був лише профілін nHes b 8 – 5,0%, який володіє перехресною реактивністю з харчовими та пилковими алергенами [15].

Щодо інсектних алергенів, то ми сенсibilізували 9,6% осіб. Головними алергенами виявились компоненти отрути бджоли медоносною з родини білків фосфоліпази A2 – r/Ap1 m 1 – 6,0%, родини *Icarapin Variant 2* – r/Ap1 m 10 – 6,0% і гіалуронідаза r/Ap1 m 2 у 3,0% випадків. Відомо, що головні алергени отрути бджоли медоносною відповідальні за ускладнені локальні та тяжкі системні реакції, в тім числі анафілаксію [9, 11].

Ми проаналізували результати отриманих ШПТ до екстрактів різних груп аероалергенів і компонентних досліджень до аналогічних алергенів. Порівняльний аналіз виявив, що розбіжність між позитивними ШПТ до екстрактів аероалергенів (сумішей трав, дерев, бур'янів, КДП, kota, собаки, цвілевих грибків) і результатами компонентних досліджень становила в середньому 5,7%. Це пояснюється наявністю в комерційних екстрак-

тах молекул з перехресною реактивністю, а також гіперчутливістю шкіри при іншій супутній патології (наявності паразитарної чи іншої грибкової інфекції, аутоімунних процесів тощо). Зауважимо також, що у пацієнтів з негативними компонентними дослідженнями ALEX, ШПТ були також негативні.

Отож, визначення індивідуального профілю сенсibilізації пацієнта має принципове клінічне значення у пацієнтів з полісенсibilізацією та в осіб з моносенсibilізацією для діагностики ймовірних перехресних реакцій, вибору правильної тактики лікування з прогнозом ефективності та припису персоналізованих рекомендацій щодо способу життя.

Висновки

- 1 У пацієнтів з алергопатологією (Львів, Львівська область) полісенсibilізація виявлена у 77,0%.
2. Серед 11,0% моносенсibilізованих осіб найчастіше виявлені алергени м'яса (кролика), пилку трав, домашніх тварин.
3. У 45% – виявлено гіпер IgE- синдром.
4. Найпоширеніші джерела алергенів – пилок трав, дерев, алергени домашніх тварин, кліщів домашнього пилу.
5. Найпоширеніші групи білків – PR 10, NPC 2, Lipocalin.
6. Компонентне дослідження сенсibilізуючого профілю пацієнтів з алергією дає змогу вносити персоналізовані рекомендації у спосіб життя пацієнтів, призначати етіотропну алерген-імунотерапію з прогнозом її ефективності.

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.

Література

1. Arlian L.G., Platts-Mills T.A. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin. Immunol* 2001; 107 (3): 406-413.
2. Asam C., Hofer H., Wolf M., Aglas L., Wallner M. Tree pollen allergens an update from a molecular perspective. *Allergy*. 2015;70(10): 1201-1211.
3. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C. Practical Guide To Skin Prick Tests In Allergy To Aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67(1): 18-24.
4. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., Marianne van Hage, Baena-Cagnani C., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ. J* 2013; 6:13.
5. Chen K.W., Blatt K. Der p1/Der p2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy. *J Allergy Clin. Immunol* 2012; 130 (2): 435-443.
6. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S., Nunes C., Annesi-Maesano I., Behrendt H. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007; 62(9): 976-990.

7. De Vouge M.W., Thaker A.J., Zhang L., Muradia G., Rode H., Vijay H.M. Molecular cloning of IgE-binding fragments of *Alternaria alternata* allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998; 116(4): 261-8
8. Fiocchi A., Terracciano L., Bouygue G.R., Veglia F., Sarratud T., Martelli A., Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 166-173.
9. Freeman T.M. Clinical practice. Hypersensitivity to Hymenoptera stings. *N Engl J Med.* 2004;351: 1978-84.
10. Fuentes A.V., Sanchez M.I., Perez M.A., Baeza M.L., de Barrio F.M.: Allergy to mammal's meat in adult life: immunologic and follow-up study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005; 15(3): 228-231.
11. Golden D.B., Kelly D., Hamilton P.G., Craig T.J. Vonom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 1371-5.
12. Ipsen H., Bøwadt H., Janniche H., Nüchel Petersen B., Munch E.P., Wihl J.A., Løwenstein H. Immunochemical Characterization of Reference Alder (*Alnus glutinosa*) and Hazel (*Corylus avellana*) Pollen Extracts and the Partial Immunochemical Identity between the Major Allergens of Alder, Birch and Hazel Pollens. *Allergy.* 1985; 40(7): 510-518.
13. Madhurantakam C., Nilsson B., Uchtenhagen H., Konradsen J., Saarne T., Høgbom E., Sandalova T., Gronlund H., Achour A.: Crystal structure of the dog lipocalin allergen Can f 2: implications for cross-reactivity to the cat allergen Fel d 4. *J Mol Biol.* 2010; 401: 68-83.
14. Niederberger V., Purohit A., Oster J.P., Spitzauer S., Valenta R., Pauli G. The allergen profile of ash (*Fraxinus excelsior*) pollen: cross-reactivity with allergens from various plant species. *Clinical and Experimental Allergy.* 2002; 32: 933-941.
15. Palomares O., Villalba M., Quiralte J., Polo F., Rodríguez R. 1,3-beta-glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clinical and Experimental Allergy.* 2005; 35(3): 345-51.
16. Panzner P., Vachová M., Vítovcová P., Brodská P., Vlas T. A Comprehensive Analysis of Middle-European Molecular Sensitization Profiles to Pollen Allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164: 74-82.
17. Pichler U., Hauser M., Wolf M. Pectate Lyase Pollen Allergens: Sensitization Profiles and Cross-reactivity Pattern. *PLoS One.* 2015; 10: 1-19.
18. Reininger R., Varga E.M., Zach M., Balic N., Lindemeier A.D., Swoboda I., Gronlund H., van Hage M., Rumpold H., Valenta R., Spitzauer S.: Detection of an allergen in dog dander that cross-reacts with the major cat allergen, Fel d 1. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 116-124.
19. Spitzauer S., Schweiger C., Anrather J., Ebner C., Scheiner O., Kraft D. Characterisation of dog allergens by means of immunoblotting. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 100: 60-7.
20. Zubchenko S.O., Yuryev S.D. Allergy to pets: differential approaches to selection of AIT prescription with due account of component studies *Quest J. Journal of Medical and Dental Science Reseach.* 2016; 4: 29-35.
21. Zubchenko S.O., Yuryev S.D. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of sensitization to house dust mites efficiency and forecasting allergen specific immunotherapy based on allergies component diagnostic. *Allergology and Clinical Immunology.* 2015; XXI: 153-160.
22. Weber R.W. *Alternaria alternata.* *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87(5): A-4.

Стаття надійшла ???

Після допрацювання 14.12.2018

Прийнята до друку 27.12.2018