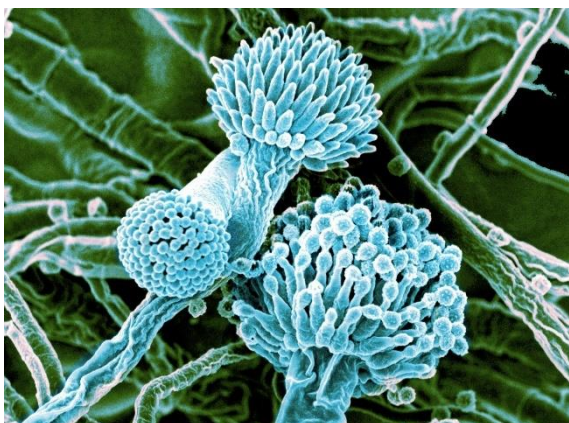


## Аспергилл (*Aspergillus fumigatus*)



Код: m3

Латинское название: *Aspergillus fumigatus*

Источник: Споры и мицелий

## Распространённость аллергена

Вид *A. fumigatus* был подробно описан в 1850-х годах Фрезениусом, работавшим с материалом лёгких птиц, умерших от аспергиллёза. Это термоустойчивый грибок, распространённый во всём мире. Он хорошо растёт в широком температурном диапазоне, благодаря чему не ограничивается местами обитания со стабильно высокими температурами, хотя, конечно, встречается там чаще.

Этот микроорганизм является одним из наиболее распространенных патогенных грибов в воздухе; (1), при этом по сравнению с другими аэроаллергенами концентрация его спор в воздухе может быть низкой, но с высокими локализованными значениями.

*Aspergillus fumigatus* - плесневый грибок, вызывающий аллергический и инвазивный аспергиллёз у людей и животных. В отличие от большинства других аллергенных источников, он является как основным, так и оппортунистическим возбудителем, а также значимым аллергеном. (2)

Аспергиллы образуют большое количество конидий, поэтому люди постоянно вдыхают их вездесущие споры, в результате чего экспозиция аллергена практически постоянная. При этом ингаляция спор обычно не вызывает побочных эффектов, поскольку конидии эффективно удаляются системой врожденного иммунитета. Однако рост применения иммуносупрессивной терапии приводит к всё большей частоте встречаемости заболеваний, ассоциированных с *A. fumigatus*.

Хотя *A. fumigatus* способен вызывать у человека достаточно серьёзные заболевания, базовая биология этого микроорганизма изучена недостаточно. (3)

Как правило, *A. fumigatus* изолирован от жилых помещений и обитает в почве, гниющих листьях, плодах и корнях растений, птичьём помёте, табаке и в местах хранения сладкого картофеля. По сравнению с другими аэроаллергенами концентрация спор в воздухе может быть низкой, но с высокими локализованными значениями.

Так как обычно данный аллерген повсеместно присутствует в воздухе, избежать экспозиции практически невозможно.

## Аллергены

*A. fumigatus* секретирует ряд сложных биологически активных гликопротеиновых антигенов и аллергенов. (4, 5, 6). Молекулярный анализ сообщает о наличии сложных углеводных фрагментов, белков теплового шока и активности ферментов, таких как эластаза, протеаза, каталаза, дисмутаза и цитотоксическая рибонуклеаза.

Некоторые аллергены и антигены имеют многофункциональный характер, который может играть важную роль в патогенезе заболевания. (7)

По-видимому, *A. fumigatus* и *A. niger*, отличаются аллергенными свойствами от *A. versicolor*, *A. nidulus* и *A. glaucus*. (8) Экстракты *A. fumigatus* также могут вырабатывать высокотоксичное соединение – афлатоксин. (9)

#### Были охарактеризованы следующие аллергенные молекулы:

- **Asp f 1**, 18 кДа, также известный как риботоксин и митогиллин. (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26)
- **Asp f 2**, 37 кДа, фибриноген-связывающий белок. (2, 3, 7, 9, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34)
- **Asp f 3**, 18 кДа, также известный как РМР, пероксисомальный белок. (2, 3, 8, 9, 35, 36, 37)
- **Asp f 4**, 30 кДа. (2, 7, 9, 38, 39, 40)
- **Asp f 5**, 42 кДа также известный как МЕР, металлопротеиназа. (2, 9, 31, 41)
- **Asp f 6**, 23 кДа, также известный как Mn-SOD, супероксиддисмутаза марганца. (2, 7, 9, 31, 42, 43, 44, 45, 46, 47)
- **Asp f 7**. (2, 3, 9)
- **Asp f 8**, также известный как рибосомальный белок Р2. (2, 3, 9, 39, 48)
- **Asp f 9**, гликозилгидролаза. (2, 3, 9, 49, 50)
- **Asp f 10**, также известный как РЕР, аспарагиновая протеаза. (2, 3, 9, 33)
- **Asp f 11**, также известный как циклофилин или ротамаза. (2, 3, 9, 51, 52)
- **Asp f 12**, 65 кДа, также известный как белок теплового шока Р90. (2, 3, 9, 53)
- **Asp f 13**, 32-33 кДа, также известный как оризин, щелочная сериновая протеаза. (2, 9, 19, 54, 55, 56)
- **Asp f 15**, сериновая протеаза. (2, 9)
- **Asp f 16**. (2, 9, 42, 57)
- **Asp f 17**. (2, 3, 9)
- **Asp f 18**, также известный как церевизин, вакуолярная сериновая протеаза. (2, 9, 58, 59, 60, 61)
- **Asp f 22**, 47 кДа, также известный как энолаза, гликолитический фермент. (2, 3, 9, 62, 63, 64)
- **Asp f 23**, рибосомальный белок L3. (2, 3, 65)
- **Asp f 27**, также известный как циклофилин. (2, 66)
- **Asp f 28**, тиоредоксин. (2, 67)
- **Asp f 29**, тиоредоксин. (2, 59, 68)
- **Asp f 34**, 19.4 кДа, также известный как PhiA. (2, 69)
- **Asp f GST**, 26 кДа, также известный как GST, глутатион-S-трансфераза. (3, 70)
- **Asp f 56kD**, 56 кДа, грибковая сериновая протеаза. (2)

## Asp f 1

**Asp f 1** является мажорным аллергеном и продуцируется мицелием *A. fumigatus*. Прорастание спор и рост грибка, по-видимому, необходимы для продукции этого аллергена. (6) Более 80% пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) сенсибилизированы к этому аллергену. (1, 24, 26, 71, 72).

Сенсибилизация также встречается у пациентов с муковисцидозом с осложнением АБЛА. (6) Он отсутствует в спорах и может использоваться как специфический маркер прорастания этого грибка. (73)

Исследования показали, что рекомбинантный **Asp f 1** (**rAsp f I/a**) имеет сходные функциональные характеристики с нативным аллергеном, и это позволило провести исследование значимости этого аллергена в серологической и клинической диагностике ассоциированных с *A. fumigatus* заболеваний. (74) Были продемонстрированы некоторые сложные взаимосвязи: например, сенсибилизация пациентов с atopическим дерматитом к *A. fumigatus* не связана с мажорным аллергеном **Asp f 1**, в отличие от высокой частоты сенсибилизации к этому аллергену у пациентов с аллергической астмой.

Ранние исследования пришли к выводу, что рекомбинантная версия **Asp f 1 (rAsp f 1/a)** является высокочувствительным специфическим маркером, который может быть использован для точной диагностики АБЛА у пациентов с кистозным фиброзом. (76) При исследовании сывороток 147 пациентов с кистозным фиброзом (КФ) уровень специфического IgE к *A. fumigatus* и пяти другим распространенным ингаляционным аллергенам измеряли с помощью радиоаллергосорбентного теста. У 30 (20%) пациентов был обнаружен специфический IgE к *A. fumigatus*, и у 22 (15%) этих пациентов были выявлены уровни общего IgE > или = 400 МЕ/мл, что свидетельствует о высокой вероятности диагноза АБЛА. 84% сывороток пациентов с КФ содержали специфические IgG к **Asp f 1**, по сравнению с 6% сывороток контрольных пациентов и 20% сывороток 25 детей с аллергической астмой, и только у одного из которых был обнаружен специфический IgE к *A. fumigatus*. (77) Следует проявлять особую осторожность при использовании **Asp f 1** для кожных тестов *in vivo*, поскольку он является мощным цитотоксином. (6)

## Asp f 2

**Asp f 2** также является мажорным аллергеном, сенсибилизация к нему встречается более чем у 90% лиц, сенсибилизированных к *A. fumigatus*. (22) Как и в случае с **Asp f 1**, сенсибилизация может варьироваться в зависимости от основного заболевания: при исследовании 25 пациентов с АБЛА 96% имели IgE-антитела к **Asp f 2**, тогда как ни у одного из пациентов ни в контрольной группе, ни в группе пациентов с аллергической астмой и положительными результатами кожных проб этих антител обнаружено не было. (26)

## Asp f 3

В исследовании, посвященном оценке рекомбинантного **Asp f 3** с участием пациентов с АБЛА (n = 11) или аллергической астмой (n = 8) с сенсибилизацией *A. fumigatus* и контрольной группы здоровых субъектов, у всех 11 пациентов с АБЛА и у 5 из 8 сенсибилизированных к *A. fumigatus* астматиков без АБЛА была выявлена кожная реакция гиперчувствительности I типа.

У всех пациентов с положительными кожными тестами с **rAsp f 3** в сыворотке были обнаружены значимые уровни специфического IgE к **rAsp f 3**, при этом у пациентов с отрицательными внутрикожными тестами уровень IgE к **rAsp f 3** был ниже порогового значения для ImmunoCAP (<0,35 kUA/L). Таким образом, сенсибилизация к **rAsp f 3** была обнаружена у 84% астматиков, сенсибилизированных к этому грибку. (32) Аналогичная сенсибилизация к **rAsp f 3** была выявлена у 72% из 89 лиц, сенсибилизированных к *A. fumigatus*. (33)

## Asp f 4

При оценке результатов внутрикожного тестирования у 50 пациентов с кистозным фиброзом (из них 12 с АБЛА и 21 с аллергией на *A. fumigatus*) все пациенты с АБЛА реагировали, по крайней мере, на один из двух используемых аллергенов *A. fumigatus* (**rAsp f 4** и **rAsp f 6**). Однако внутрикожные тесты были отрицательными или сомнительными у пациентов с аллергией на *A. fumigatus* и полностью отрицательными у пациентов из группы контроля.

Авторы предположили, что **rAsp f 4** и **rAsp f 6** можно считать специфическими маркерами АБЛА и, в частности, использовать для ранней диагностики болезни; четкое различие между аллергической сенсибилизацией к *A. fumigatus* и АБЛА имеет важное значение для назначения терапии и предотвращения ухудшения показателей функции лёгких у субъектов с АБЛА. (78) Аналогичные результаты получены в другом исследовании: было сделано заключение, что пороговые значения аллерген-специфических IgE для положительных кожных реакций с **rAsp f 4** и **rAsp f 6** 0,9 и 1,2 кU (A)/L соответствовали концентрациям специфических IgE в сыворотке от 2 до 3 мкг/л, что позволяет проводить чувствительную и высокоспецифическую диагностику АБЛА. (79)

## Asp f 6

Показано, что **Asp f 6** распознается IgE у пациентов с АБЛА, но не у лиц, сенсибилизированных к *A. fumigatus*, что может быть использовано для дифференциации этих двух групп пациентов. *A. fumigatus* колонизирует окружающую среду путем образования гиф. Гифы находятся в легких пациентов с АБЛА, но не у пациентов, страдающих атопической астмой. **Asp f 6** специфически экспрессируется в гифах, что может объяснить, почему IgE-ответ на **Asp f 6** специфичен для пациентов АБЛА. (41)

## Asp f 12

**Asp f 12** относится к семейству белков теплового шока 90 (Hsp 90). Показано, что рекомбинантный **Asp f 12** взаимодействует с сывороточными IgE- и IgG-антителами у пациентов с АБЛА. (47) Белки теплового шока являются важными медиаторами воспаления. (6)

## Asp f 16

У семидесяти процентов пациентов с АБЛА был выявлен высокий уровень сывороточных IgE-антител к **Asp f 16**, тогда как у пациентов с аллергической астмой и положительными кожными реакциями на аспергиллы без клинических симптомов АБЛА и пациентов из группы контроля при проведении ИФА **Asp f 16**-специфического связывания IgE не наблюдалось. (44)

## Asp f 18

Было показано, что **Asp f 18** реагирует с IgE-антителами у 79% лиц, сенсibilизированных к аспергиллам и может считаться мажорным аллергеном *A. fumigatus*. (52)

## Asp f 23

Специфический IgE к **Asp f 23** был обнаружен у 26,7% из 30 пациентов с АБЛА. (61)

## Asp f 34

**Asp f 34** представляет собой компонент грибковой клеточной стенки и имеет гомологию аминокислотной последовательности с PhiA, основным белком, необходимым для образования конидий у грибов рода *Aspergillus*. Было показано, что около 94% пациентов с АБЛА и 46% пациентов, сенсibilизированных к *A. fumigatus* имеют специфический сывороточный IgE к **Asp f 34**. Восемь пациентов с анти-**Asp f 34**-IgE в сыворотке показали положительный результат кожного прик-теста, тогда как у четырех *A. fumigatus*-сенсibilизированных пациентов без специфических IgE к **Asp f 34** и восьми здоровых человек из группы контроля результаты кожного прик-теста были отрицательными. (63)

## Asp f 56kD

IgE к **Asp f 56kD** был обнаружен у 75,5% из 12 пациентов с аллергией на *A. fumigatus*. Он также связывал IgG и IgE антитела, присутствующие в сыворотке пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллёзом. (2)

Специфические IgE к недавно выделенному аллергену, **Asp f AfCalAp**, ламинин-связывающему белку, были обнаружены в сыворотке 2 из 7 пациентов с АБЛА. (80)

## Итог

В ряде исследований была проведена оценка использования аллергенов *A. fumigatus* и рекомбинантных аллергенов при для диагностики заболеваний, вызванных аспергиллами. Исследования продемонстрировали гетерогенность профилей сенсibilизации к аллергенам *A. fumigatus*.

Один из вопросов, поднимавшихся в различных исследованиях - можно ли по IgE-реактивности на аллергены аспергилл, в частности на очищенные рекомбинантные формы, дифференцировать пациентов с АБЛА и пациентов-атопиков с КФ. В одном из них оценивалась реакция сывороточного IgE с семью рекомбинантными очищенными аллергенами и неочищенным экстрактом *A. fumigatus* у 15 пациентов с АБЛА, 23 пациентов с КФ и положительными кожными пробами с *A. fumigatus* (ST +) и 19 пациентов с КФ и отрицательными кожными пробами с *A. fumigatus* (ST -). Четверо пациентов из группы АБЛА были обследованы до и после развития этого заболевания. IgE-реактивность к **Asp f 2**, **Asp f 3**, **Asp f 4**, **Asp f 6** и **Asp f 16** у пациентов с АБЛА была существенно выше, чем у пациентов из групп КФ (ST+) и КФ (ST-), не страдающих АБЛА. У пациентов с АБЛА, обследованных в период ремиссии заболевания, IgE-реактивность к **Asp f 3** и **Asp f 4** также была значимо выше, чем у пациентов с КФ (ST+) без АБЛА. Таким образом, положительный или отрицательный IgE-ответ на **Asp f 3** и **Asp f 4** позволял дифференцировать пациентов с АБЛА, пациентов с КФ и положительными кожными пробами с *A. fumigatus* (ST +) и пациентов с КФ и отрицательными кожными пробами с *A. fumigatus* (ST -).

Исследование показало, что связывание IgE с очищенными аллергенами *A. fumigatus*, особенно с **Asp f 3** и **Asp f 4**, отличает пациентов с АБЛА от пациентов-атопиков с КФ и аллергией на *A. fumigatus*. Повышение IgE-реактивности к отдельным очищенным аллергенам, особенно к **Asp f 3**, позволяет дифференцировать стадии обострения и ремиссии АБЛА более достоверно, чем повышение IgE-реактивности к неочищенному экстракту *A. fumigatus*. (81)

Также в более раннем исследовании были продемонстрированы различные IgE-ответы на аллергены у пациентов с КФ, сенсibilизированных к *A. fumigatus*, с АБЛА или без, и пациентов группы контроля с КФ без сенсibilизации к *A. fumigatus*. **rAsp f 1** и **rAsp f 3** связывались IgE-антителами в сыворотках пациентов с КФ, сенсibilизированных к *A. fumigatus*, с АБЛА или без. **rAsp f 6** and **rAsp f 4** связывались IgE-антителами только в сыворотках пациентов с КФ и АБЛА. Авторы пришли к выводу, что **Asp f 4** и **Asp f 6** являются специфическими маркерами АБЛА и позволяют провести чувствительную, высокоспецифичную диагностику заболевания. Исходя из полученных данных, можно предположить, что IgE-ответ на колонизацию бронхиального дерева *A. fumigatus* у пациентов с КФ и АБЛА или аллергией на данный микроорганизм будет различным. (46)

Другие исследования также продемонстрировали схожую вариабельность и аналогичные маркеры. В исследовании, изучавшем рекомбинантные **Asp f1, f2, f3, f4** и **f6** приняли участие пациенты с АБЛА, пациенты с астмой и положительными результатами прик-тестов с *A. fumigatus* и контрольная группа здоровых индивидуумов (все из США и Швейцарии). Все рекомбинантные аллергены связывались IgE-антителами в сыворотке пациентов с АБЛА, и в меньшей степени - астматиков и контрольной группы. Рекомбинантные **Asp f 2, f 4** и **f 6** реагировали с IgE-антителами в сыворотке всех пациентов с АБЛА, что привело авторов к выводу, что **Asp f 2, f 4** и **f 6** могут использоваться для серодиагностики АБЛА. Связывание IgE-антител с **Asp f 1** и **f 3** было неспецифическим. (82)

В наблюдательном кросс-секционном исследовании с участием 65 бразильских пациентов (в возрасте от 12 до 81 лет) с астмой, сенсibilизированных к *A. Fumigatus* по результатам кожных проб, специфический IgE к **Asp f (IgEm3)** был обнаружен у 40% пациентов. Только у 19 из этих 65 пациентов были обнаружены специфические IgE хотя бы к одному из рекомбинантных аллергенов **Asp f1, f2, f3, f4** и **f6**. АБЛА был диагностирован согласно классическим критериям у шести пациентов (9,2%); и только у 2 из них были обнаружены специфические IgE к рекомбинантным аллергенам. У одного был низкий уровень специфических IgE только к **rAsp f 3**. (83)

## Потенциальная перекрёстная реактивность

**Mala f 2** и **Mala f 3** из *Malassezia furfur*, распространённого аллергена при atopическом дерматите, имеют гомологию аминокислотных последовательностей с двумя пероксисомальными мембранными белками *Candida boidinii* и **Asp f 3**. (84, 85)

**Mala s 11** из *Malassezia furfur* имеет высокую степень гомологии аминокислотной последовательности с супероксиддисмутазой марганца (MnSOD) *Homo sapiens* (50%) и *A. fumigatus* (**Asp f 6**) (56%). (86) Клиническая значимость этой перекрестной реактивности не определялась, за исключением того, что MnSOD других организмов (включая людей) распознавались IgE-антителами лиц, сенсibilизированных к **Asp f 6**. (37)

**Asp f 12**, белок теплового шока, принадлежащий семейству hsp 90, гомологичен другим членам семейства белков теплового шока hsp 90 людей и других организмов. (47) Клиническая значимость этих данных на сегодняшний день не определена.

**Pen ch 13**, аллерген щелочной сериновой протеазы из *P. chrysogenum*, обладает перекрестной реактивностью с **Pen c 13** *Penicillium citrinum* и **Asp f 13**, что указывает на то, что у пациентов-атопиков, сенсibilизированных к одному из этих распространенных видов грибов, могут возникать аллергические симптомы при воздействии других видов наружных плесневых грибов из-за перекрестно-реактивных IgE-антител к этой протеазе. (87) **Asp f 13** также имеет идентичность 42-49% с двумя протеазами из *P. cyclopium* и *T. Album* и с аллергеном **Pen c 1** из *P. citrinum*. (48)

Было показано, что аминокислотная последовательность **Asp f 16** высокоомологична последовательности **Asp f 9** в N-концевой области белка. (46)

**Asp f 18**, мажорный аллерген аспергиллы, вакуолярная сериновая протеиназа, демонстрирует перекрёстную IgE-реактивность с *P. notatum* и *P. oxalicum*. (58)

Сообщалось, что между энлазами *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* и *A. fumigatus* наблюдается широкая перекрёстная реактивность. (88) Показано, что энлаза *S. cerevisiae* (пекарских дрожжей) проявляет широкую перекрёстную реактивность с другими грибковыми энлазами, в частности с энлазами *C. herbarum*, *A. alternata*, *C. Albicans* и **Asp f 22**. (64) Энлаза *Rhodotorula mucilaginosa* имеет высокую идентичность аминокислотной последовательности с аллергенами из *C. albicans* (85%), *S. cerevisiae* (76%), *P. citrinum* (76%), *A. fumigatus* (76%), *C. herbarum* (76,5%) и *A. alternata* (74%). Однако авторы отмечают, что, хотя энлазы различных видов плесневых грибов имеют высокую степень сходства, большинство пациентов с аллергией, участвовавших в этом исследовании, демонстрировали различную IgE-реактивность к 5 различным грибковым энлазам. (62)

**Asp f 27**, циклофилин, может проявлять перекрёстную реактивность с другими циклофилинами, такими как Mala s 6 из *Malassezia sympodialis*. (66)

Показано, что **Asp f глутатион-S-трансфераза** обладает перекрёстной реактивностью с экстрактами других плесневых грибов, содержащих этот аллерген, например, *A. alternata*, *C. herbarum*, *Curvularia lunata* и *Epicoccum purpurascens*. (64)

## Клинический опыт

### IgE-опосредованные реакции

*Aspergillus fumigatus* является одним из наиболее распространенных патогенов, переносимых по воздуху, и этиологическим агентом 80% заболеваний, связанных с аспергиллами. Вдыхание конидий и мицелия *A. fumigatus* может приводить к доброкачественной колонизации лёгкого и впоследствии – к ряду заболеваний, тяжесть которых зависит от иммунного ответа хозяина. В результате сложности антигенной структуры *A. fumigatus* особенности иммунного ответа приводят к широкому спектру клинических состояний, таких как гиперчувствительность, пневмонит, аллергический ринит, IgE-опосредованная астма, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аспергиллома и инвазивный аспергиллёз у пациентов с иммунодефицитными состояниями и у пациентов с кистозным фиброзом. (1, 6, 89, 90, 91, 92, 93)

Другие виды, ассоциированные с аспергиллезом - *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. oryzae* и *A. ochraceous*. (6)

Могут возникнуть другие необычные состояния, связанные с аспергиллами. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-синдром) является редко описываемой находкой при инвазивном лёгочном аспергиллезе. (94) Сообщается о системном аспергиллёзе, имеющем отличительные симптомы. (95) Также описан остеомиелит. (96)

Около 15-20% пациентов с аллергической бронхиальной астмой страдают аллергией, вызванной аспергиллами. АБЛА является иммунологически сложным аллергическим заболеванием, в патогенезе которого участвуют реакции гиперчувствительности типа I и типа III. АБЛА может возникать как осложнение астмы или кистозного фиброза (КФ). (97)

АБЛА клинически характеризуется эпизодической бронхиальной обструкцией; положительной реактивностью кожи немедленного типа; повышением уровней общего иммуноглобулина E (IgE), специфических IgG-и IgE-антитела; периферической и лёгочной эозинофилией; центральными бронхоэктазами и отхождением коричневой мокроты. (13) Высокие уровни специфических IgE- и IgG-антител у этих пациентов имеют

диагностическую значимость. (3) Высокие уровни специфических IgE-антитела к *A. fumigatus* отмечены в более чем 80% случаев клинически подтвержденного АБЛА. (98)

Хотя и не часто, АБЛА может возникать в любом возрасте, о чем свидетельствует случай АБЛА с внутригрудной аденопатией у 42-месячного мальчика. (99) В индийском исследовании, проводимом в течение 2-х лет, пациенты с астмой направлялись в северо-индийскую пульмонологическую клинику на скрининг – проведение кожных проб с экстрактом аспергилл. У 223 из 564 (39,5%) результаты кожных проб были положительными, у 126 пациентов (27,2%) был диагностирован АБЛА. (100)

*A. fumigatus* также является значимым возбудителем аллергического грибкового синусита. (9) Сообщалось, что и другие болезни, такие как экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит) и «лёгкое фермера», связаны с этим видом грибка. (101, 102, 103)

В японском исследовании с участием 94 пациентов с астмой (средний возраст 12 лет) изучалась сенсibilизация к *A. restrictus*, *A. fumigatus*, *A. alternata* и домашней пыли с помощью кожных проб и определения специфических IgE в сыворотке. Положительные результаты кожных проб продемонстрировали 8 (8,5%), 8 (8,5%), 15 (16,0%) и 69 (73,4%) пациентов соответственно. У 22 (23,4%) в сыворотке были обнаружены специфические IgE-антитела к *A. fumigatus*. (104) Аналогичным образом, в исследовании, проведенном в Сан-Паулу, Бразилия, оценивалась сенсibilизация к 42 видам грибов у 201 пациента с астмой и/или аллергическим ринитом. Результаты кожных проб показали, что 15 пациентов были сенсibilизированы к альтернариам, 15 – к аспергиллам, 23 – к ауреобасидиумам, 37 – к кандидам, 15 – к хетомиумам и 19 – к эпикоккам. (105)

В исследовании, проведенном в Метрополисе Калькутты, Индия, 1079 пациентам с аллергией в возрасте от 5 до 50 лет были проведены кожные пробы с 16 распространёнными аэроаллергенами. 22% были сенсibilизированы к *A. fumigatus*. (106) В другом недавнем индийском докладе о результатах 2880 кожных прик-тестов с 60 аллергенами, выполненных у 48 пациентов с назобронхиальной аллергией, сообщалось, что *A. fumigatus* является распространённым аллергеном. (107)

Большое общеевропейское исследование профилей сенсibilизации у пациентов по всей Европе с использованием кожных прик-тестов с различными ингаляционными аллергенами показало, что уровень сенсibilизации к аспергиллам варьируется от страны к стране: Австрия (Вена) - 0,5; Бельгия (Гент) - 2,4; Дания (Оденсе) - 4,8; Финляндия (Хельсинки) - 2,5; Франция (Монпелье) - 4,3; Германия (Берлин / Мюнхен) - 6,2; Греция (Афины) - 10,3; Венгрия (Будапешт) - 2,5; Италия (Генуя / Палермо) - 0,4; Нидерланды (Амстердам) - 4,6; Польша (Лодзь) - 4,8; Португалия (Коимбра) - 6,9; Швейцария (Цюрих) - 2,1; Соединенное Королевство (Лондон) – 7,9. (108) Аналогичные результаты приводятся во второй публикации. (109)

В японском исследовании, посвященном оценке распространенности аллергического ринита у субъектов в возрасте от 20 до 49 лет, наиболее значимыми источниками аллергенов были названы пыльца кедра и клещи. Два процента пациентов были сенсibilизированы к *A. fumigatus*. (110)

В тайском исследовании с участием 434 пациентов с аллергическим ринитом 277 из них (63,8%) продемонстрировали положительные результаты кожных проб, в том числе 2,2% были сенсibilизированы к аспергиллам. (111)

Целью турецкого исследования было определить, являются ли близкие родственники пациентов с респираторной аллергией более склонными к положительным результатам кожных проб на те же экстракты аллергенов, что и неродственные пациенты. Были проведены кожные пробы с 35 распространёнными аэроаллергенами у 264 пар генетически связанных субъектов и 264 пары неродственных субъектов одного пола и возраста. Сенсibilизация к смеси аспергилл была обнаружена у 3,4% пациентов. (112)

Очевидно, что частота сенсibilизации может варьироваться как в разных группах населения, так и в зависимости от местности проживания. Монгольское скрининговое исследование 9453 субъектов в возрасте от 10 до 60 лет, из которых подгруппа из 869 субъектов прошла клиническое обследование (включая кожные пробы), показало, что частота сенсibilизации к *A. fumigatus* в городе Улан-Батор составляет 1,8% по сравнению с 0,3% для пациентов из сельской местности. (113)

Важно отметить, что даже маленькие дети могут быть сенсibilизированы, как показано в исследовании аллергии на яйцо у 2-летних; из 1942 детей трое (0,2%) были сенсibilизированы к *A. fumigatus*. (114)

Датское исследование оценивало сенсibilизацию к трем распространенным видам плесени (*C. herbarum*, *A. alternata*, *A. fumigatus*) и другим распространенным ингаляционным аллергенам у 677 пациентов с астмой с применением кожных проб и определения специфических IgE в сыворотке. У 10% пациентов были положительные результаты кожных тестов, и у 5% в сыворотке были обнаружены специфические IgE по меньшей мере к одному виду плесневых грибов. (115)

В исследовании, посвященном оценке специфических IgG-антител к антигенам, полученным из загрязненного кондиционера в сыворотке 134 работников типографии, 64% рабочих имели значительно повышенный уровень IgG-антител к этим антигенам по сравнению с контрольной группой: *Fusarium* 25%, *Penicillium notatum* 23%, *Alternaria tenuis* 13%, *Aureobasidium pullulans* 12%, *Sphaeropsidales* species 9%, *Microspolyspora faeni* 3%, *A. fumigatus* 2% и *Thermoactinomyces vulgaris* 2%. Авторы пришли к выводу, что экстракты из влаги в загрязненных кондиционерах являются оптимальным источником антигенов для диагностики «кондиционерного пневмонита». (116)

Важно отметить, что АБЛА, аллергический аспергиллезный синусит и аспергиллома могут возникать одновременно у одного пациента. (117)

Лица, работающие в лабораториях (в частности, в медицинских исследовательских лабораториях), также могут быть подвержены воздействию этого грибка, о чем свидетельствует отчет 4 работников медицинских исследовательских лабораторий, расположенных на уровне подвалов университетского объекта, оборудованных системой увлажнения воздуха. Они жаловались на кашель и/или астму и/или ринит во время работы в этих помещениях. В некоторых из этих лабораторий были обнаружены *A. fumigatus* и *Penicillium notatum*. Специфическая IgE-сенсibilизация к *A. fumigatus* была обнаружена у 8 работников-атопиков и у 6 неатопиков, а к *P. notatum* - у 7 атопиков и 4 неатопиков. Наличие аспергиллеза или АБЛА у сенсibilизированных субъектов было исключено. (118)

В Испании часто используется волокно эспарто, что может приводить к респираторным заболеваниям. Описан случай пяти штукатуров из одной семьи, у которых развивался кашель, одышка, недомогание и лихорадка после контакта с эспартовым волокном, используемым в их работе. В сыворотке всех пациентов были обнаружены антитела к экстракту эспарто и специфические IgG-антитела к *A. Fumigatus*. Данный грибок также был обнаружен в образцах эспартового волокна. (119) Этот плесневый грибок также часто присутствует в образцах воздуха из амбаров. (120)

Пациенты с пситтакозом, первично сенсibilизированные к аллергенам птичьих сывороток и птичьему помету, могут чаще сенсibilизироваться к другим аллергенам, таким как *A. fumigatus*. (121)

Исследования иммунотерапии аллергенами этого микроорганизма всё ещё находятся в зачаточном состоянии. (6, 122, 123)

Составлено доктором Харрисом Стейнманом.

## Обзор литературы

1. Latgè JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. Trends Microbiol. 2001; 9:382-9.
2. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol. 2002; 10:685-92.
3. Nierman WC, Pain A, Anderson MJ, Wortman JR, Kim HS, Arroyo J, Berriman M, Abe K, Archer DB, Bermejo C, Bennett J, Bowyer P, et al. Genomic sequence of the pathogenic and allergenic filamentous fungus *Aspergillus fumigatus*. Nature 2005;438(7071):1151-6.
4. Nigam S, Ghosh PC, Sarma PU. A new glycoprotein allergen/antigen with the protease activity from *Aspergillus fumigatus*. Int Arch Allergy Immunol 2003;132(2):124-31.



5. Samuelsen H, Karlsson-Borgå Å, Paulsen BS, Wold JK, Rolfsen W. Purification of a 20 kD allergen from *Aspergillus fumigatus*. *Allergy* 1990;45.
6. Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kurup VP. Molecular characterization of *aspergillus fumigatus* allergens. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42(4):239-48.
7. Purkayastha S, Madan T, Shah A, Krishnamurthy HG, Sarma PU. Multifunctional antigens of *A. fumigatus* and specific antibodies. *Appl Biochem Biotechnol* 2000;83(1-3):271-83.
8. Burge HA. Fungus allergens. *Clin Rev Allergy* 1985; 2:319-29.
9. Legator MS, Kline G, Sadagopa Ramanujam VM, Cunningham BR, Ward JB, Gad-El Karim MM. Aflatoxin B1 in mould extracts used for desensitization. [Letter] *Lancet* 1983;2(8355):915.
10. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list <http://www.allergen.org/> 2010.
11. Bowyer P, Denning DW. Genomic analysis of allergen genes in *Aspergillus* spp: the relevance of genomics to everyday research. *Med Mycol* 2007;45(1):17-26.
12. Kamal N, Chowdhury S, Madan T, Sharma D, Attreyi M, Haq W, Katti SB, Kumar A, Sarma PU. Tryptophan residue is essential for immunoreactivity of a diagnostically relevant peptide epitope of *A. fumigatus*. *Mol Cell Biochem* 2005;275(1-2):223-31.
13. Madan T, Priyadarsiny P, Vaid M, Kamal N, Shah A, Haq W, Katti SB, Sarma PU. Use of a synthetic peptide epitope of Asp f 1, a major allergen or antigen of *Aspergillus fumigatus*, for improved immunodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(3):552-8.
14. Priyadarsiny P, Swain PK, Sarma PU. Expression and characterization of Asp fl, an immunodominant allergen/antigen of *A. fumigatus* in insect cell. *Mol Cell Biochem* 2003;252(1-2):157-63.
15. McCann WA, Cromie M, Chandler F, Ford J, Dolen WK. Sensitization to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(2):203-8.
16. Crameri R. Molecular cloning of *Aspergillus fumigatus* allergens and their role in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chem Immunol* 2002; 81:73-93.
17. Kurup VP, Shen HD, Vijay H. Immunobiology of fungal allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129(3):181-8.
18. Ryan TJ, Whitehead LW, Connor TH, Bureau KD. Survey of the Asp f 1 allergen in office environments. *Appl Occup Environ Hyg* 2001;16(6):679-84.
19. Sarma PV, Purkayastha S, Madan T, Sarma PU. Expression of an epitopic region of Aspfl, an allergen/antigen/cytotoxin of *Aspergillus fumigatus*. *Immunol Lett* 1999;70(3):151-5.
20. Kurup VP, Banerjee B, Murali PS, Greenberger PA, Krishnan M, Hari V, Fink JN. Immunodominant peptide epitopes of allergen, Asp f 1 from the fungus *Aspergillus fumigatus*. *Peptides* 1998;19(9):1469-77.
21. Madan T, Arora N, Sarma PU. Ribonuclease activity dependent cytotoxicity of Asp fl, a major allergen of *A. fumigatus*. *Mol Cell Biochem* 1997;175(1-2):21-7.
22. Crameri R, Lidholm J, Gronlund H, Stuber D, Blaser K, Menz G. Automated specific IgE assay with recombinant allergens: evaluation of the recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I in the Pharmacia Cap System. *Clin Exp Allergy* 1996;26(12):1411-9.
23. Moser M, Crameri R, Menz G, Suter M. Recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a (rAsp f I/a) in the diagnosis of *Aspergillus* related diseases. *Agents Actions Suppl* 1993; 43:131-7.
24. Arruda LK, Platts-Mills TA, Longbottom JL, el-Dahr JM, Chapman MD. *Aspergillus fumigatus*: identification of 16, 18, and 45 kd antigens recognized by human IgG and IgE antibodies and murine monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(6):1166-76.

25. Arruda LK, Mann BJ, Chapman MD. Selective expression of a major allergen and cytotoxin, Asp f I, in *Aspergillus fumigatus*. Implications for the immunopathogenesis of *Aspergillus*-related diseases. *J Immunol* 1992;149(10):3354-9.
26. Arruda LK, Platts-Mills TA, Fox JW, Chapman MD. *Aspergillus fumigatus* allergen I, a major IgE-binding protein, is a member of the mitogillin family of cytotoxins. *J Exp Med.* 1990; 172:1529-32.
27. Gautam P, Sundaram CS, Madan T, Gade WN, Shah A, Sirdeshmukh R, Sarma PU. Identification of novel allergens of *Aspergillus fumigatus* using immunoproteomics approach. *Clin Exp Allergy* 2007;37(8):1239-49.
28. Banerjee B, Kurup VP, Greenberger PA, Kelly KJ, Fink JN. C-terminal cysteine residues determine the IgE binding of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 2. *J Immunol* 2002;169(9):5137-44.
29. Tang B, Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kelly KJ, Kurup VP. Antibody binding of deletion mutants of Asp f 2, the major *Aspergillus fumigatus* allergen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270(3):1128-35.
30. Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kurup VP. Conformational and linear B-cell epitopes of Asp f 2, a major allergen of *Aspergillus fumigatus*, bind differently to immunoglobulin E antibody in the sera of allergic bronchopulmonary aspergillosis patients. *Infect Immun* 1999;67(5):2284-91.
31. Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kurup VP. Immunological characterization of Asp f 2, a major allergen from *Aspergillus fumigatus* associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Infect Immun* 1998;66(11):5175-82.
32. Banerjee B, Kurup VP, Greenberger PA, Hoffman DR, Nair DS, Fink JN. Purification of a major allergen, Asp f 2 binding to IgE in allergic bronchopulmonary aspergillosis, from culture filtrate of *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):821-7.
33. Banerjee B, Kurup VP, Phadnis S, Greenberger PA, Fink JN. Molecular cloning and expression of a recombinant *Aspergillus fumigatus* protein Asp f II with significant immunoglobulin E reactivity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 1996;127(3):253-62.
34. Teshima R, Ikebuchi H, Sawada J, Miyachi S, Kitani S, Iwama M, Irie M, Ichinoe M, Terao T. Isolation and characterization of a major allergenic component (gp55) of *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(5):698-706.
35. Ramachandran H, Jayaraman V, Banerjee B, Greenberger PA, Kelly KJ, Fink JN, Kurup VP. IgE binding conformational epitopes of Asp f 3, a major allergen of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Immunol* 2002;103(3 Pt 1):324-33.
36. Hemmann S, Ismail C, Blaser K, Menz G, Cramer R. Skin-test reactivity and isotype-specific immune responses to recombinant Asp f 3, a major allergen of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Allergy* 1998;28(7):860-7.
37. Hemmann S, Blaser K, Cramer R. Allergens of *Aspergillus fumigatus* and *Candida boidinii* share IgE-binding epitopes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1956-62.
38. Ramachandran H, Banerjee B, Greenberger PA, Kelly KJ, Fink JN, Kurup VP. Role of C-terminal cysteine residues of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 4 in immunoglobulin E binding. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(2):261-5.
39. Cramer R. Recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens: from the nucleotide sequences to clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115(2):99-114.
40. Cramer R, Blaser K. Cloning *Aspergillus fumigatus* allergens by the pJuFo filamentous phage display system. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110(1):41-5.
41. Sarfati J, Monod M, Recco P, Sulahian A, Pinel C, Candolfi E, Fontaine T, Debeaupuis JP, Tabouret M, Latgé JP. Recombinant antigens as diagnostic markers for aspergillosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55(4):279-91.

42. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, Trautmann A, Wuthrich B, Blaser K, Scheynius A, Crameri R. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):1068-75.
43. Fluckiger S, Mittl PR, Scapozza L, Fijten H, Folkers G, Grutter MG, Blaser K, Crameri R. Comparison of the crystal structures of the human manganese superoxide dismutase and the homologous *Aspergillus fumigatus* allergen at 2-Å resolution. *J Immunol* 2002;168(3):1267-72.
44. Fluckiger S, Scapozza L, Mayer C, Blaser K, Folkers G, Crameri R. Immunological and structural analysis of ige-mediated cross-reactivity between manganese superoxide dismutases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128(4):292-303.
45. Mayer C; Hemmann S; Faith A; Blaser K; et al. Cloning, production, characterization and IgE cross-reactivity of different manganese superoxide dismutases in individuals sensitized to *Aspergillus fumigatus*. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113(1-3):213-5.
46. Hemmann S, Nikolaizik WH, Schoni MH, Blaser K, Crameri R. Differential IgE recognition of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or *Aspergillus* allergy. *Eur J Immunol* 1998;28(4):1155-60.
47. Schwienbacher M, Israel L, Heesemann J, Ebel F. Asp f6, an *Aspergillus* allergen specifically recognized by IgE from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, is differentially expressed during germination. *Allergy* 2005;60(11):1430-5.
48. Mayer C, Appenzeller U, Seelbach H, Achatz G, Oberkofler H, Breitenbach M, Blaser K, Crameri R. Humoral and cell-mediated autoimmune reactions to human acidic ribosomal P2 protein in individuals sensitized to *Aspergillus fumigatus* P2 protein. *J Exp Med* 1999;189(9):1507-12.
49. Denikus N, Orfaniotou F, Wulf G, Lehmann PF, Monod M, Reichard U Fungal antigens expressed during invasive aspergillosis. *Infect Immun* 2005;73(8):4704-13.
50. Banerjee B, Kurup VP, Greenberger PA, Johnson BD, Fink JN. Cloning and expression of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 16 mediating both humoral and cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Clin Exp Allergy* 2001;31(5):761-70.
51. Limacher A, Kloer DP, Flückiger S, Folkers G, Crameri R, Scapozza L. The crystal structure of *Aspergillus fumigatus* cyclophilin reveals 3D domain swapping of a central element. *Structure* 2006;14(2):185-95.
52. Fluckiger S, Fijten H, Whitley P, Blaser K, Crameri R. Cyclophilins, a new family of cross-reactive allergens. *Eur J Immunol* 2002;32(1):10-7.
53. Kumar, A., L.V. Reddy, A. Sochanik, and V.P. Kurup. Isolation and characterization of a recombinant heat shock protein of *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:1024-30.
54. Chow LP, Liu SL, Yu CJ, Liao HK, Tsai JJ, Tang TK. Identification and expression of an allergen Asp f 13 from *Aspergillus fumigatus* and epitope mapping using human IgE antibodies and rabbit polyclonal antibodies. *Biochem J* 2000;346 Pt 2:423-31.
55. Moser M, Menz G, Blaser K, Crameri R. Recombinant expression and antigenic properties of a 32-kilodalton extracellular alkaline protease, representing a possible virulence factor from *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* 1994;62(3):936-42.
56. Jatou-Ogay K, Suter M, Crameri R, Falchetto R, Fatih A, Monod M. Nucleotide sequence of a genomic and a cDNA clone encoding an extracellular alkaline protease of *Aspergillus fumigatus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;71(2):163-8.
57. Ramadan G, Davies B, Kurup VP, Keever-Taylor CA. Generation of Th1 T cell responses directed to a HLA Class II restricted epitope from the *Aspergillus f16* allergen. *Clin Exp Immunol* 2005;139(2):257-67.

58. Shen HD, Lin WL, Tam MF, Chou H, Wang CW, Tsai JJ, Wang SR, Han SH. Identification of vacuolar serine proteinase as a major allergen of *Aspergillus fumigatus* by immunoblotting and N-terminal amino acid sequence analysis. *Clin Exp Allergy* 2001;31(2):295-302.
59. Reichard U, Cole GT, Hill TW, Rùchel R, Monod M. Molecular characterization and influence on fungal development of ALP2, a novel serine proteinase from *Aspergillus fumigatus*. *Int J Med Microbiol* 2000;290(6):549-58.
60. Shen HD, Tam MF, Chou H, Han SH. The importance of serine proteinases as aeroallergens associated with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119(4):259-64.
61. Shen HD, Ling WL, Tan MF, Wang SR, Chou H, Han SH. Vacuolar serine proteinase: A major allergen of *Aspergillus fumigatus*. 10th International Congress of Immunology, Abstract 1998.
62. Chang CY, Chou H, Tam MF, Tang RB, Lai HY, Shen HD. Characterization of enolase allergen from *Rhodotorula mucilaginosa*. *J Biomed Sci* 2002;9(6 Pt 2):645-55.
63. Lai HY, Tam MF, Tang RB, Chou H, Chang CY, Tsai JJ, Shen HD. cDNA cloning and immunological characterization of a newly identified enolase allergen from *Penicillium citrinum* and *Aspergillus fumigatus*. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127(3):181-90.
64. Simon-Nobbe B, Probst G, Kajava AV, Oberkofler H, Susani M, Cramer R, et al. IgE-binding epitopes of enolases, a class of highly conserved fungal allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):887-95.
65. Saxena S, Madan T, Muralidhar K, Sarma PU. cDNA cloning, expression and characterization of an allergenic L3 ribosomal protein of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Immunol* 2003;134(1):86-91.
66. Glaser AG, Limacher A, Flùckiger S, Scheynius A, Scapozza L, Cramer R. Analysis of the cross-reactivity and of the 1.5 A crystal structure of the *Malassezia sympodialis* Mala s 6 allergen, a member of the cyclophilin pan-allergen family. *Biochem J* 2006;396(1):41-9.
67. Glaser AG, Menz G, Kirsch AI, Zeller S, Cramer R, Rhyner C. Auto- and cross-reactivity to thioredoxin allergens in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2008;63(12):1617-23.
68. Limacher A, Glaser AG, Meier C, Schmid-Grendelmeier P, Zeller S, Scapozza L, Cramer R. Cross-reactivity and 1.4-A crystal structure of *Malassezia sympodialis* thioredoxin (Mala s 13), a member of a new pan-allergen family. *J Immunol* 2007;178(1):389-96.
69. Glaser AG, Kirsch AI, Zeller S, Menz G, Rhyner C, Cramer R. Molecular and immunological characterization of Asp f 34, a novel major cell wall allergen of *Aspergillus fumigatus*. *Allergy* 2009;64(8):1144-51.
70. Shankar J, Gupta PD, Sridhara S, Singh BP, Gaur SN, Arora N. Immunobiochemical analysis of cross-reactive glutathione-S-transferase allergen from different fungal sources. *Immunol Invest* 2005;34(1):37-51.
71. Kao R, Martínez-Ruiz A, Martínez-del-Pozo A, Cramer R, Davies J. Mitogillin and related fungal ribotoxins. *Methods Enzymol.* 2001; 341:324-35.
72. Garcíá-Ortega L, Lacadena J, Villalba M, Rodríguez R, Crespo JF, Rodríguez J, Pascual C, Olmo N, Oñaderra M, del Pozo AM, Gavilanes JG. Production and characterization of a noncytotoxic deletion variant of the *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 1 displaying reduced IgE binding. *FEBS J* 2005; 272:2536-44.
73. Sporik RB, Arruda LK, Woodfolk J, Chapman MD, Platts-Mills TA. Environmental exposure to *Aspergillus fumigatus* allergen (Asp f I). *Clin Exp Allergy* 1993;23(4):326-31.
74. Moser M, Cramer R, Menz G, Schneider T, Dudler T, et al. Cloning and expression of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a (rAsp f I/a) with IgE binding and type I skin test activity. *J Immunol* 1992; 149:454-60.
75. Disch R, Menz G, Blaser K, Cramer R. Different reactivity to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a in patients with atopic dermatitis or allergic asthma sensitised to *Aspergillus fumigatus*. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108(1):89-94.

76. Nikolaizik WH, Moser M, Cramer R, Little S, Warner JO, Blaser K, Schoeni MH. Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-specific serology. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):634-9.
77. el-Dahr JM, Fink R, Selden R, Arruda LK, Platts-Mills TA, Heymann PW. Development of immune responses to *Aspergillus* at an early age in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1513-8.
78. Nikolaizik WH, Weichel M, Blaser K, Cramer R. Intracutaneous tests with recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):916-21.
79. Hemmann S, Menz G, Ismail C, Blaser K, Cramer R. Skin test reactivity to 2 recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in A *fumigatus*-sensitized asthmatic subjects allows diagnostic separation of allergic bronchopulmonary aspergillosis from fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 1):601-7.
80. Upadhyay SK, Mahajan L, Ramjee S, Singh Y, Basir SF, Madan T. Identification and characterization of a laminin-binding protein of *Aspergillus fumigatus*: extracellular thaumatin domain protein (AfCalAp). *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 6):714-22.
81. Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Kurup VP. IgE antibody to *Aspergillus fumigatus* recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2004;59(2):198-203.
82. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger PA, Blaser K, Cramer R. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy* 2000;30(7):988-93.
83. Giavina-Bianchi P, Oliveira E, Kalil J. Specific IgE against recombinant allergens in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(9):967-8.
84. Yasueda H, Hashida-Okado T, Saito A, Uchida K, Kuroda M, Onishi Y, Takahashi K, Yamaguchi H, Takesako K, Akiyama K. Identification and cloning of two novel allergens from the lipophilic yeast, *Malassezia furfur*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;248(2):240-4.
85. Lindborg M, Magnusson CG, Zargari A, Schmidt M, Scheynius A, et al. Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast *Malassezia furfur* by phage surface display technology. *J Invest Dermatol* 1999;113(2):156-61.
86. Vilhelmsson M, Glaser AG, Martinez DB, Schmidt M, Johansson C, Rhyner C, Berndt KD, Scheynius A, Cramer R, Achour A, Zargari A. Mutational analysis of amino acid residues involved in IgE-binding to the *Malassezia sympodialis* allergen Mala s 11. *Mol Immunol* 2008;46(2):294-303.
87. Chou H, Lai HY, Tam MF, Chou MY, Wang SR, Han SH, Shen HD. cDNA Cloning, Biological and Immunological Characterization of the Alkaline Serine Protease Major Allergen from *Penicillium chrysogenum*. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127(1):15-26.
88. Breitenbach M, Simon-Nobbe B. The allergens of *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata*. *Chem Immunol* 2002; 81:48-72.
89. Wark PA, Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: new concepts of pathogenesis and treatment. *Respirology*. 2001; 6:1-7.
90. Helbling A, Reese G, Horner WE, Lehrer SB. Current aspects of fungal spores allergy. [German] *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124(21):885-92.
91. Kanthan SK, Bush A, Kemp M, Buchdahl R. Factors effecting impact of *Aspergillus fumigatus* sensitization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(9):785-93.
92. Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, Schoeni-Affolter F, Schoeni MH. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2005;164(9):577-82.

93. Nagasawa M, Itoh S, Tomizawa D, Kajiwara M, Sugimoto T, Kumagai J. Invasive subglottal aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia: a case report. *J Infect* 2002;44(3):198-201.
94. Lai CC, Liaw SJ, Lee LN, Hsiao CH, Yu CJ, Hsueh PR. Invasive pulmonary aspergillosis: high incidence of disseminated intravascular coagulation in fatal cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(2):141-7.
95. Telander DG, Pambuccian SE, Olsen TW. Systemic *Aspergillus* presenting with visual symptoms. *Retina* 2004;24(1):166-8.
96. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*. *Int J Infect Dis* 2004;8(2):103-10.
97. Slavin RG, Hutcheson PS, Chauhan B, Bellone CJ. An overview of allergic bronchopulmonary aspergillosis with some new insights. *Allergy Asthma Proc* 2004;25(6):395-9.
98. Virchow C, Roth A, Debelic M, Möller E. Radioallergosorbent-test (RAST) bei Schimmelpilzsporensensibilisierung. *Praxder Pneum* 1975; 29:555-67
99. Shah A, Kala J, Sahay S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with hilar adenopathy in a 42-month-old boy. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(8):747-8.
100. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest* 2006;130(2):442-8.
101. Gravesen S. Fungi as a cause of allergic disease. *Allergy* 1979; 34:135-54.
102. Katayama N, Fujimura M, Yasui M, Ogawa H, Nakao S. Hypersensitivity pneumonitis and bronchial asthma attacks caused by environmental fungi. *Allergol Int* 2008;57(3):277-80.
103. Greenberger PA. Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc* 2004;25(4):219-23.
104. Sakamoto T, Ito K, Yamada M, Iguchi H, Ueda M, Matsuda Y, Torii S. Allergenicity of the osmophilic fungus *Aspergillus restrictus* evaluated by skin prick test and radioallergosorbent test. [Japanese] *Arerugi* 1990;39(11):1492-8.
105. Mohovic J, Gambale W, Croce J. Cutaneous positivity in patients with respiratory allergies to 42 allergenic extracts of airborne fungi isolated in Sao Paulo, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988;16(6):397-402.
106. Podder S, Gupta SK, Saha GK. Incrimination of *Blomia tropicalis* as a potent allergen in house dust and its role in allergic asthma in Kolkata Metropolis, India. *WAO Journal* 2010;3(5):182-7.
107. Prasad R, Verma SK, Dua R, Kant S, Kushwaha RA, Agarwal SP. A study of skin sensitivity to various allergens by skin prick test in patients of nasobronchial allergy. *Lung India* 2009;26(3):70-3.
108. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Burney P, Canonica GW, Darsow U, P, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009;64(10):1498-506.
109. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64(10):1507-15.
110. Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S. Prevalence of allergic rhinitis and sensitization to common aeroallergens in a Japanese population. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;151(3):255-61.
111. Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K, Fooanant S, Sumitsawan Y. Key nasal symptoms predicting a positive skin test in allergic rhinitis and patient characteristics according to ARIA classification. *J Med Assoc Thai* 2009;92(3):377-81.

112. Erel F, Gulec M, Caliskaner Z, Ozturk S, Kartal O, Acikel C, Karaayvaz M. Is allergenic similarity predictable in respiratory allergies? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36(2):59-65.
113. Viinainen A, Munhbayarlah S, Zevgee T, Narantsetseg L, Naidansuren Ts, Koskenvuo M, Helenius H, Terho EO. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. *Allergy* 2005;60(11):1370-1377.
114. Roberts G, Peckitt C, Northstone K, Strachan D, Lack G, Henderson J, Golding J. Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35(7):933-40.
115. Iversen M, Dahl R. Characteristics of mold allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995;5(4):205-8.
116. Baur X, Richter G, Pethran A, Czuppon AB, Schwaiblmair M. Increased prevalence of IgG-induced sensitization and hypersensitivity pneumonitis (humidifier lung) in nonsmokers exposed to aerosols of a contaminated air conditioner. *Respiration* 1992;59(4):211-4.
117. Shah A, Panjabi C. Contemporaneous occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic Aspergillus sinusitis, and aspergilloma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(6):874-8.
118. Boscolo P, Piccolomini R, Benvenuti F, Catamo G, Di Gioacchino M. Sensitisation to Aspergillus fumigatus and Penicillium notatum in laboratory workers. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999;12(1):43-8.
119. Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Carmen Gil-Adrados A, Cosmes PM. Familiar presentation of occupational hypersensitivity pneumonitis caused by aspergillus-contaminated esparto dust. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31(5):294-6.
120. Campbell AR, Swanson MC, Fernandez-Caldas E, Reed CE, May JJ, Pratt DS. Aeroallergens in dairy barns near Cooperstown, New York and Rochester, Minnesota. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(2):317-20.
121. Müller U, De Haller R, Grob PJ. Serological investigations in 15 cases of bird fanciers disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;50(3):341-58.
122. Svirshchetskaya EV, Viskova N, Shevchenko M, Alekseeva L, Marchenko A, Benevolensky S, Kurup VP. High-affinity IgG to a major A. fumigatus allergen, Asp f 2, retards allergic response. *Med Sci Monit* 2004;10(10):BR371-80.
123. Svirshchetskaya EV, Kurup VP. Immunotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and experimental approach. *Front Biosci* 2003;8: s92-101.