

УДК 616.248–06:616–056.3–02:616.992.28–092(047.1)

**О.М. Рекалова, Л.В. Петренко**

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

# Роль фунгальної сенсibiliзації у патогенезі астми та алергічних захворювань

**Ключові слова:** фунгальна сенсibiliзація, бронхіальна астма, алергічні захворювання, фунгальні алергени, методи діагностування.

За останні 20 років одержані серйозні докази того, що мікроміцети можуть бути основними тригерами алергічних захворювань, зокрема бронхіальної астми (БА) [8, 9, 32, 39, 56], риносинуситів [1, 4, 26]. При цьому поширеність фунгальної сенсibiliзації становить 3–10% у загальній популяції Європи [50]. Грибкова алергія може проявлятися різними алергічними захворюваннями: астмою, ринітом, кон'юнктивітом, кропив'яркою, atopічним дерматитом [26, 98]. Найбільш переконливі докази участі пліснявих мікроміцетів зібрані для алергічного риніту та БА.

Значна частина патогенних грибів існує в навколишньому середовищі як сапрофіти [9]. Велика частина мікроміцетів є умовно патогенними або опортуністичними мікроорганізмами, які лише за особливих умов спричиняють захворювання.

Роль фунгальної алергії у людини зростає у зв'язку з потеплінням клімату і зростанням концентрації CO<sub>2</sub> в атмосфері, що призводить до збільшення вмісту в повітрі грибкових спор, розмір яких від 2–3 мкм (*Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*) до 160 мкм (*Helminthosporium*) і до 500 мкм (*Alternaria longissima*), в середньому – 2–10 мкм [51], і це визначає їх хорошу проникність у дрібні дихальні шляхи. Концентрація спор грибів в атмосферному повітрі поза приміщенням може перевищувати концентрацію пилку рослин в 100–1000 разів в залежності від вологості, температури і швидкості вітру, широти, пори року (осінь, зима), хоча сезонні коливання не так виражені, як для пилку рослин [59, 60].

Не виключено, що під впливом міських забруднювачів повітря змінені мікроміцети взаємодіють безпосередньо з пилком, що також може означати більшу ймовірність розвитку алергічних захворювань дихальних шляхів у сенсibiliзованих суб'єктів [23, 86].

Мікроскопічні спори грибів є важливими аероалергенами, пов'язаними з розвитком алергічних захворювань. Вони є третім найбільш поширеним алергеном після домашнього пилового кліща та трав'яного пилку при алергічній астмі у дітей [12]. Припускається, що ці гриби беруть участь у патогенезі астми, алергічного риніту, кон'юнктивіту та atopічного дерматиту.

Алергени містяться не лише в спорах, а й в інших грибкових фрагментах, ферментах, токсинах, компонентах клітинної стінки (в проростаючих спорах, кінчиках гіфів і міцелії) та філогенетично високо консервативних перехресно-реагуючих білках [30, 98].

До числа важливих аероалергенів можна віднести спори (конідії) наступних родів мікроміцетів: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Hormodendrum*, *Helminthosporium*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*, а також *Epicoccum*, *Fusarium*, *Stemphylium*, *Botrytis*, *Curvularia* та ін. Окрім перелічених вище грибів є повідомлення про причетність до розвитку алергічних захворювань та астми різних мікроміцетів, в тому числі *Curvularia*, *Bipolaris*, *Drechslera*, *Exserohilum* і *Aspergillus species*, а також грибкових інфекцій шкіри [44].

В 1984 р. був заснований та затверджений Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Міжнародним союзом імунологічних товариств (World Health Organization, WHO; International Union of Immunological Societies, IUIS) Міжнародний комітет з номенклатури алергенів (The International Allergen Nomenclature Committee) за участю провідних експертів даної галузі, які на доказовій базі на підставі характеристик алергенів (структури, функції, молекулярної біології, біоінформатики) почали схвалювати, офіційно визнавати та систематизувати дані щодо алергенів [19, 71]. Ці дані з базою даних алергенів представлені на офіційному веб-сайті Комітету [<http://www.allergen.org/>].

© О. М. Рекалова, Л. В. Петренко, 2018

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31655/2307-3373-2018-4-37-45

На даний час в базі представлено 111 алергенів грибів (86 – *Fungi Ascomycota*, 23 – *Fungi Basidiomycota*, 2 – *Fungi Zygomycota*).

Деякі з виділених та охарактеризованих грибкових алергенів (у вигляді їх рекомбінантних форм) випробувані в клінічних дослідженнях і продемонстрували високу специфічність у діагностиці фунгальної алергії, наприклад, при алергічному бронхолегеневому аспергільозі [30, 38, 84, 88].

Розвиток молекулярної алергології дав змогу визначити основні алергени *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Coprinus comatus* і *Malassezia sympodialis* (Asp fl,39 Alt a1,40 Cop c1,41 і Mala s1,38 відповідно), які є видоспецифічними білками, що не виявлені в інших родів грибів [18]. З 13 алергенів *A. alternata* антиген Alt 1 визначений як головний, видоспецифічний, характерний для цього мікроміцету. З 14 алергенів *C. herbarum* переважаючим компонентом його сирого екстракту є антиген Cla h 8 (NADP-залежна манітол дегідрогеназа). Серед найбільш важливих 40 IgE-зв'язуючих компонентів *A. fumigatus* його алерген Asp fl1 вважається свого роду фактором вірулентності, що сприяє колонізації, а також зараженню тканин людини і рясно виділяється після проростання спор на ранніх фазах росту гриба [49, 83].

На сьогодні вважають добре задокументованими дослідження стосовно значення грибів родів *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* і *Malassezia* в розвитку або погіршенні перебігу алергічних захворювань [39, 56]. Зокрема, спори *A. alternata* вважають потужним джерелом аероалергенів навколишнього середовища, які можуть обтяжувати перебіг БА [40]. Визнано, що серед алергенних білків цього мікроміцету головний алерген Alt a 1 може бути маркером первинної сенсibilізації до *A. alternata*, а також пусковим фактором у розвитку полісенсibilізації до багатьох родинних і неспоріднених алергенів.

В Європі у хворих з алергією та астмою превалює сенсibilізація до *Alternaria* і *Cladosporium*, які можуть визначатися як всередині, так і поза приміщень [93]. *Alternaria* spp. та *Cladosporium* spp., джерелом яких є гниле листя, відносять до так званих зовнішніх грибів, з впливом яких пов'язують сезонні алергічні захворювання дихальних шляхів у дорослих, але особливо у дітей [13, 80].

Участь мікроміцетів, зокрема *A. alternata* в розвитку астмоїдної реакції, підтверджена експериментально на норвезьких щурах [43]. Сенсibilізація до *Alternaria* є частою причиною респіраторних захворювань в Іспанії, особливо в дитинстві, та важливим показником тяжкості алергічного захворювання, яке недостатньо контролюється [97].

*A. alternata* – головним чином, зовнішній грибок, спори якого поширюються в теплому сухому повітрі, і в помірному кліматі їх пікові значення визначаються влітку [58]. *Alternaria* також може бути знайдена у вологих, недостатньо вентильованих будинках, де його алергенні властивості створюють «синдром хворої будови». Алергенні екстракти

гіф та спор *Alternaria* досі використовують, але вони недостатньо стандартизовані. На сьогодні за допомогою методів молекулярної біології виділено 16 алергенів *A. alternata*, багато з яких – ферменти: Alt a 4 (дисульфідізомераза), Alt a 6 (енолаза), Alt a 8 (манітолдегідрогеназа), Alt a 10 (алкогольдегідрогеназа), Alt a 13 (глутатіон-S-трансфераза), Alt і MnSOD (Mn супероксиддисмутази). Інші мають структурні та регулюючі функції: Alt a 5 і Alt a 12 містять структуру великих рибосомних субодиниць та посередницький перекид, Alt a 3 є молекулярним шапероном, Alt 7 регулює транскрипцію, Alt a NTF2 полегшує проникнення білків до ядра, Alt a TCTP діє як цитокін. Функція чотирьох алергенних білків Alt a 1, Alt a 2, Alt a 9 і Alt 70 kDa залишається невідомою.

Німецькі дослідники виявили сенсibilізацію до *A. alternata* у приблизно 6% пацієнтів з астмою та встановили, що *A. alternata* є відповідальною за розвиток і стійкість неспецифічної гіперреактивності дихальних шляхів і в групі пацієнтів з тяжкою для лікування БА влітку, особливо серед дітей та підлітків [76, 80]. Зроблений висновок, що тривалі симптоми (після кінця червня) у пацієнтів з алергією на трави можуть бути обумовлені додатковою сенсibilізацією до спор *A. alternata* або пилку *Ambrosia*. Однак ізольована алергія на спори *Alternaria* є рідкістю, тому обмежує можливість її запобігання. Було показано, що серед пацієнтів з алергічним ринітом, чутливих до *Alternaria*, лише 2% є моносенсibilізованими [28].

З літературних джерел відомо, що у 10–60% випадків БА може бути пов'язана з мікогенною алергією [7, 57, 67, 93, 94]. Епідеміологічні дослідження в США і Європі показали, що тяжкі форми БА асоціюються у дорослих з підвищеною чутливістю до мікроміцетів (*A. alternata*, *C. herbarum*, *A. fumigatus*) [56]. Показано, що фунгальна сенсibilізація може сприяти розвитку алергічних станів від астми з фунгальною сенсibilізацією аж до формування тяжкої персистоючої астми у дорослих та алергічного бронхолегеневого аспергільозу/мікозу, для якого характерні еозинофілія крові, значне підвищення сироваткових рівнів загального та специфічного IgE, а також бронхоектази і колонізація дихальних шляхів пліснявими грибами.

Лазуткина Е.Л. и др. (2012) [3] показали, що мікогенна сенсibilізація у хворих на БА, які мешкають в Сибіру, Якутії і на Далекому Сході, характеризується переважно тяжким перебігом БА, високим рівнем IgE в крові та, в залежності від місця мешкання, може супроводжуватись полісенсibilізацією до пилкових або клішових алергенів.

Встановлено також, що тяжка персистоюча БА у дорослих часто асоційована з сенсibilізацією до *A. fumigatus*, що може проявлятися у вигляді тяжкої БА з фунгальною сенсibilізацією та алергічного бронхолегеневого аспергільозу [32, 56]. При цьому участь грибів *Aspergillus* в формуванні алергічного бронхолегеневого аспергільозу підтверджується позитивними результатами лікування протифунгальними засобами (з поліпшенням

функції легень, клінічних симптомів, зменшення частоти загострень) [64, 95].

Фунгальна сенсibiliзація визначається при різних формах БА і може супроводжуватися зростанням частоти загострень у дітей та дорослих, у тому числі й тяжких. Її вираженість може коливатися у широких межах, зокрема в залежності від регіону та кліматичної зони. Є дані, що з віком у дітей прояви фунгальної сенсibiliзації зменшуються, а в дорослих, навпаки, зростають, що не залежить від статі хворих, наявності сімейної атопії та групи крові, тоді як такої закономірності не встановлено для сенсibiliзації до алергенів пилку (до якого розвиваються імунні реакції I типу) або котячої шерсті [37, 52].

Недельська С.М., Кузнецова О.Д. (2012, 2013) [2, 5] відмічають, що наявність грибкової гіперчутливості визначається у 52% дітей з проявами респіраторної алергії та пов'язана з виникненням симптомів протягом теплого періоду року, при контакті з прілим листям та у дощову сиру погоду, при вживанні певних продуктів та незадовільному ефекті алерген-специфічної імунотерапії рослинними алергенами. Такий стан зумовлює тяжчі сезонні прояви респіраторної алергії та потребує тривалішої базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами (ГКС).

Аналіз впливу внутрішньої цвілі на здоров'я людини представляє особливий інтерес, оскільки по всьому світу люди проводять понад 80% свого часу в приміщенні [48]. Зазначимо, що серед внутрішніх шкідливих факторів приміщень, які можуть індукувати розвиток БА в дитинстві, особливу увагу приділяють впливу тютюнового диму, проживанню в будинках поруч з дорогами та у вологих будинках, які уражені цвіллю.

Американські дослідники встановили, що шкільні приміщення також є джерелом впливу цвілі [14]. Так, зі 180 навчальних класів з 12 навчальних закладів цвіль виявляли в 100% класів. Найчастіше зустрічались види *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Basidiospores*. При цьому мікросередовище (кількість спор і видів грибів) різнилося між класами в межах однієї школи (гірше — за наявності видимої цвілі).

Метааналіз літературних джерел з 1950 по 2017 р. статистично підтвердив наявність зв'язку вологості всередині приміщень та їх грибкового зараження з підвищеним ризиком розвитку алергічного риніту, а також неконтрольованої БА, особливо в дітей [20, 53]. Але результати популяційних досліджень у дорослих розходяться та потребують проведення додаткових досліджень.

R. Quansah et al. (2012) [75], за даними систематичного пошуку літератури з бази даних PubMed за період з 1990 по березень 2012 р., а також останніх оглядів і відповідних статей, проаналізували результати 16 досліджень (11 когортних та 5 типу випадок—контроль). Одержані дані свідчать про те, що вологість і пліснява в домашніх умовах є визначальними чинниками розвитку БА. Наявність видимого пліснявого ураження та особливо запаху цвілі вказують на причинні агенти, пов'язані з цвіллю, у ризику розвитку астми.

T. Reponen et al. (2012) [78] досліджували взаємозв'язок між грибковим зараженням кімнат і розвитком у майбутньому БА у когортному дослідженні 289 дітей віком до 1 року. Зразки пилу аналізували на плісняву за допомогою ДНК-специфічного кількісного аналізу. У віці 7 років БА була діагностована у 24% (69/289) дітей. Підвищений ризик астми асоціював з 10-разовим зростанням індексу зараження пліснявою, який охоплював 36 видів плісняви, з яких найбільше значення мали гриби *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus unguis*, *Penicillium variable*, що асоціювались з розвитком БА.

В узагальненні експертних оцінок метааналізів епідеміологічних досліджень показано, що внутрішня вологість або цвіль пов'язані з посиленням розвитку та загостренням БА, задишки, хрипів, кашлю, респіраторних інфекцій, бронхітів, алергічного риніту, екземи, симптомів ураження верхніх дихальних шляхів у атопічних і неатопічних дітей [62]. Зроблено висновки, що усунення перебування в забруднених цвіллю приміщеннях може зменшити ризики для здоров'я, але це потребує додаткових підтверджень.

В огляді англійської літератури з січня 1980 р. по липень 2010 р. серед 1398 рецензованих наукових публікацій та 61 досліджень, які відповідали критеріям включення в метааналізи, було визнано підвищений ризик виникнення алергічної БА та риніту у дітей, що зазнали дії видимої цвілі в домашньому середовищі [89]. Проте автори зробили висновок про необхідність досліджень, які базуються на використанні нових методів оцінки, зокрема молекулярних методів, що дають змогу уточнити деякі суперечливі результати. Зокрема, потребує уточнення тенденція до зниження ризику виникнення алергічних захворювань у дітей, які зазнали впливу таких грибкових компонентів, як (1,3)- $\beta$ -D-глюкан та позаклітинних полісахаридів.

Вираженість фунгальної сенсibiliзації може коливатися у широких межах в залежності від регіону та кліматичної зони. Встановлено, що профіль вмісту в повітрі спор залежить від місцевості, широти, клімату та інших факторів [11, 22, 73, 79]. Це, своєю чергою, може обумовлювати особливості пилкового забруднення повітря у різних регіонах та різноманіття навколишніх біологічних видів [10, 24, 69].

Так, у структурі сенсibiliзації у жителів Архангельської області переважає алергія до грибів роду *Candida* (72%), дещо рідше зустрічається сенсibiliзація до цвілевих грибів *Aspergillus* (41%) і *Penicillium* (47%), при поодиноких випадках сенсibiliзації до грибів *Alternaria*, що різко відрізняє стан їх сенсibiliзації від населення теплих країн [6].

В Бразилії найбільш поширеними є особи з астмою та ринітом, синуситом, які мають серопозитивні реакції на антитіла IgE до *Penicillium* (78%) та *Fusarium* (78%) [16]. Дослідники з тропічної країни Пуерто-Ріко за допомогою методів молекулярної діагностики досліджували склад домашнього пилу у місці проживання 160 дітей, хворих на БА, віком від 6 до 14 років, які відвідували департамент невідкладної допомоги, порівняно з групою

контролю (167 дітей з БА без відвідування департаменту невідкладної допомоги) [17]. Встановлено, що при вимірюванні рівнів глюкану, ендотоксину, пептидоглікану 5 алергенів (Der p 1, Bla g 2, Fel d 1, Can f 1, Mus m 1) саме внутрішня експозиція грибків призводить до загострень БА у дітей з Пуерто-Ріко.

Загалом, в умовах різних кліматичних зон та дії низки інших факторів, в тому числі й непередбачуваних, викид спор в навколишнє середовище розрахувати дуже складно [36, 74, 92]. Труднощі дослідження зв'язку клінічних симптомів алергії з вмістом спор у повітрі обумовлені, зокрема, проблемами при моніторингу атмосферного вмісту пилку в повітрі, які пов'язані зі стандартизацією різних способів відбору проб та кількісного визначення алергенів [15, 77].

В перебігу алергічного риніту загалом визнані найсуттєвішими алергени кліща домашнього пилу Der p1, тваринні білки та спори грибів, серед яких одним з найпоширеніших алергенів є *A. alternata* [41]. Однак діагностування фунгальної алергії верхніх дихальних шляхів може бути складним і охоплювати шкірне тестування, визначення IgE у сироватці крові та у секретах носа, проведення носової провокаційної проби, але самостійно ці тести можуть давати хибнопозитивний результат.

Теорії патогенезу хронічного риносинуситу охоплюють розвиток алергії при цьому захворюванні, а також наявність бактеріальної чи грибкової інфекції, які часто не можуть бути виявлені за допомогою традиційних технологій з використанням лабораторної культури, зокрема внаслідок утворення біоплівки у клітинах слизової оболонки та вироблення суперантигенів [96]. Ці мікроорганізми також мають низку механізмів для уникнення і змінення імунних реакцій господаря.

При цьому грибкові інфекції носа і приносних пазух пов'язані з широким спектром захворювань, починаючи від колонізації слизової оболонки мікроміцетами, алергічного риносинуситу до інвазивного риносинуситу [82]. Тому виділення фунгальної культури зі слизової оболонки дихальних шляхів є доцільним. Але звичайні культуральні методи з фарбуванням мазків вважають відносно нечутливими і в більшості випадків не можуть визначити види грибів [87]. На даний час у світі не існує консенсусу про мікробіологічне визначення мікроміцетів, що обумовлює великі розбіжності при тестуванні мікрофлори дихальних шляхів [70]. Хоча програми акредитації мікологічних лабораторій є загальними, більшість країн не мають національних стандартів щодо обробки зразків дихальних шляхів.

Тільки вдосконалення культуральних технологій та впровадження полімеразної ланцюгової реакції дає змогу оцінити справжню поширеність грибкових елементів в дихальних шляхах. Так, у хворих з хронічним риносинуситом із застосуванням прогресивних методів гриби одержують у приблизно 96% випадків у порівнянні з 23% при використанні стандартних культур [54, 72]. При цьому серед здорових осіб гриби також виявляють на слизовій оболонці носа

у приблизно 100% випадків. Встановлено, що безсимптомна колонізація грибами слизової оболонки носових шляхів є загальною і не потребує лікування, якщо не трансформується в захворювання, що залежить від імунітету людини [91].

Не виключено, що подібні процеси мають місце у хворих на БА і можуть сприяти розвитку грибкової сенсibiliзації. Дійсно, в дослідженні G. Capragnano et al. (2016) [21] з бронхіального конденсату повітря, що видихається, при вивченні мікробіому 47 хворих на БА (з використанням Dichloran Rose–Bengal Chloramphenicol Agar) у 70% осіб були виявлені різні гриби (*Cladosporium*, *Penicillium* та ін.) (в контролі – у 0% обстежених здорових осіб). Однак ці незвичайні дані потребують підтвердження.

Відносно грибкової колонізації дихальних шляхів також є багато запитань, і не завжди зрозуміло її значення. Встановлено, що фунгальна колонізація слизової оболонки бронхів може визначатись при БА, хронічному обструктивному захворюванні легень та муковісцидозі, що, імовірно, сприяє сенсibiliзації до *A. fumigatus* і може бути пов'язаним зі зниженням функції легень [70]. Але поки що не ясно, чи грибкова колонізація дихальних шляхів сприяє зниженню функції легень, чи вона є маркером більш тяжких захворювань легень та агресивної терапії.

IgE-незалежна гіперчутливість до мікроміцетів також може обумовлювати патологію легень, зокрема розвиток форми професійного гіперчутливого пневмоніту – хвороби легень фермера [63, 81]. Millon L. et al. (2012) діагностували це захворювання за допомогою рекомбінантних антигенів з *Aspergillus* (з «glauca» групи) в тесті в ELISA з чутливістю 89% та 84% специфічністю, що значно підвищує ефективність діагностики та відкриває нові можливості лабораторного тестування [63].

Діагностика мікоалергозів, як і діагностика сенсibiliзації до пилкових, побутових, епідермальних та інших алергенів (шляхом вивчення IgE-залежної гіперчутливості), ґрунтується переважно на даних тестування з алергенами *in vivo* за допомогою шкірних проб, найчастіше – прик-тестів, рідше – провокаційних тестів. *In vitro*-діагностування пов'язане з визначенням в сироватці крові специфічних антитіл до грибів. При цьому більшість досліджень демонструють суттєві розбіжності між результатами визначення специфічних сироваткових IgE та результатами шкірного тестування [31]. При вимірюванні за допомогою методу ImmunoCAP було встановлено, що шкірний тест є чутливішим, ніж визначення рівня імуноглобулінів крові, але останній метод переважає над шкірним тестуванням за специфічністю [41]. Визнано, що обидва методи досліджень доповнюють один одного і не можуть бути використані взаємозамінно.

Цікаво, що майже 15% безсимптомного населення мають позитивні шкірні тести на цвіль, які можуть залежати від концентрації спор у повітрі [41]. Тим не менше, тестування шкіри на алергію залишається найчутливішим тестом.

Загалом діагностика мікогенної алергії виявляється складнішою, ніж діагностика сенсibiliзації до інших алергенів [33, 47, 98]. Результати шкірних і серологічних тестів, виділення грибків зі зразків мокротиння сильно залежать як від алергенів, так і від методології, що використовувалась [32, 46, 56]. Труднощі таких досліджень пов'язані з гетерогенністю мікроміцетів, проблемами стандартизації застосованих методів, препаратів і реактивів, що завжди обмежувало дослідження з проблеми грибкової алергії [68]. Використання різних нестандартизованих грибкових екстрактів, які отримують зі спор і/або міцелію, непростійши за білковим складом, обумовлюють великі розбіжності при цих дослідженнях [29, 66].

На сьогодні ще не розроблені загальноприйнятні стандарти з виготовлення та оцінки біологічної активності грибкових алергенів [26, 68, 70]. Це обумовлено багатьма причинами. Зокрема, навіть на одному підприємстві при виробництві стандартних алергенів спостерігаються відмінності серед одного різновиду грибів та зміни від партії до партії протягом послідовного культивування окремих видів. Окрім цього, екстракти спор грибів відрізняються за алергенними властивостями від міцелію і від продуктів метаболізму грибів. Можливі також мутації в процесі культивування, а деякі спори не дають росту на звичайних лабораторних середовищах. Тим більша різниця за специфічною активністю та кількісним співвідношенням різних антигенів відмічається в мікоалергенах одного виду від різних виробників, що пов'язано також з умовами культивування грибів: температурою, живильними середовищами, кількісним співвідношенням спор і міцелію, ступенем гомогенізації та іншими факторами [15, 29, 66, 78].

На даний час більшість комерційних екстрактів алергенів містить грибний міцелій з елементами живильного середовища, що підтримує його ріст. Важливо також враховувати, що виявлення специфічних IgE до грибів, характерних для I типу алергічної реакції, може бути недостатньо інформативним, що робить некоректним діагностування мікогенної алергії лише за допомогою лабораторних даних та обумовлює зростання значення анамнезу та клініко-лабораторної картини захворювання [61].

Значне поліпшення в діагностиці та терапії грибкової алергії досягнуто тільки в останнє десятиліття у зв'язку з можливістю виробництва рекомбінантних алергенів і стандартизованих екстрактів, завдяки розвитку генно-інженерних технологій [30, 38, 84, 88, 93]. Ці дослідження зосереджені на розробці стандартизованого тесту з грибковими алергенами для діагностики сенсibiliзації до цвілі у хворих з БА в практичній охороні здоров'я [34, 45, 93]. Існують також проблеми з дозуванням алергенів, яке змінюється з часом [45].

У США підготовка діагностичних і терапевтичних екстрактів потребує співпраці виробника екстракту, який забезпечує індивідуальні концентрації алергенів, і практикуючого лікаря, який використовує екстракт

для лікування хворого [27, 35]. Були встановлені та продовжують розвиватися керівні принципи, правила та положення для цієї діяльності. Молекулярна характеристика та стандартизація алергенних екстрактів дали змогу поліпшити визначення потенції цих продуктів. У свою чергу, ці досягнення призвели до вдосконалення режиму дозування та методів лікування.

Часте визначення фунгальної сенсibiliзації у хворих на БА низка дослідників пояснюють наявністю перехресної алергізації, в основі якої лежить наявність спільних В-клітинних антигенних детермінант гомологічних протеїнів [65]. Це обумовлює додаткові труднощі досліджень фунгальної алергії. Перехресна реактивність — непросте явище, що ускладнює діагностику грибкової сенсibiliзації, коли її причина до кінця не з'ясована [93]. Вона має місце тоді, коли IgE-антитіла проти одного грибкового алергену зв'язуються з структурами інших алергенів, що часто проявляється полівалентною сенсibiliзацією до мікроміцетів у хворого. Зокрема, з 23 алергенних білків *A. fumigatus* у 13 продемонстровано високу подібність структури з алергенами інших мікроміцетів, що можна пояснити еволюційною близькістю організмів, яка зумовлює високий ступінь подібності білкових структур з наявністю перехресної реактивності по IgE [32, 85, 90].

Перехресні реакції для *Penicillium* і *Aspergillus* обумовлюють антигени Pen з 3 і Asp F 3, ідентичні на 83%, а Pen з 22 обумовлює перехресні реакції з *A. fumigatus* і *A. alternata* [25, 29, 83]. Перехресна реактивність встановлена також для глікопротеїнів *Malassezia furfur* і *Candida albicans*, для *Cryptococcus* spp., *Candida* spp. і *Trichosporon* spp., *Fusarium* і *Cladosporium*, що необхідно враховувати під час діагностики та лікування алергічних захворювань.

Вивільнення внутрішньоклітинних автоантигенів внаслідок запальних процесів, що спричинюють пошкодження тканин, може сприяти розвитку хронічного запального процесу. Крос-реактивність обумовлена загальними структурами: альдегіддегідрогеназою, лужною сериною протеазою, серин-протеазою, енолазою, GST і HSP70. Вони можуть мати перехресну реактивність з не-грибами, в тому числі з людськими білками (тіоредоксином, циклофіліном, MnSOD, рибосомним білком P2, трансальдолазами), що може обумовлювати автореактивність і тяжкий перебіг хронічних алергічних захворювань [25, 66].

Але, незважаючи на часте визначення фунгальної сенсibiliзації у хворих на БА, встановлено, що найбільш вагомими факторами, які призводять до розвитку БА або її загострення, є вірусні інфекції, побутові алергени або алергени навколишнього середовища, найчастіше це кліщі домашнього пилу, рослинний пил, таргани, а також інші тригерні фактори: куріння тютюну, фізичне навантаження та стреси [43]. Відповідь хворих на БА на ці фактори є особливо вираженою при неконтрольованій астмі. При цьому лікування часто співіснуючих разом з астмою алергічного або хронічного риносинуситу зменшує назальні симптоми, але не покращує контроль БА.

Отже, одержані дані стосовно мікроміцетів дозволяють припустити, що:

- мікроміцети є одним з етіологічних факторів, які сенсibilізують організм людини і сприяють розвитку алергічних захворювань, в тому числі БА та її загострень;
- додаткова сенсibilізація до мікроміцетів обтяжує перебіг БА;

• сенсibilізація до мікроміцетів відображає стан пекресної сенсibilізації у хворих на БА, будучи випадковою асоціацією.

Таким чином, на сьогодні визнана неоднозначна роль грибкової алергії у розвитку алергічних захворювань, в тому числі БА, яка продовжує активно вивчатись вченими всього світу.

## Список літератури

1. Гогунська І.В., Дитятківська Є.М., Пухлик Б.М. и др. Результаты ретроспективного дослідження ефективності алерген-специфічної імунотерапії при алергічних захворюваннях органів дихання. Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012. № 2. С. 48–51.
2. Кузнецова О.Д. Клініко-анамнестична характеристика сезонної алергії з пилково-грибковою гіперчутливістю у дітей міста Запоріжжя. Астма та алергія. 2012. № 1. С. 43–47.
3. Лазуткіна Е.Л. и др. Клініко-патогенетичні аспекти бронхіальної астми при мікогенної сенсibilізації жителів Сибіри, Якутії і Дальнього Востока. Российский алергологический журнал. 2012. № 1. С. 37–41.
4. Морозова О.В., Маланичева Т.Г. Иммуноterapia хронических риносинуситов, ассоциированных с грибковой инфекцией. Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 3. С. 135–140.
5. Недельська С.М., Кузнецова О.Д. Бронхіальна астма та поліноз: причина, клінічна картина та ефективність алерген-специфічної імунотерапії. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія (Спеціальний випуск). 2013. С. 60–62.
6. Носова Т.Н. Особенности клиники и диагностики бронхиальной астмы с микотическим инфицированием и сенсibilізацией: дис. ... канд. мед. н.: 14.00.05. Северный государственный медицинский университет / Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Архангельск, 2004, 20 с.
7. Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М. Грибковая сенсibilізація у больных бронхиальной астмой. Здоров'я України (Тематичний номер). 2009. № 16/1. С. 22–23.
8. Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М. Алергический бронхо-легочный аспергиллез Здоров'я України. 2011. Т. 3. № 15. С. 9–10.
9. Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М. Микозы легких. В: Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. (ред.). Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Справочник врача. Пульмонолог–Фтизиатр. ТОВ «Доктор–Медиа», Киев. 2013. С. 162–173.
10. Abbas S. et al. World allergy organization study on aerobiology for creating first pollen and mold calendar with clinical significance in Islamabad, Pakistan; A project of world allergy organization and Pakistan allergy, asthma & clinical immunology centre of Islamabad. World Allergy Organization Journal. 2012. V. 5. № 9. P. 103–110. doi: 10.1097/WOX.0b013e31826421c8.
11. Agarwal R., Chakrabarti A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: Epidemiological, clinical and therapeutic issues. Future Microbiology. 2013. V. 8. № 11. P. 1463–1474. doi: 10.2217/fmb.13.116.
12. Balińska-Mikiewicz W. The role of microscopic fungi in allergic diseases in children (Review). Mikologia Lekarska Volume. 2011. V. 18. № 2. P. 102–107. doi: 10.1016/j.envent.2016.01.003.123.
13. Bartra J. et al. Sensitization to Alternaria in patients with respiratory allergy. Frontiers in Bioscience. 2009. V. 14. № 9. P. 3372–3379. doi: 10.2735/3459.
14. Baxi S.N. et al. Exposures to molds in school classrooms of children with asthma. Pediatric Allergy and Immunology. 2013. V. 24. № 7. P. 697–703. doi: 10.1111/pai.12127.
15. Berger U., Kmenta M., Bastl K. Individual pollen exposure measurements: Are they feasible? (Review). Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2014. V. 14. № 3. P. 200–205. doi: 10.1097/ACI.0000000000000060.
16. Bezerra G.F.D.B. et al. Respiratory allergy to airborne fungi in S o Luis–MA: Clinical aspects and levels of IgE in a structured asthma program. Journal of Asthma. 2014. V. 51. № 10. P. 1028–1034. doi: 10.3109/02770903.2014.936451.
17. Blatter J. et al. Fungal exposure, atopy, and asthma exacerbations in Puerto Rican children. Annals of the American Thoracic Society. 2014. V. 11. № 6. P. 925–932. doi: [10.1513/AnnalsATS.201402-0770C].
18. Bowyer P., Fraczek M., Denning, D.W. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. BMC Genomics. 2006. V. 7. P. 251. doi: [10.1186/1471-2164-7-251].
19. Breiteneder H., Chapman M.D. Allergen Nomenclature. In: Lockey, R.F., Ledford, D.K. (eds.) Allergens and Allergen Immunotherapy: Subcutaneous, sublingual and oral: 5th Edition. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida, USA. 2014. P. 37–49. ISBN9781842145739.
20. Caillaud D., Leynaert B., Keirsbulck M., Nadif R. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. European Respiratory Review. 2018. V. 27. P. 170137. doi: 10.1183/16000617.0137-2017.
21. Carpagano G. et al. Analysis of the fungal microbiome in exhaled breath condensate of patients with asthma. Allergy and Asthma Proceedings. 2016. V. 37. P. e37–e46. doi: 10.2500/aap.2016.37.3943.
22. Cecchi L., Dell'Albani I., Frati F. Towards a global vision of molecular allergology: A map of exposure to airborne molecular allergens. European Annals of Allergy and Clinical Immunology. 2013. V. 45. № S2. P. 17–23.
23. Cecchi L. et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. Allergy. 2010. V. 65. № 9. P. 1073–1081. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02423.x.
24. eter T. et al. A 2-year aeropalynological survey of allergenic pollen in the atmosphere of Kastamonu, Turkey. Aerobiologia. 2012. V. 28. № 3. P. 355–366. doi: 10.1007/s10453-011-9240-0.
25. Chou H. et al. The transaldolase, a novel allergen of Fusarium proliferatum, demonstrates IgE cross-reactivity with its human analogue. PLoS ONE. 2014. V. 9. № 7. Article number 103488. https://doi.org/10.1371/journal.pone.
26. Coop C.A. Immunotherapy for Mold Allergy (Review). Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2014. V. 47. № 3. P. 289–298. doi: 10.1007/s12016-013-8389-4.
27. Cox L. et al. Allergen immunotherapy practice in the United States: Guidelines, measures, and outcomes (Review). Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2011. V. 107. № 4. P. 289–299. doi: 10.1016/j.anai.2011.06.018.
28. Corsico R. et al. Prevalence of sensitization to Alternaria in allergic patients in Italy. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998. V. 80. P. 71–76. doi: https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62943-2.
29. Cramer R. The problem of cross-reactivity in the diagnosis of fungal allergy. Clinical & Experimental Allergy. 2011. V. 41. P. 302–304. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03703.x.
30. Cramer R. et al. Fungi: the neglected allergenic sources. Allergy. 2014. V. 69. № 2. P. 176–185. doi: 10.1111/all.12325.
31. De Vos G. Skin testing versus serum-specific IgE testing: Which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? Topical collection on allergens. Current Allergy and Asthma Reports. 2014. V. 14. № 5. Article number 430. doi: 10.1007/s11882-014-0430-z.

## References

1. Goguns'ka IV, Dityatkiv's'ka EM, Pukhlik BM, et al. Rezul'tati retrospektivnogo doslidzhennya yefektivnosti alergen-spetsifichnoi imunoterapii pri alergiyinikh zakhvorovannykh organiy dikhan'nyya (Results of a retrospective study of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in allergic respiratory diseases). Klin. imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2012;2:48–51.
2. Kuznetsova OD. Kliniko-anamnestichna kharakteristika sezonnoi alergii z pilkovo-gribkovoyu giperchutlivivstyu u ditey mista Zaporizhzhya (Clinical and anamnestic characteristics of seasonal allergy with pollen-fungal hypersensitivity in children of Zaporizhzhia). Astma ta alergiya. 2012;1:43–47.
3. Lazutkina YeL, et al. Kliniko-patogeneticheskiye aspekty bronkhial'noy astmy pri miko-gennoy sensibilizatsii zhitel'ey Sibiri, Yakutii i Dal'nego Vostoka (Clinical and pathogenetic aspects of asthma in the case of mycogenic sensitization of people from Siberia, Yakutia and the Far East). Rossiyskiy Alergologicheskiy Zhurnal. 2012;1:37–41.
4. Morozova OV, Malanicheva TG. Immunoterapiya khronicheskikh rinosinusitov, assotsirovannykh s gribkovoy infektsiyey (Immunotherapy of chronic rhinosinusitis associated with fungal infection. Cytokines and inflammation). Tsitokiny i vospaleniye. 2011;10(3):135–140.
5. Nedel's'ka SM, Kuznetsova OD. Bronkhial'na astma ta polinoz: prichina, klinichna kartina ta yefektivnist' alergen-spetsifichnoi imunoterapii (Bronchial asthma and pollinosis: cause, clinical picture and effectiveness of allergen-specific immunotherapy). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya (Spetsial'niy vipusk), 2013. P. 60–62.
6. Nosova TN. Osobennosti kliniki i diagnostiki bronkhial'noy astmy s mikoiticheskim infitsirovaniyem i sensibilizatsiyey (Features of the clinic and diagnosis of bronchial asthma with mycotic infection and sensitization): dis. ... kand.med.n.: 14.00.05. Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet / Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. I.P. Pavlova, Arkhangel'sk. 2004. 20 p.
7. Feshchenko Yul, Rekalova EM. Gribkovaya sensibilizatsiya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy (Fungal sensitization in patients with bronchial asthma). Zdorov'ya Ukraini (Tematichniy nomer). 2009;16:1:22–23.
8. Feshchenko Yul, Rekalova EM. Alergicheskiy bronkho-legochnyy aspergillez (Allergic bronchopulmonary aspergillosis). Zdorov'ya Ukraini. 2011;3(15):9–10.
9. Feshchenko Yul, Rekalova EM. Mikozy legkikh (Pulmonary mycosis) B: Feshchenko YUL, Yashina LA (Red.). Ratsional'naya diagnostika i farmakoterapiya zabolevaniy organov dykhan'nyya: Spravochnik vracha. Pul'monolog–Ftiziatr. Doktor–Media, Kiev, 2013. P. 162–173.
10. Abbas S, et al. World allergy organization study on aerobiology for creating first pollen and mold calendar with clinical significance in Islamabad, Pakistan; A project of world allergy organization and Pakistan allergy, asthma & clinical immunology centre of Islamabad. World Allergy Organization Journal. 2012;5(9):103–110. doi: 10.1097/WOX.0b013e31826421c8.
11. Agarwal R, Chakrabarti A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: Epidemiological, clinical and therapeutic issues. Future Microbiology. 2013;8(11):1463–1474. doi: 10.2217/fmb.13.116.
12. Balińska-Mikiewicz W. The role of microscopic fungi in allergic diseases in children (Review). Mikologia Lekarska Volume. 2011;18(2):102–107. doi: 10.1016/j.envent.2016.01.003.123.
13. Bartra J, et al. Sensitization to Alternaria in patients with respiratory allergy. Frontiers in Bioscience. 2009;14(9):3372–3379. doi: 10.2735/3459.
14. Baxi SN, et al. Exposures to molds in school classrooms of children with asthma. Pediatric Allergy and Immunology. 2013;24(7):697–703. doi: 10.1111/pai.12127.
15. Berger U, Kmenta M, Bastl K. Individual pollen exposure measurements: Are they feasible? (Review). Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2014;14(3):200–205. doi: 10.1097/ACI.0000000000000060.
16. Bezerra GFDB, et al. Respiratory allergy to airborne fungi in S o Luis–MA: Clinical aspects and levels of IgE in a structured asthma program. Journal of Asthma. 2014;51(10):1028–1034. doi: 10.3109/02770903.2014.936451.
17. Blatter J, et al. Fungal exposure, atopy, and asthma exacerbations in Puerto Rican children. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11(6):925–932. doi: [10.1513/AnnalsATS.201402-0770C].
18. Bowyer P, Fraczek M, Denning DW. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. BMC Genomics. 2006;7:251. doi: [10.1186/1471-2164-7-251].
19. Breiteneder H, Chapman MD. Allergen Nomenclature. In: Lockey, R.F., Ledford, D.K. (eds.) Allergens and Allergen Immunotherapy: Subcutaneous, sublingual and oral: 5th Edition. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida, USA. 2014. P. 37–49. ISBN9781842145739.
20. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. European Respiratory Review. 2018;27:170137. doi: 10.1183/16000617.0137-2017.
21. Carpagano G, et al. Analysis of the fungal microbiome in exhaled breath condensate of patients with asthma. Allergy and Asthma Proceedings. 2016;37:e37–e46. doi: 10.2500/aap.2016.37.3943.
22. Cecchi L, Dell'Albani I, Frati F. Towards a global vision of molecular allergology: A map of exposure to airborne molecular allergens. European Annals of Allergy and Clinical Immunology. 2013;45(S2):17–23.
23. Cecchi L, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. Allergy. 2010;65(9):1073–1081. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02423.x.
24. eter T, et al. A 2-year aeropalynological survey of allergenic pollen in the atmosphere of Kastamonu, Turkey. Aerobiologia. 2012;28(3):355–366. doi: 10.1007/s10453-011-9240-0.
25. Chou H, et al. The transaldolase, a novel allergen of Fusarium proliferatum, demonstrates IgE cross-reactivity with its human analogue. PLoS ONE. 2014;9(7). Article number 103488. https://doi.org/10.1371/journal.pone.
26. Coop CA. Immunotherapy for Mold Allergy (Review). Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2014;47(3):289–298. doi: 10.1007/s12016-013-8389-4.
27. Cox L, et al. Allergen immunotherapy practice in the United States: Guidelines, measures, and outcomes (Review). Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2011;107(4):289–299. doi: 10.1016/j.anai.2011.06.018.
28. Corsico R, et al. Prevalence of sensitization to Alternaria in allergic patients in Italy. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998;80:71–76. doi: https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62943-2.
29. Cramer R. The problem of cross-reactivity in the diagnosis of fungal allergy. Clinical & Experimental Allergy. 2011;41:302–304. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03703.x.
30. Cramer R, et al. Fungi: the neglected allergenic sources. Allergy. 2014;69(2):176–185. doi: 10.1111/all.12325.

32. Denning D.W. et al. Fungal allergy in asthma – state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 2014. V. 4. P. 14. doi: 10.1186/2045-7022-4-14.
33. Durr C., Helbling A. Allergies to animals and fungi [Allergien auf Tiere und Pilze]. *Therapeutische Umschau*. 2012. V. 69. № 4. P. 253–259. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000282>.
34. Esch R.E., Grier T.J. Allergen Compatibilities in Extract Mixtures (Review). *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2011. V. 31. № 2. P. 227–239. doi: 10.1016/j.iac.2011.02.009.
35. Esch R.E., Plunkett G.A. Immunotherapy preparation guidelines, rules, and regulation. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013. V. 13. № 4. P. 406–413. doi: 10.1007/s11882-013-0358-8.
36. Fernández-González M. et al. Pla a 1 aeroallergen immunodetection related to the airborne *Platanus* pollen content. *Science of the Total Environment*. 2013. V. 463–464. P. 855–860. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.06.062.
37. Fisk W.J., Lei-Gomez Q., Mendell M.J. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air*. 2007. V. 17. № 4. P. 284–296. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00475.x>.
38. Fukutomi Y. et al. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. *Allergol. Int.* 2016. V. 65. № 1. P. 30–36. doi: 10.1016/j.allit.2015.08.004.
39. Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol. Int.* 2015. V. 64. № 4. P. 321–331. doi: 10.1016/j.allit.2015.05.007.
40. Gabriel M.F. et al. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ. Int.* 2016. V. 89–90. P. 71–80. doi: 10.1016/j.envint.2016.01.003.
41. Garas G., Jones N. Is there a role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children? (Editorial). *Allergologia et Immunopathologia*. 2012. V. 40. № 2. P. 69–70. doi: 10.1016/j.aller.2011.12.001.
42. Gil M.A. et al. Anti-inflammatory actions of Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on Th2 by the antagonist MK-7246 in a novel rat model of *Alternaria alternata* elicited pulmonary inflammation. *European Journal of Pharmacology*. 2014. V. 743. P. 106–116. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.09.021.
43. GINA Report, 2017: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (Accessed 01 Nov 2017). doi: 10.5588/ijtld.14.0246
44. Goldman D.L., Huffnagle G.B. Potential contribution of fungal infection and colonization to the development of allergy. *Med. Mycol.* 2009. V. 47. № 5. P. 445–456. doi: 10.1080/13693780802641904.
45. Grier T.J. How's my dosing? A one-step, math-free guide for comparing your clinic's maintenance immunotherapy doses to current practice parameter recommendations. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2012. V. 108. № 3. P. 201–205. doi: 10.1016/j.anai.2012.01.011.
46. Hayes D.J. et al. The effect of mold sensitization and humidity upon allergic asthma. *J. Clin. Respir. J.* 2013. V. 7. № 2. P. 135–144. doi: 10.1111/j.1752-699X.2012.00294.x.
47. Helbling A., Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2003. V. 3. № 5. P. 447–453. doi: 10.1007/s11882-003-0082-x.
48. Heinrich J. Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma (Review). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2011. V. 214. № 1. P. 1–25. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.08.009.
49. Horner W.E. et al. Fungal allergens. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995. V. 8. № 2. P. 161–179.
50. Hurra J. et al. Medical diagnostics for indoor mold exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2017. V. 220. № 2 Pt B. P. 305–328. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.11.012.
51. Ingold C.T., Hudso H.J. *The Biology of Fungi*, ed 6. London. 1993. 224 p. ISBN-13: 978-0412490408.
52. Jaakkola J.K., Hwang B.F., Jaakkola N. Home Dampness and Molds, Parental Atopy, and Asthma in Childhood: a Six-year Population-based Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*. 2005. V. 113. № 3. P. 357–361. doi: 10.1289/ehp.7242.
53. Jaakkola M.S. et al. Association of in-door dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. V. 132. P. 1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.028.
54. Kim S.T. et al. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta Otolaryngol.* 2005. V. 125. P. 72–75. <https://doi.org/10.1080/00016480410018133>.
55. Knutsen A.P. et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 129. № 2. P. 280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.970.
56. Knutsen A.P., Slavin R.G. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011. Article ID843763, 13 p. doi: 10.1155/2011/843763.
57. Kurup V.P., Der Shenc H., Banerjee B. Respiratory fungal allergy. *Microbes and Infection*. 2000. V. 2. № 9. P. 1101–1110. PMID: 10967290.
58. Kustrzeba-Wójcicka I. et al. *Alternaria alternata* and Its Allergens: a Comprehensive Review (Review). *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2014. V. 47. № 3. P. 354–365. doi: 10.1007/s12016-014-8447-6.
59. Lacey J. The aerobiology of conidial fungi. In: Cole, G.T., Kendrick, B. (eds). *Biology of Conidial Fungi*. Academic Press, New York. 1981. V. 1. P. 373–416.
60. Lehrer S.B., Aukrust J., Salvaggio E. Respiratory allergy induced by fungi. *Clin. Chest Med.* 1983. V. 4. P. 23–41.
61. Liang K.L., Su M.-C., Jiang R.-S. Comparison of the Skin Test and ImmunoCAP System in the Evaluation of Mold Allergy. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2006. V. 69. № 1. P. 3–6. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70103-0](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70103-0).
62. Mendell M.J. et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: A review of the epidemiologic evidence (Review). *Environmental Health Perspectives*. 2011. V. 119. № 6. P. 748–756. doi: 10.1289/ehp.1002410.
63. Millon L. et al. Aspergillus species recombinant antigens for serodiagnosis of farmer's lung disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 130. P. 803–805. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.039.
64. Moreira A.S. et al. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clin. Exp. Allergy*. 2014. V. 44. № 10. P. 1210–1227. doi: 10.1111/cea.12333.
65. Morin M., Asturias J.A., Dominguez A. Expression of Alt a 1 allergen from *Alternaria alternata* in the yeast *Yarrowia lipolytica* (Letter). *FEMS Microbiology Letters*. 2012. V. 333. № 2. P. 121–128. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02606.x.
66. Morton C.O. et al. Direct interaction studies between *Aspergillus fumigatus* and human immune cells: what have we learned about pathogenicity and hostimmunity? *Frontiers in Microbiology*. 2012. V. 3 (Art. 413/1). P. 1–7. doi: 10.3389/fmicb.2012.00413.e.
67. Niven R. Asthma and mould allergy – Does it matter? *Medical Mycology*. 2006. V. 44. P. 257–259. doi: 10.1080/13693780600917217.
68. Ogawa H. et al. Fungus-associated asthma: overcoming challenges in diagnosis and treatment reviews. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014. V. 10. № 5. P. 647–656. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.892829>.
69. Park S.H. et al. Sensitization rates of airborne pollen and mold in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 2012. V. 55. № 9. P. 372–379. doi: 10.3345/kjp.2012.55.9.322.
70. Pashley C.H. Fungal Culture and Sensitisation in Asthma, Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disorder: What Does It Tell Us? *Mycopathologia*. 2014. V. 178(5–6):457–463. doi: 10.1007/s11046-014-9804-y.
71. Pomés A. et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. *WHO IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Mol Immunol.* 2018;100:3–13. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.003.
72. Ponikau J.U. et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 1999;74:877–884. doi: 10.4065/74.9.877

72. Ponikau J.U. et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 1999. V. 74. P. 877–884. doi: 10.4065/74.9.877.
73. Potter P. An overview of the indigenous and alien allergens of Southern Africa (Review). *Current Allergy and Clinical Immunology*. 2013. V. 26. № 4. P. 182–189.
74. Pusz W. et al. Airborne fungal spores of subalpine zone of the Karkonosze and Iżerskie Mountains (Poland). *Journal of Mountain Science*. 2013. V. 10. № 6. P. 940–952. doi: 10.1007/s11629-013-2704-7
75. Quansah R. et al. Residential Dampness and Molds and the Risk of Developing Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis (Article). *PLoS ONE*. 2012. V. 7. № 11. P. e47526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047526>.
76. Rabe U. Are fungal spores relevant outdoor allergens? (Review) [Sind schimmelpilze im outdoor-bereich relevante inhalationsallergene?]. *Atemwegs- und Lungenerkrankungen*. 2011. V. 37. № 8. P. 334–343. doi: 10.1055/a-0645-5367.
77. Raulf M. et al. Monitoring of occupational and environmental aeroallergens – EAACI Position Paper: Concerted action of the EAACI IG occupational allergy and aerobiology & air pollution. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 (2016). V. 69. № 10. P. 1280–1299. doi: 10.1111/all.12456.
78. Reponen T. et al. Infant origins of childhood asthma associated with specific molds. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 130. P. 639–644.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.030.
79. Sánchez-Caraballo J., Díez-Zuluaga S., Ricardo R.C.–V.: Allergen sensitization in allergic patients from Medellín, Colombia [Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia]. *Revista Alergia Mexico*. 2012. V. 59. № 3. P. 139–147. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9).
80. Schultze-Werninghaus G. Allergic airway and lung diseases by airborne molds (Review) [Allergische atemwegs- und lungenerkrankungen durch schimmelpilze]. *Allergologie*. 2012. V. 35. № 12. P. 624–628. doi: 10.5414/ALX01529.
81. Sheehan W.J., Gaffin J.M., Peden D.B., Bush R.K., Phipatanakul W. Advances in environmental and occupational disorders in 2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. V. 140. № 6. P. 1683–1692. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.032.
82. Singh AB, Upadhyay R, Tayal N. Diagnostic and treatment challenges in management of allergic fungal rhinosinusitis. *Indian J. Allergy Asthma Immunol.* 2017. V. 31. P. 38–44. doi: 10.4103/ijaai.ijaai\_31\_16.
83. Simon-Nobbe B. et al. The Spectrum of Fungal Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008. V. 145. P. 58–86. doi: 10.1159/000107578.
84. Singh B. et al. Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2014. V. 15. № 5. P. 403–423.
85. Soeria-Atmadja D. et al. IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. V. 25. № 6. P. 1379–1386. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.028.
86. Sokol K., Sur S., Ameredes B.T. Inhaled environmental allergens and toxicants as determinants of the asthma phenotype. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014. V. 795. P. 43–73. doi: 10.1007/978-1-4614-8603-9\_4.
87. Soler Z.M., Schlosser R.J. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012. V. 26. № 5. P. 351–358. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3807.
88. Tanimoto H. et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin. Exp. Allergy*. 2015. V. 45. № 12. P. 1790–1800. doi: 10.1111/cea.12590.
89. Tischer C., Chen C.–M., Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: A systematic review (Review). *European Respiratory Journal*. 2011. V. 38. № 4. P. 812–824. doi: 10.1183/09031936.00184010.
90. Thakur R, Shankar J. In silico Identification of Potential Peptides or Allergen Shot Candidates Against *Aspergillus fumigatus*. *Biores Open Access*. 2016. V. 5. № 1. P. 330–341. doi: 10.1089/biores.2016.0035.
91. Thompson III G.R., Patterson T.F. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 129. P. 321–326. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.039.
92. Tomassetti B. et al. Mapping of alternaria and pleospora concentrations in central Italy using meteorological forecast and neural network estimator. *Aerobiologia*. 2013. V. 29. № 1. P. 55–70. doi: 10.1007/s10453-012-9262-2.
93. Twaroch T.E. et al. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015. V. 7. № 3. P. 205–220. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.205.
94. Vicencio A.G. et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(1):8–14. doi: 10.1002/ppul.22779.
95. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. doi: 10.1002/14651858.CD001108.pub2.
96. Wood A.J., Douglas R.G. Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis (Review). *Postgraduate Medical Journal*. 2010. V. 86. № 1016. P. 359–364. doi: 10.1136/pgmj.2009.094813.
97. Zapatero L. et al. Clinical evolution of patients with respiratory allergic disease due to sensitization to *Alternaria alternata* being treated with subcutaneous immunotherapy. *Allergologia et Immunopathologia*. 2011. V. 39. № 2. P. 79–84. doi: 10.1016/j.aller.2010.03.011.
98. Zukiewicz-Sobczak W. et al. Allergenic potential of moulds isolated from buildings (Review). *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013. V. 20. № 3. P. 500–503. doi: 10.1038/jes.2012.21.
73. Potter P. An overview of the indigenous and alien allergens of Southern Africa (Review). *Current Allergy and Clinical Immunology*. 2013;26(4):182–189.
74. Pusz W. et al. Airborne fungal spores of subalpine zone of the Karkonosze and Iżerskie Mountains (Poland). *Journal of Mountain Science*. 2013;10(6):940–952. doi: 10.1007/s11629-013-2704-7
75. Quansah R. et al. Residential Dampness and Molds and the Risk of Developing Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis (Article). *PLoS ONE*. 2012;7(11):e47526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047526>.
76. Rabe U. Are fungal spores relevant outdoor allergens? (Review) [Sind schimmelpilze im outdoor-bereich relevante inhalationsallergene?]. *Atemwegs- und Lungenerkrankheiten*. 2011;37(8):334–343. doi: 10.1055/a-0645-5367.
77. Raulf M. et al. Monitoring of occupational and environmental aeroallergens – EAACI Position Paper: Concerted action of the EAACI IG occupational allergy and aerobiology & air pollution. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014(2016);69(10):1280–1299. doi: 10.1111/all.12456.
78. Reponen T. et al. Infant origins of childhood asthma associated with specific molds. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130:639–644.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.030.
79. Sánchez-Caraballo J., Díez-Zuluaga S., Ricardo R.C.–V.: Allergen sensitization in allergic patients from Medellín, Colombia [Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia]. *Revista Alergia Mexico*. 2012;59(3):139–147. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9).
80. Schultze-Werninghaus G. Allergic airway and lung diseases by airborne molds (Review) [Allergische atemwegs- und lungenerkrankungen durch schimmelpilze]. *Allergologie*. 2012;35(12):624–628. doi: 10.5414/ALX01529.
81. Sheehan WJ, Gaffin JM, Peden DB, Bush RK, Phipatanakul W. Advances in environmental and occupational disorders in 2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(6):1683–1692. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.032.
82. Singh AB, Upadhyay R, Tayal N. Diagnostic and treatment challenges in management of allergic fungal rhinosinusitis. *Indian J. Allergy Asthma Immunol.* 2017;31:38–44. doi: 10.4103/ijaai.ijaai\_31\_16.
83. Simon-Nobbe B. et al. The Spectrum of Fungal Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008;145:58–86. doi: 10.1159/000107578.
84. Singh B. et al. Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2014;15(5):403–423.
85. Soeria-Atmadja D. et al. IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;25(6):1379–1386. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.028.
86. Sokol K, Sur S, Ameredes BT. Inhaled environmental allergens and toxicants as determinants of the asthma phenotype. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;795:43–73. doi: 10.1007/978-1-4614-8603-9\_4.
87. Soler ZM, Schlosser RJ. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012;26(5):351–358. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3807.
88. Tanimoto H. et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin. Exp. Allergy*. 2015;45(12):1790–1800. doi: 10.1111/cea.12590.
89. Tischer C, Chen C–M, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: A systematic review (Review). *European Respiratory Journal*. 2011;38(4):812–824. doi: 10.1183/09031936.00184010.
90. Thakur R, Shankar J. In silico Identification of Potential Peptides or Allergen Shot Candidates Against *Aspergillus fumigatus*. *Biores Open Access*. 2016;5(1):330–341. doi: 10.1089/biores.2016.0035.
91. Thompson III GR, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129:321–326. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.039.
92. Tomassetti B. et al. Mapping of alternaria and pleospora concentrations in central Italy using meteorological forecast and neural network estimator. *Aerobiologia*. 2013;29(1):55–70. doi: 10.1007/s10453-012-9262-2.
93. Twaroch TE. et al. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(3):205–220. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.205.
94. Vicencio AG. et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(1):8–14. doi: 10.1002/ppul.22779.
95. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. doi: 10.1002/14651858.CD001108.pub2.
96. Wood AJ, Douglas RG. Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis (Review). *Postgraduate Medical Journal*. 2010;86(1016):359–364. doi: 10.1136/pgmj.2009.094813.
97. Zapatero L. et al. Clinical evolution of patients with respiratory allergic disease due to sensitization to *Alternaria alternata* being treated with subcutaneous immunotherapy. *Allergologia et Immunopathologia*. 2011;39(2):79–84. doi: 10.1016/j.aller.2010.03.011.
98. Zukiewicz-Sobczak W. et al. Allergenic potential of moulds isolated from buildings (Review). *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013;20(3):500–503. doi: 10.1038/jes.2012.21.



## РОЛЬ ФУНГАЛЬНОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ АСТМИ І АЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНЬ

Е.М. Рекалова, Л.В. Петренко

## Резюме

Распространенность фунгальной сенсибилизации составляет 3–10% в общей популяции Европы. Однако ее роль окончательно не определена: являются ли микромицеты одним из этиологических сенсибилизирующих факторов, либо это только отягощает течение астмы и аллергических заболеваний, либо отражает состояние перекрестной сенсибилизации у больных, будучи случайной ассоциацией. Грибковая аллергия может проявляться в виде астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, атопического дерматита. Считаются хорошо задокументированными исследования относительно значения грибов из родов *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* и *Malassezia* в развитии или ухудшении течения аллергических заболеваний. Причастны к развитию аллергических заболеваний также грибы из родов *Curvularia*, *Bipolaris*, *Drechslera*, *Exserohilum* и др. В международной номенклатуре аллергенов представлено 111 аллергенов грибов. Установлено, что тяжелая персистирующая астма у взрослых часто ассоциирована с фунгальной сенсибилизацией. Мощными факторами, влияющими на особенности грибковой аллергии, является климат, влажность в помещениях, что имеет особое значение для детей. Наличие перекрестной аллергии, в основе которой лежит наличие общих В-клеточных антигенных детерминант в гомологичных протеинах, обуславливает дополнительные трудности в диагностике фунгальной сенсибилизации. Основные сложности исследований грибковой аллергии связаны с проблемами стандартизации применяемых методов, препаратов и реактивов, что обуславливает различия результатов.

**Ключевые слова:** фунгальная сенсибилизация, бронхиальная астма, аллергические заболевания, фунгальные аллергены, методы диагностики фунгальной аллергии.

*Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2018, № 4*

*Е.М. Рекалова, д-р мед. наук, ст. науч. сотр., зав. лабораторией клинической иммунологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038; тел.: +38 (044) 275-42-22; e-mail: rekalova@ifp.kiev.ua*

## THE ROLE OF FUNGAL SENSITIZATION IN THE PATHOGENESIS OF ASTHMA AND ALLERGIC DISEASES

O.M. Rekalova, L.V. Petrenko

## Abstract

The prevalence of fungal sensitization is 3–10% in the general population of Europe. However, its role is not determined definitely: whether micromycetes are one of the etiological sensitization factors, or it only aggravates the course of asthma and allergic diseases, or reflects the state of cross-sensitization in patients, as a casual association. Fungal allergy can manifest as the form of asthma, rhinitis, conjunctivitis, urticaria, atopic dermatitis. It is well-documented studies on the importance of *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, and *Malassezia* fungi in the development or deterioration of allergic diseases. Micromycetes *Curvularia*, *Bipolaris*, *Drechslera*, *Exserohilum* and others are also involved in the development of allergic diseases. 111 fungal allergens are presented in the international nomenclature of allergens. It has been found out that severe persistent asthma in adults is often associated with fungal sensitization. The powerful factors affect the spectrum of fungal allergy. There are climate, indoor humidity, especially for children. The presence of cross-reacting allergen causes additional difficulties in the determination of fungal sensitization. It based on the presence of common B-cell antigenic determinants in homologous proteins. The main difficulties of the study of fungal allergy are related to the problems of standardization of methods, preparations and reagents, which can lead to different research results.

**Key words:** fungal sensitization, bronchial asthma, allergic diseases, fungal allergens, fungal allergy diagnostics.

*Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2018, 4*

*O.M. Rekalova, doctor of medical science, senior research fellow, Head of the Laboratory of Clinical Immunology, SO «National Institute Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovskyi of NAMS of Ukraine, 10, N. Amosova str., Kyiv, Ukraine, 03038; tel.: +38 (044) 275-42-22; e-mail: rekalova@ifp.kiev.ua*

**О.М. Рекалова:**

ORCID iD

orcid.org/0000-0001-5803-2986

**Л.В. Петренко:**

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-0716-285X