

Собака



Код: ImmunoCAP e5

Латинское название: *Canis familiaris*

Источник: Перхоть собаки

Семейство: *Canidae*

Прямой или косвенный контакт с аллергенами животных часто вызывает сенсibilизацию.

Аллергены животных являются распространёнными компонентами домашней пыли.

В силу схожести аллергенов *e5 Перхоть собаки* и *e221 Сывороточный альбумин собаки* данная статья описывает оба этих аллергена. Основные отличия, которые будут более подробно описаны ниже, заключаются в следующем: Сывороточный альбумин собак представляет собой белок, который в основном присутствует в сыворотке. Один из основных путей его распространения – через слюну, но сывороточный альбумин собаки присутствует в достаточном количестве и в эпителии. Перхоть — это материал, который собака распространяет в окружающей среде через шерсть и эпителий. Она является наиболее распространённым источником аллергенов собак и содержит самую высокую долю видоспецифичных компонентов. Это, естественно, имеет значение в клинических исследованиях, но для более полного понимания патогенеза аллергии на собак важны оба источника аллергенов.

Распространённость аллергена

Собака является родственным видом волков, шакалов и лис. Собаки — одни из первых одомашненных животных, они жили в человеческих сообществах уже 12 000 лет назад. Собаки остаются стадными животными и считают себя младшими членами домохозяйства. Поэтому они очень послушны и используются человеком в самых различных сферах деятельности, включая выпас скота, охоту, охрану и перевозку грузов. Выведено более 800 различных пород в соответствии с потребностями и предпочтениями человека. Собаки встречаются почти в каждой сфере обитания человека. В промышленно развитом мире они почти всегда являются компаньонами людей и из-за их дружелюбия часто живут с ними в одном помещении. Только в Соединённых Штатах насчитывается около 68 000 000 домашних собак. Собаки часто встречаются в домашних хозяйствах и на фермах, но также могут жить на улице в городах и сельской местности (хотя и не в таких больших количествах, как кошки). В таких случаях они могут образовывать бродячие стаи и представлять опасность. Невакцинированные собаки также являются основными распространителями вируса бешенства.

Аллергены собаки были обнаружены в сыворотке, перхоти, шкуре, шерсти и слюне, причем последние 4 источника являются наиболее важными, тогда как собачья моча и фекалии не обладают значимой аллергенной активностью (1-3, 38, 44). (Экстракты, полученные из печени, сыворотки, слюнных желез и кератиноцитов собаки, содержат меньше IgE-связывающих компонентов (4).) Хотя аллергенный состав различен в зависимости от происхождения аллергена (например, эпителий или слюна), не существует аллергенов, специфичных для различных пород (5, 6, 34, 38, 39). (Это противоречит более ранним исследованиям (7, 8).) Однако концентрация аллергенов у разных пород может варьироваться (44).

Перхоть животных чрезвычайно легкая и крошечная (около 2,5 мкм) и может оставаться в воздухе часами. Сывороточные альбумины собаки и кошки - очень распространенные аллергены, присутствующие в домашней пыли, тогда как сывороточный альбумин лошади присутствует только в непосредственной близости от животного (9). Но важно отметить, что уровни аллергена в воздухе не всегда коррелируют с уровнями, обнаруженными в пыли (10). Более взрослые животные производят больше перхоти, чем молодые, потому что их кожа более сухая. Эпидермальный оборот быстрее у собак, которые склонны к различным формам сухой и жирной себореи. Вместо нормального 21-дневного цикла время эпидермального оборота у собак с себореей составляет от 3 до 4 дней. Сообщалось, что концентрация IgE-антител в эпителии собак имеет сезонные колебания, хотя это также может быть вызвано сезонными различиями в процедурах тестирования (11).

Уровни аллергенов собак в домах, где живет собака, могут достигать высоких уровней, обычно более 10 000 нг **Can f 1**, мажорного аллергена собак, на грамм пыли (12). Другими словами, экспозиция аллергенов собак или кошек, переносимых по воздуху в домах с домашними животными, может быть в 100 раз выше, чем экспозиция аллергенов клещей (13, 14). Уровни в домах без собак обычно в 10-100 раз ниже, но все ещё могут быть обнаружены.

Иногда высокие уровни аллергенов собаки можно найти в домашних хозяйствах без домашних животных, если предыдущие жильцы имели домашнее животное, или если собаки часто посещают здание (14). Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях. Высокие уровни **Can f 1** (> 10 000 нг) были обнаружены в пыли в 49 из 50 домов с собаками, и в 8 из 50 домов без собак (28).

При этом уровни **Can f 1** могут сильно различаться в разных домах с собаками (диапазон: от 0,3 до 99 нг/м³). Было показано, что приблизительно 50% **Can f 1** переносится крупными частицами диаметром >10 мкм и, аналогично аллергену кошек, приблизительно 20% приходится на частицы диаметром <4,7 мкм. Молекулы **Can f 1**, переносимые мелкими частицами, могут оставаться в воздухе длительное время, в отличие от аллергенов клещей домашней пыли, которые переносятся более крупными частицами и быстро падают на землю (28).

Наибольшая концентрация аллергенов собак в домах обнаруживается на полу гостиных комнат, на мебели и в спальнях. Однако аллергены собак также встречаются на стенах и гладких поверхностях как в домах с домашними животными, так и без них (15).

Мытьё собаки несколько снижает уровень **Can f 1** в воздухе. Собаку необходимо мыть, по крайней мере, два раза в неделю, чтобы поддерживать уменьшение распространения **Can f 1** из шерсти (16).

Важно отметить, что синтетические подушки содержат значительно больше аллергенов домашних животных, чем пуховые. Это подтверждает мнение, что плотно сплетенные оболочки, окружающие пуховые подушки, действуют как барьер от этих аллергенов (17).

Аллергены собак могут быть обнаружены не только в домах, где собаки содержатся в качестве домашних животных, но и в других помещениях, таких как школы и детские сады, где собак нет на регулярной основе (18-23). По всей видимости, аллергены переносятся на одежде и могут присутствовать в относительно

высоких концентрациях (24). Мебель и текстиль также могут накапливать значительные количества раздражителей и аллергенов и влиять на качество воздуха в помещениях (25).

Концентрации **Can f 1** могут быть больше в пыли, собираемой в школах, чем в домах (26). В Швеции, как сообщается, помещения школ были основным местом воздействия аллергенов кошек и собак (27). В шведских детских садах аллергены собак тоже присутствуют, но обычно на более низких уровнях, чем в школах. В школах уровни **Can f 1** варьировались от 1700 до 28200 нг/г пыли на стульях и от 56 до 506 нг/г на полу (19). Более низкие уровни в детских садах объяснялись тем, что в них ежедневно проводили влажную уборку пола (22).

Кроме того, было показано, что обитые сиденья в общественных местах являются резервуаром для накопления аллергена собак и источником воздействия **Can f 1** в общественных зданиях и в общественном транспорте (29). При исследовании автобусов, трамваев и вагонов метро города Хельсинки, в которых по будним дням перевозится 687 000 пассажиров, средняя концентрация **Can f 1** в пыли с сидений и полов в транспортных средствах была определена как 2400 нг/г пыли (диапазон от 20 до 8500 нг/г). Хотя эти уровни не очень высоки, они достаточны, чтобы вызывать симптомы у sensibilized людей (30).

Было показано, что в большинстве автомобильных сидений также содержатся аллергены собак и кошек в количествах, значительно превышающих пороговые уровни, которые считаются факторами риска как для сенсибилизации, так и для появления симптомов, независимо от наличия домашнего животного в доме. Наличие живых и мертвых клещей и аллергенов клещей, кошек и собак в автомобилях и на одежде предполагает наличие соответствующих путей распространения аллергенов клещей и животных (31).

Мягкие стулья в больницах представляют собой значимый резервуар аллергенов собак и кошек, и вдыхание их пациентами с аллергией на животных может усугублять течение астмы (32).

В помещениях, используемых для проведения выставок собак, распространенность аллергена собаки **Can f 1** может быть исключительно высокой - до 2,100,000 нг/г пыли (33).

Частицы аллергенов собаки могут распространяться на огромные расстояния многими способами, так что их можно найти практически в любой среде, специально не стерилизованной.

Описание аллергенов

Как отмечалось выше, аллергены собаки были ранее обнаружены в сыворотке, перхоти, шкуре, шерсти и слюне, причем последние 4 источника является наиболее значимыми, тогда как моча и фекалии собак, по видимому, менее аллергены (1-3, 38, 44). (Экстракты, полученные из печени, сыворотки, слюнных желез и кератиноцитов собаки, содержат меньше IgE-связывающих компонентов (4).) Хотя аллергенный состав различен в зависимости от происхождения аллергена (например, эпителий или слюна), не существует аллергенов, специфичных для различных пород (5, 6, 34, 38, 39). (Это противоречит более ранним исследованиям (7, 8).) Однако концентрация аллергенов у разных пород может варьироваться (44).

Перхоть животных — это не шерсть животного, а частицы, состоящие в основном из старых кожных чешуек, которые постоянно слущиваются. Однако термин «перхоть» не определен (34). Собачья шерсть и перхоть представляют собой сложные смеси компонентов (35). При этом чистая шерсть не содержит аллергенов. В ранних исследованиях сообщалось, что в перхоти присутствуют 2 аллергена: видоспецифичный для собак и перекрёстно-реактивный с эпителием кошки. Оба присутствовали в перхоти таксы, эрдельтерьера, пуделя и боксера (36). С момента проведения этих исследований из экстракта перхоти собаки было выделено более 24 антигенов, по меньшей мере 7 из которых имеют аллергенное значение. Некоторые из этих аллергенов были идентифицированы как компоненты сыворотки, такие как альбумин и гамма-глобулин (37-39). Наиболее важным и специфичным аллергеном является липокалин **Can f1**.

Таблица 1
Аллергены собаки

Название	Молекулярная масса (кДа)	Основные источники	Функция
Can f1	25	Перхоть, слюна	Липокалин
Can f2	27	Перхоть, слюна	Липокалин
Can f3	69	Сыворотка, перхоть, эпителий, слюна, слюнная железа, печень	Альбумин
Can f4	18	Перхоть	

Из экстрактов шерсти/перхоти собаки было выделено 2 IgE-связывающих компонента с молекулярными массами 23 кДа и 19 кДа. Они были обозначены Can d 1 и Can d 2 соответственно и были обнаружены в сыворотке приблизительно 74% пациентов с аллергией на собак (39). Позже они были переименованы в **Can f 1** и **Can f 2**.

В другом исследовании в сыворотках 96% пациентов с аллергией на собак были обнаружены специфические IgE-антитела к этим аллергенам. **Can f 1** преимущественно обнаруживался в экстракте перхоти и слюны, но не был обнаружен в экстрактах кожи, слюнной железы, сыворотки и печени. Большое количество **Can f 2** было обнаружено в коже, но не в перхоти, сыворотке и печени (40, 41).

Can f 1 является мажорным и наиболее значимым аллергеном собаки, его содержание особенно высоко в перхоти и слюне (38, 42-44). Он вырабатывается железами фон Эбнера, которые представляют собой небольшие слюнные железы, открывающиеся в эпителии языка. Этот белок фактически находится в диапазоне от 21 кДа до 25 кДа и содержится в перхоти и слюне, но не в сыворотке и является липокалином (45, 46). В моче и фекалиях собак его очень мало (44, 47). Было показано, что более 90% пациентов с аллергией на собак имеют специфические IgE-антитела к этому аллергену (42, 44) (48-49). **Can f 1** изначально был назван Ag13 и оказался идентичным Ag8 (44). Он также, как упоминалось выше, был ранее известен как Can d 1. **Can f 1** демонстрирует большую термостабильность, чем аллергены клеща при воздействии температуры 140°C в течение 60 мин (50). Белок также относительно стабилен в домашней пыли (49).

Can f 2, ранее известный как Can d 2, белок с молекулярной массой 19 кДа (39) или 27 кДа (47), обнаруживается в перхоти и слюне (39, 47). Он является липокалином и имеет гомологию с белком мочи мыши (MUP) (44, 48, 51). Исследования связывания с IgE-антителами человека подтвердили значимость этого аллергена. Обнаружено, что он реагирует с IgE-антителами 66% пациентов с аллергией на собак и связывает 23% IgE-антител к экстракту собачьей перхоти, что подтверждает его роль в качестве минорного аллергена (44).

Can f 3, сывороточный альбумин собаки - белок с молекулярной массой 69 кДа, содержащийся в перхоти, шерсти, эпителии, слюне и сыворотке (52, 53). Он также был обнаружен в слюнных железах (околоушной и подчелюстной) и печени (39). В одном исследовании до 90% специфических IgE-антител к аллергенам собак у сенсibilизированных пациентов реагировали с сывороточным альбумином собаки (4). Это противоречит исследованию, в котором сообщается, что в исследовании с участием 203 детей-астматиков, посвященном аллергенности сывороточного альбумина собаки, специфические IgE-антитела к нему были выявлены

только у 9 из 80 пациентов с положительным результатом кожных проб с экстрактами перхоти и шерсти собаки (54).

Аналогичным образом, из 70 пациентов, страдающих аллергией на собак, IgE-антитела к сывороточному альбумину были обнаружены приблизительно у 40% (39). Сообщалось, что сывороточный альбумин собаки в большом количестве присутствует в экстрактах эпителия собаки (55). У 49 субъектов, гиперчувствительных к кошкам и/или собакам, сывороточный альбумин вызывал внутрикожные реакции в большинстве случаев, но назальный провокационный тест и исследование RAST были положительными лишь у немногих, поэтому было установлено, что он имеет ограниченное клиническое значение (1). Другие исследования подтверждают, что этот аллерген является минорным (39, 56).

Аллерген **Can f 4** содержится в перхоти собак.

Два сывороточных белка, альфа-1-антитрипсин и IgG, были идентифицированы как минорные аллергены (2).

Отдельно был описан аллерген с молекулярной массой 19 кДа (57).

Потенциальная перекрёстная реактивность

Предполагается наличие обширной перекрёстной реактивности между разными породами собак.

В клинической практике часто встречаются случаи пациентов, страдающих аллергией как на кошек, так и на собак. Многие исследования свидетельствуют о наличии перекрёстной реактивности между некоторыми аллергенами кошек и собак: в раннем исследовании ингибирования RAST наблюдалась значительная перекрёстная реактивность между шерстью кошек и шерстью собак, при этом слюна и моча были более видоспецифичными (58).

Среди 109 пациентов с аллергией на животных, у 68 пациентов с аллергией на кошек и собак в сыворотке были обнаружены антитела к аллергенам с аналогичной молекулярной массой. Как сходные, так и видоспецифичные IgE-связывающие эпитопы мажорных аллергенов кошек и собак продемонстрированы исследованиями ингибирования IgE. Авторы пришли к выводу, что общие IgE-связывающие эпитопы мажорных аллергенов кошек и собак могут служить объяснением того, что аллергия на кошек и на собак часто сочетается (59).

Однако в нескольких исследованиях сообщается об общем аллергене (или аллергенах), ответственных за перекрёстную реактивность, и эти аллергены, по-видимому, представляют собой сывороточные альбумины и липокалины.

В исследовании, в котором сообщалось, что специфические IgE-антитела к собаке ингибировались аллергенами эпителия кошек, было обнаружено 2 аллергена, один из которых был высокомолекулярным мажорным аллергеном кошки, а второй являлся видоспецифичным для собак. Оба присутствовали в перхоти таксы, эрдельтерьера, пуделя и боксера (36). Другие исследования подтвердили перекрёстную реактивность белка с молекулярной массой 69 кДа, общего для обоих источников аллергенов (60). Вероятно, этот белок является сывороточным альбумином.

Альбумины встречаются в высоких концентрациях в экстрактах перхоти животных и являются важным перекрёстно-реактивным аллергеном у 35% пациентов с аллергией на животных (4) (58). Хотя альбумины являются минорными аллергенами, то есть значимыми для небольшого процента пациентов, в сыворотках пациентов, сенсibilизированных к альбуминам, часто обнаруживаются высокие уровни специфического IgE к альбуминам. Альбумины кошки и собаки представляют собой минорные перекрёстно-реактивные

аллергены, которые обладают высокой степенью гомологии и вызывают сенсibilизацию у 14%-23% и 35% пациентов с аллергией на кошек и собак соответственно, что может объяснять феномен перекрёстной реакции кошка-собака (4, 58). Они также высокоомологичны (более 75% аминокислотных последовательностей) альбуминам других видов: человека, свиньи, крупного рогатого скота, овец, мышей и крыс. Наличие общих IgE-связывающих эпитопов мажорных аллергенов кошек и собак объясняет, почему многие пациенты с аллергией на животных реагируют на экстракты шерсти/перхоти и кошек, и собак (58).

В исследованиях ингибирования IgE методом иммуноблоттинга и тестах на высвобождение гистамина было продемонстрировано, что пациенты, которые реагируют на альбумин собаки, проявляют IgE-реактивность с очищенными альбуминами кошки, мыши, крысы и курицы. Доля специфических IgE к альбумину собак у пациентов, страдающих аллергией на альбумин собак, колеблется от 70% до 90%. Аминокислотную последовательность этого белка сравнили с базой данных последовательностей белков Swiss-Prot, и были обнаружены значительные гомологии последовательностей с альбуминами разных видов (человека: 82,6%, свиньи: 81,8%, крупного рогатого скота: 77,3%, овцы: 78,8%, мыши: 75,8%, крысы: 76,2%) (4).

Пациенты, страдающие аллергией на лошадь, могут быть сенсibilизированы к сывороточному альбумину лошади. Антитела к альбумину лошади могут перекрёстно реагировать с сывороточным альбумином собак, а также с другими сывороточными альбуминами различного происхождения (9). В исследовании, оценивающем значение альбумина в качестве перекрёстно-реактивного аллергена у пациентов, сенсibilизированных к кошке, собаке и лошади, 117 пациентам, сенсibilизированным к кошке, были проведены кожные тесты и RAST с экстрактами шерсти и очищенными экстрактами альбуминов кошки, собаки и лошади. У 22% процентов пациентов были обнаружены специфические IgE-антитела к альбумину кошки; 41% пациентов, сенсibilизированных к кошке, также были сенсibilизированы к собаке и лошади. У 21% из этих пациентов имелись IgE-антитела ко всем 3 альбуминам, у 17% - к 2.

Связывание IgE с экстрактом лошади ингибировалось альбумином лошади до 30%, а связывание IgE с экстрактами кошки и собаки - почти до 15% соответствующими альбуминами. Исследование показало, что альбумины этих трех животных имеют ряд эпитопов, которые объясняют перекрёстную реактивность, наблюдаемую примерно у трети пациентов, сенсibilизированных к кошкам, собакам и лошади.

Однако более 50% перекрёстно-реактивных IgE были специфичны к аллергенам, отличным от альбумина (61). Другие исследования изучали перекрёстную реактивность лошадь-собака и пришли к выводу, что между сывороточными альбуминами, включая альбумин человека, наблюдаются обширные, но варьирующиеся степени перекрёстной реактивности (53).

Перекрёстная реактивность, связанная с сенсibilизацией к сывороточному альбумину, была описана между свининой и эпителием кошки. В этом докладе авторы описали анафилаксию у индивидуума после употребления мяса дикого кабана (62).

Мажорными респираторными аллергенами собак, мышей, крыс, лошадей и коров являются белки группы липокалинов. Идентичность аминокислотных последовательности липокалинов часто составляет менее 20%, но они содержат от 1 до 3 консервативных областей, а их трехмерные структуры сходны (46). Было показано, что аллерген кошки цистатин Fel d 3, ингибитор цистеиновой протеазы, имеет участок, частично совпадающий с участками последовательностей аллергенов собак **Can f 1** и **Can f 2**, которые являются липокалинами (51).

Аллергены с одинаковой молекулярной массой были обнаружены в экстрактах шерсти и мочи норки, голубой лисицы, серебристой лисицы, енота, собаки и хорька. Предполагается наличие общих IgE-связывающих эпитопов и, вероятно, общих аллергенов (особенно в полосах 62-67 кДа). Связывание IgE с белками экстрактов шерсти этих животных наблюдалось также при проведении иммуноблоттинга, когда использовались сыворотки, содержащие специфические IgE к кошке и к собаке. Дальнейшие исследования ингибирования связывания IgE экстрактами шерсти животных в сыворотке, содержащей IgE к собаке, и

связывания IgE экстрактом собаки в сыворотке, содержащей IgE к шерсти животных, подтвердили перекрёстную реактивность этих IgE-антител (63).

Клинический опыт

IgE-опосредованные реакции

Связь между воздействием домашних животных и астмой или сенсibilизацией может быть очень запутанной, и результаты многих публикаций противоречивы (64). Недавние исследования могут быть использованы для поддержки практически любой точки зрения по этому вопросу: контакт с собакой уменьшает риск (65, 66) или не оказывает влияния (67) на риск сенсibilизации; астма отрицательно (67) или положительно (68) связана с воздействием собаки. Кроме того, аллерген собаки (и кошки) является вездесущим в окружении человека и может влиять на сенсibilизацию у предрасположенных лиц независимо от наличия домашнего животного (64, 69, 70). Было высказано предположение, что воздействие до рождения или в раннем детстве имеет решающее значение в процессе сенсibilизации (71). Сообщалось об исследованиях, в которых ранний контакт с домашними животными или факторы образа жизни, связанные с воздействием домашних животных, уменьшали риск развития атопических заболеваний в раннем детстве (72).

Тем не менее, перхоть собаки является важным источником ингаляционных аллергенов, и многочисленные исследования сообщают, что она часто вызывает симптомы у сенсibilизированных индивидуумов (40, 41, 49, 60). Симптомы включают астму, аллергический ринит и аллергический конъюнктивит. От 30 до 35% атопиков испытывают симптомы гиперчувствительности I типа при воздействии аллергенов кошки и/или собаки (4, 73, 74).

Сообщалось, что 15 процентов финских подростков сенсibilизированы к собаке (75). В Лос-Аламосе, Нью-Мексико, 67% детей-астматиков были сенсibilизированы к аллергенам собаки (76). Сообщалось, что специфический IgE к собаке обнаружен у 67% детей-астматиков (76), среди которых у 40% были положительными результаты кожных тестов с экстрактом собаки, хотя прямого контакта с собаками они не имели (75).

Важно отметить, что симптомы могут быть вызваны косвенным воздействием перхоти собаки в школах, на работе и на общественном транспорте. Аллергены собаки могут находиться на одежде владельца домашнего животного и вызывать симптомы у аллергика, сидящего рядом. У сенсibilизированных субъектов повторное воздействие аллергенов также способствует субклиническому воспалению, гиперреактивности и общему ухудшению течения астмы (77, 78).

Также важно, что у людей, страдающих аллергией на собак, также могут наблюдаться аллергические реакции на кошек: специфические IgE-антитела к кошке были обнаружены в сыворотке 71% из 38 пациентов, сенсibilизированных к перхоти собаки (36). Было показано, что астматики, сенсibilизированные к кошке и собаке, часто сенсibilизированы ко многим другим аллергенам (79).

Сообщалось о дерматитах вследствие контакта с аллергенами собак (80).

Также описаны случаи профессиональной аллергии на аллергены собак у работников животноводства, кожевников и лабораторных работников. В большом эпидемиологическом исследовании с участием 5000 лабораторных работников симптомы отмечали 26% пациентов, контактирующих с мышами, 25% - с крысами, 31% - с морскими свинками, 30% - с кроликами, 26% - с хомячками, 25% - с собаками, 30% - с кошками и 24% - с обезьянами (81).

Интересно, что в шведских фермерских хозяйствах, несмотря на обилие **Can f 1**, у фермеров наблюдались низкие уровни сенсibilизации к собакам (82).

Сообщалось о дерматите кистей рук у ветеринаров (83).

Часто обнаруживается контаминация коммерческих экстрактов перхоти собак мажорными аллергенами Der p 1 и Der p 2 клеща домашней пыли (*D. pteronyssinus*), приводящая к ложноположительным результатам тестов (84), что демонстрирует важность использования чистых исходных материалов для производства аллергенов.

Влияние исключения контакта с собаками на уровень специфических IgE-антител к перхоти собаки изучалось на сыворотках 24 пациентов. У пациентов, заявлявших о строгом исключении контакта с собаками, уровни IgE-антител оставались стабильно высокими или даже возрастали (85).

Составлено доктором Харрисом Стейнманом.

Обзор литературы

1. Brehm K, Plock K, Doepp M, Baier H. Antigenicity of serum albumin in allergy against cat or dog epithelium (significance of the radioallergosorbens test in the diagnosis of allergies). [German] Dtsch Med Wochenschr. 1975 Mar 7;100(10):472-6
2. Blands J, Løwenstein H, Weeke B. Characterization of extract of dog hair and dandruff from six different dog breeds by quantitative immunoelectrophoresis. Identification of allergens by crossed radioimmuno-electrophoresis (CRIE). Acta Allergologica 1977;32:147-69
3. Uhlin T, Reuterby J, Einarsson R. Antigenic/allergenic composition of poodle/alsation dandruff extract. Allergy 1984;39:125-33
4. Spitzauer S, Schweiger C, Sperr WR, Pandjaitan B, Valent P, et al. Molecular characterization of dog albumin as a cross-reactive allergen. J Allergy Clin Immunol 1994;93(3):614-27
5. Martinez A, Martinez J, Sanz ML, Bartolome B, Palacios R. Dander is the best epithelial source for dog allergenic extract preparations. Allergy 1994;49(8):664-7
6. Wüthrich B, Guerin B, Hewitt BE. Cross allergenicity between extracts of hair from different dog breeds and cat fur. Clin Allergy 1985;15(2):87-93
7. Moore BS, Hyde JS. Breed-specific dog hypersensitivity in humans. J Allergy Clin Immunol 1980;66(3):198-203
8. Lindgren S, Belin L, Dreborg S, Einarsson R, Pahlman I. Breed-specific dog-dandruff allergens. J Allergy Clin Immunol 1988;82(2):196-204.
9. Goubran Botros H, Gregoire C, Rabillon J, David B, Dandeu JP. Cross-antigenicity of horse serum albumin with dog and cat albumins: study of three short peptides with significant inhibitory activity towards specific human IgE and IgG antibodies. Immunology 1996;88(3):340-7
10. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d 1. Am Rev Respir Dis 1990;141(2):361-7
11. Salkie ML, Weimer N. The influence of season and of sex on the serum level of total IgE and on the distribution of allergen-specific IgE. Clin Biochem 1984;17(6):362-6
12. Munir AKM. Exposure to indoor allergens and relation to sensitization and asthma in children. Lindkoping University Medical Dissertation no. 412, 1994
13. Custis NJ, Woodfolk JA, Vaughan JW, Platts-Mills TA. Quantitative measurement of airborne allergens from dust mites, dogs, and cats using an ion-charging device. Clin Exp Allergy 2003;33(7):986-91
14. Custovic A, Simpson B, Simpson A, Hallam C, Craven M, Woodcock A. Relationship between mile. cat, and dog allergens in reservoir dust and ambient air. Allergy 1999;55:612-616.
15. Arlian LG, Neal JS, Morgan MS, Rapp CM, Clobes AL. Distribution and removal of cat, dog and mite allergens on smooth surfaces in homes with and without pets. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87(4):296-302

16. Hodson T, Custovic A, Simpson A, Chapman M, Woodcock A, Green R. Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(4):581-5
17. Custovic A, Hallam C, Woodcock H, Simpson B, Houghton N, Simpson A, Woodcock A. Synthetic pillows contain higher levels of cat and dog allergen than feather pillows. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(2):71-3
18. Sakaguchi M, Inouye S, Irie T, Miyazawa H, Watanabe M, Yasueda H, et al. Airborne cat (Fel d I), dog (Can f I), and mite (Der I and Der II) allergen levels in the homes of Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(6):797-802
19. Munir AK-M, Einarsson R, Schou C, Dreborg SKG. Allergens in school dust. The amount of the major cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in dust from Swedish schools is high enough to probably cause perennial symptoms in most children with asthma who are sensitized to cat and dog. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1067-1074.
20. Berge M, Munir AK, Dreborg S. Concentrations of cat (Fel d1), dog (Can f1) and mite (Der f1 and Der p1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets at home. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(1):25-30
21. Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. Mite (Der p I, Der f I), cat (Fel d I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish day-care centres. *Clin Exp Allergy* 1995;25(2):119-26
22. Wickman M, Egmar A, Emenius G, Almqvist C, Berglund N, Larsson P, Van Hage-Hamsten M. Fel d 1 and Can f 1 in settled dust and airborne Fel d 1 in allergen avoidance day-care centres for atopic children in relation to number of pet-owners, ventilation and general cleaning. *Clin Exp Allergy* 1999 May;29(5):626-32
23. de Andrade AD, Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Chapman M, Vervloet D. Indoor allergen levels in day nurseries. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(6):1158-63
24. Dybendal T, Vik H, Elsayed S. Dust from carpeted and smooth floors. II. Antigenic and allergenic content of dust vacuumed from carpeted and smooth floors in schools under routine cleaning schedules. *Allergy* 1989;44:401-11
25. Smedje G, Norback D. Irritants and allergens at school in relation to furnishings and cleaning. *Indoor Air* 2001;11(2):127-33
26. Lonkvist K, Hallden G, Dahlen SE, Enander I, van Hage-Hamsten M, Kumlin M, Hedlin G. Markers of inflammation and bronchial reactivity in children with asthma, exposed to animal dander in school dust. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(1):45-52
27. Perzanowski MS, Ronmark E, Nold B, Lundback B, Platts-Mills TA. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: schools as a major site of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):1018-24
28. Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, Woodcock A. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):94-8
29. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, Woodcock A. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996;26(11):1246-52
30. Partti-Pellinen K, Marttila O, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. Occurrence of dog, cat, and mite allergens in public transport vehicles. *Allergy* 2000;55(1):65-8
31. Neal JS, Arlian LG, Morgan MS. Relationship among house-dust mites, Der 1, Fel d 1, and Can f 1 on clothing and automobile seats with respect to densities in houses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(4):410-5.
32. Custovic A, Fletcher A, Pickering CA, Francis HC, Green R, Smith A, Chapman M, Woodcock A. Domestic allergens in public places III: house dust mite, cat, dog and cockroach allergens in British hospitals. *Clin Exp Allergy* 1998;28(1):53-9
33. Mussalo-Rauhamaa H, Reijula K, Malmberg M, Makinen-Kiljunen S, Lapinlampi T. Dog allergen in indoor air and dust during dog shows. *Allergy* 2001;56(9):878-82
34. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, Platts-Mills TA. Animal danders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(3): 469-81

35. Calam DH, Davidson J, Ford AW. Studies on allergens of mammalian origin. *J Chromatogr* 1984;288(1):137-45
36. Brandt R, Yman L. Dog dander allergens. Specificity studies based on the radioallergosorbent technique. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980;61(4):361-70
37. Löwenstein H. Allergene von Katze, Hund, Rind und Pferd. *Allergologie* 1981;4:265-269
38. Ford AW, Alterman L, Kemeny DM. The allergens of dog. I. Identification using crossed radio-immunoelectrophoresis. *Clin Exp Allergy* 1989;19:183-90
39. Spitzauer S, Schweiger C, Anrather J, Ebner C, Scheiner O, Kraft D, Rumpold H. Characterisation of dog allergens by means of immunoblotting. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;100(1):60-7
40. Spitzauer S, Rumpold H, Ebner C, Schweiger C, Valenta R, Gabl F, et al. Allergen profiles of dog hair and dander, body fluids and tissues as defined by immunoblotting. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94(1-4):346-8
41. Phipatanakul W. Animal allergens and their control. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1(5):461-5
42. Larson JN, Ford A, Gjesing B, Levy D, Petrunov B, Silvestri L. The collaborative study of the international standard of dog, *Canis Domesticus*, hair/dander extract. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:318-325
43. Schou C, Hansen GN, Lintner T, Løwenstein H. Assay for the major dog allergen Can f 1. Investigation of house dust samples and commercial dog extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:847-53
44. de Groot, H., K.G.H. Goei, P. van Swieten, and R.C. Aalberse. Affinity purification of a major and a minor allergen from dog extract: Serologic activity of affinity-purified Can f I and Can f I-depleted extract. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1056-1065
45. Mantyjarvi R, Rautiainen J, Virtanen T. Lipocalins as allergens. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482(1-2):308-17
46. Virtanen T. Zeller Important animal allergens are lipocalin proteins: why are they allergenic? *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:247-58
47. Ford AW, Kemeny DM. The allergens of dog. II. Identification and partial purification of a major dander allergen. *Clin Exp Allergy* 1992;22(8):793-803
48. Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB, Lilley CH, et al. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology* 1997;92(4):577-86
49. Schou C, Svendsen VG, Lowenstein H. Purification and characterization of the major dog allergen, Can f I. *Clin Exp Allergy* 1991;21:321-328
50. Custovic A, Simpson B, Simpson A, Hallam C, Craven M, Woodcock A. Relationship between mite, cat, and dog allergens in reservoir dust and ambient air. *Allergy* 1999;54(6):612-6
51. Ichikawa K, Vailes LD, Pomes A, Chapman MD. Molecular cloning, expression and modelling of cat allergen, cystatin (Fel d 3), a cysteine protease inhibitor. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1279-1286
52. Dandeu J. P., Rabillon J., Divanovic A., Carmi-Leroy A., David B. Hydrophobic interaction chromatography for isolation and purification of Equ c 1, the horse major allergen. *J Chromatogr* 1993;621(1):23-31
53. Pandjaitan B, Swoboda I, Brandejsky-Pichler F, Rumpold H, Valenta R, et al. *Escherichia coli* expression and purification of recombinant dog albumin, a cross-reactive animal allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):279-85
54. Vanto T, Viander M, Schwartz B. Dog serum albumin as an allergen. IgE, IgG and lymphocyte responses in dog dander-sensitive asthmatic children. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982;69(4):311-5
55. Yman L, Brandt R, Ponterius G. Serum albumin--an important allergen in dog epithelia extracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973;44(3):358-68
56. McLean AC, Glovsky MM, Hoffman DR, Ghekiere LM. Identification of allergens in dog dander extract. I. Clinical and immunological aspects of allergenicity activity. *Ann Allergy* 1980;45(4):199-204
57. Bush RK, Wood RA, Eggleston PA. Laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(1):99-112
58. Viander M, Valovirta E, Vanto T, Koivikko A. Cross-reactivity of cat and dog allergen extracts. RAST inhibition studies with special reference to the allergenic activity in saliva and urine. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983;71(3):252-60
59. Spitzauer S, Pandjaitan B, Muhl S, Ebner C, Kraft D, Valenta R, Rumpold H. Major cat and dog allergens share IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 Pt 1):100-6

60. Boutin Y, Hebert H, Vrancken ER, Mourad W. Allergenicity and cross reactivity of cat and dog allergenic extracts. *Clin Allergy* 1988;18(3):287-93
61. Cabanas R, Lopez-Serrano MC, Carreira J, Ventas P, Polo F, Caballero MT, et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10(2):71-7
62. Drouet M, Sabbah A, Le Sellin J, Bonneau JC, Gay G, Dubois-Gosnet C. Fatal anaphylaxis after eating wild boar meat in a patient with pork-cat syndrome. [French] *Allerg Immunol (Paris)*. 2001 Apr;33(4):163-5
63. Savolainen J, Uitti J, Halmepuro L, Nordman H. IgE response to fur animal allergens and domestic animal allergens in fur farmers and fur garment workers. *Clin Exp Allergy* 1997;27(5):501-9
64. Almqvist C, van Hage-Hamsten M. Cat and dog allergens - can intervention studies solve their inscrutable riddle? *Clin Exp Allergy* 2003;33(9):1167-70
65. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288:963-72
66. Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G, Svartengren M, van Hage-Hamsten M, Wickman M. Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1190-7
67. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:509-15.
68. McConnell R, Berhane K, Gilliland F et al. Indoor risk factors for asthma in a prospective study of adolescents. *Epidemiology* 2002;13:288-95
69. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedren M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1012-7.
70. Ritz BR, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Hemrich J. Allergic sensitization owing to 'second-hand' cat exposure in schools. *Allergy* 2002; 57:357-61.
71. Holt PG, Macaubas C, Prescott SL, Sly PD. Primary sensitization to inhalant allergens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 2):S91-4
72. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001;56(4):307-12
73. Haahtela T, Jaakonmaki I. Relationship of allergenspecific IgE antibodies, skin prick tests and allergic disorders in unselected adolescents. *Allergy* 1981;36:251-6
74. Schou C, Defining allergens of mammalian origin, *Clin Exp Allergy* 1993,23:7-14
75. Vanto T, Koivikko A. Dog hypersensitivity in asthmatic children. A clinical study with special reference to the relationship between the exposure to dogs and the occurrence of hypersensitivity symptoms. *Acta Paediatr Scand*. 1983 Jul;72(4):571-5.
76. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TAE, Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:449-56.
77. Ihre E, Zetterstrom O. Increase in non-specific bronchial responsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin Exp Allergy* 1993;23:298-305.
78. Palmqvist M, Pettersson K, Sjostrand M, Andersson B, Lowhagen O, Lotvall J. Mild experimental exacerbation of asthma induced by individualised low-dose repeated allergen exposure. A double-blind evaluation. *Respir Med* 1998;92:1223-1230
79. Maeda Y, Akiyama K, Hayakawa T, Hasegawa M, Kaneko F, Shida T, Miyamoto T. A study of characteristics in adult asthmatics who are sensitized by cats and dogs allergens. [Japanese] *Arerugi* 1993;42(1):9-17
80. Song M. Atopic dermatitis and domestic animals. [French] *Rev Med Brux* 2000;21(4):A251-4
81. Aoyama K, Ueda A, Manda F, Matsushita T, Ueda T, Yamauchi C Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. *Br J Ind Med* 1992;49(1):41-7
82. Parvaneh S, Kronqvist M, Johansson E, van Hage-Hamsten M. Exposure to an abundance of cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in Swedish farming households. *Allergy* 1999;54(3):229-34
83. Susitaival P, Kirk J, Schenker MB. Self-reported hand dermatitis in California veterinarians. *Am J Contact Dermat*. 2001;12(2):103-8

84. van der Veen MJ, Mulder M, Witteman AM, van Ree R, Aalberse RC, Jansen HM, van der Zee JS. False-positive skin prick test responses to commercially available dog dander extracts caused by contamination with house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(6 Pt 1):1028-34
85. Vanto T. Immediate sensitivity of asthmatic children to dog allergens. [German] *Klin Padiatr* 1985;197(4):363-5