

Грибковая аллергия

П. Д. Новиков*, Е. Л. Сергеева**, Н. Д. Новикова*, А. В. Караулов**

*Витебский медицинский университет, г. Витебск

**Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, г. Москва

Fungal Allergy

P. D. Novikov, E. L. Sergeeva, N. D. Novikova, A. V. Karaulov

Vitebsk Medical University, Vitebsk

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Аннотация

Рассматривается роль и место грибковой аллергии в патологии. Приводятся данные об источниках и путях сенсибилизации грибковыми аллергенами, роли различных компонентов клеточной стенки, ферментов и других структур грибов как аллергенов. Показано участие IgE- и IgG-антител, а также антител, связанных с гранулоцитами и сенсибилизации лимфоцитов в формировании немедленных и замедленных аллергических реакций при atopическом дерматите и бронхиальной астме. Оцениваются возможности клинической и лабораторной диагностики грибковой аллергии на основе комплекса методов.

Ключевые слова

Грибковая аллергия, IgE, IgG, сенсибилизация лимфоцитов, гранулоцитов.

Многие тысячи видов грибов могут вызывать грибковую или микогенную аллергию. Под ней понимают клинические проявления аллергических реакций, которые развиваются вследствие контакта с определенными аллергенами грибов.

Микогенную аллергию мы [1] классифицируем в зависимости от источника аллергенов (рис.1). Прежде всего, необходимо выделить экзогенные аллергены, которые вызывают сенсибилизацию эпизодически, без постоянного нахождения гриба в организме: например, конидии грибов. Грибы, содержащие экзогенные аллергены, включают внежилищные и внутрижилищные (домашние). К эндогенным относятся аллергены грибов, колонизирующих слизистые оболочки или кожу человека. В свою очередь, колонизация может охватывать респираторные пути — пазухи носа или бронхи, слизистую оболочку пищеварительного тракта или кожу. Особый вид эндогенной грибковой сенсибилизации происходит при грибковой инфекции, в частности — при дерматофитиях и кан-

Summary

The role of fungi in producing allergy is discussed. The data concerning sources of fungal allergens, the role of different components of cells wall, ferments and other structures are considered. The participation of IgE, IgG antibodies, antibodies bound with leukocytes, sensitization of lymphocytes to fungal allergens in pathogenesis of bronchial asthma and atopical dermatitis has been shown. The possibility of clinical methods and laboratory tests for diagnosis of fungal allergy is estimated.

Keywords

Fungal allergy, IgE, IgG, bronchial asthma, atopical dermatitis.

дидозе кожи. Кроме того, в категорию микогенной аллергии в широком смысле следует включить также сенсибилизацию к грибам, употребляемым в пищу и продуктам метаболизма грибов, попадающим в организм человека (см. рис.1).

Среди грибов, традиционно рассматриваемых как основная причина микогенной аллергии, есть представители разных отделов царства Fungi. Так, из зигомицетов к ним относятся разные грибы порядка Mucorales (например, *Mucor* и *Rhizopus*), из аскомицетов — разные плесневые грибы от *Aspergillus* до *Dematiaceae*, а также возбудители поверхностных микозов и кандидоза, разные базидиомицеты: как патогенные для человека, так и просто широко распространенные в природе или специально выращиваемые (культивируемые). В последнем случае микогенная аллергия предстает как профессиональная патология («легкое грибоводов»), наряду с профессиональной респираторной микогенной аллергией, обусловленной сапрофитами-аскомицетами («лег-

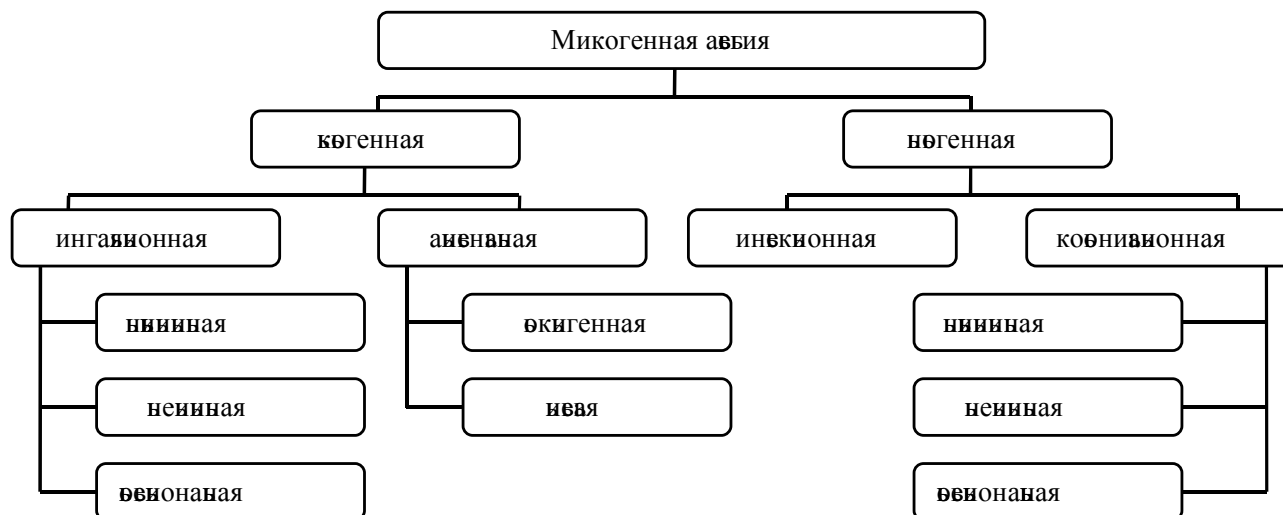


Рис. 1. Классификация микогенной аллергии

кое фермера») или грибами, используемыми в биотехнологии («легкое сыродела»).

Одни и те же грибы могут быть причиной аллергических реакций разного происхождения. Так, *Aspergillus fumigatus* — один из наиболее распространенных аллергенов в окружающей среде, как в открытом воздухе современных городов, так и внутри жилищ. Кроме того, скопления этого гриба в сене и компосте обуславливают разновидность профессиональной аллергии, «легкое фермера».

Аллергенами грибов могут быть следующие их вещества:

Белки теплового шока 70, 90 kDa.

Ферменты:

- альдегид дегидрогеназа
- енолаза
- супероксид дисмутаза
- сериновая протеаза
- металлопротеаза
- дисульфидизомераза
- бета-ксилозидаза
- N-ацетилглюкозааминидаза.

Галактозамины, полисахариды имеются в клеточной стенке грибов и служат распространенными аллергенами. Хотя чистые полисахариды являются Т-независимыми антигенами и индуцируют ответ В-лимфоцитов, примесь пептидов и липидов обеспечивает развитие всех видов иммунного ответа. Гликопротеины и протеогликаны интенсивно сенсибилизируют организм. Многие грибы продуцируют экзо- и эндотоксины, которые отличаются от бактериальных и тоже служат аллергенами.

Многие из них не только вызывают аллергические и аутоиммунные реакции, но могут служить иммуномодуляторами и иммуносупрессорами, подавляющими иммунный ответ, что обуславливает развитие иммунодефицита. Поэтому иммунодефициты и аллергия часто взаимосвязаны при микотической патологии.

Грибковая аллергия при бронхиальной астме

Среди 308 детей с БА у 127 были положительны кожные пробы с аллергенами грибов [6], причем у 35,4% выявлялась аллергия только на грибы.

Как следует из представленных нами результатов (табл.1), для грибковой БА характерно наличие гуморального гиперэргического ответа (IgE- и IgG-антитела), с другой стороны в аллергенспецифическом НСТ-тесте и реакции повреждению гранулоцитов (РПГ) выявляются антитела связанные с гранулоцитами, а в тесте активации ИЛ-2 рецепторов — сенсибилизация лимфоцитов (табл. 2). Причем, соотношение этих механизмов зависит, вероятно, как от индивидуальных особенностей организма, так и от вида грибов. Не вызывает сомнения, что различные сочетания немедленного и замедленного типов реакций на грибковые аллергены будут оказывать существенную роль на течение, эффективность лечения бронхиальной астмы (БА) и ее прогноз. Следует помнить также, что грибы могут вызывать и псевдоаллергические реакции как за счет ферментов агрессии (вследствие вегетации в бронхах), так и за счет активации комплемента по альтернативному пути [7, 8, 9].

Резистентность, иммунитет и аллергия

Естественный, врожденный иммунитет к грибам осуществляется барьерными тканями — эпителием кожи и слизистых оболочек, который не только препятствует проникновению патогенов, но и выделяя дефензины и другие микоцидные факторы ферменты, ингибирует пролиферацию спор и гифов [2].

В первичном взаимодействии клеток эпителия, лейкоцитов (макрофагов, гранулоцитов, лимфоцитов) с макромолекулами спор, гифов и других образований грибов участвуют различные структуры: молекулы адгезии, CD1-молекулы, рецепторные молекулы HLA-системы I и II классов, а также система TLR (Toll-рецепторов), обеспечивающая взаимодействие с различными патогенами. Если с молекулами HLA-системы

взаимодействуют пептиды, то Toll-рецепторная система (более 10 структур-рецепторов) связывают небелковые молекулы различных патогенов (патогенассоциированные молекулы — ПАМ): липопотеины и липополисахариды, пептидогликаны бактерий, галактоманнаны грибов и их нуклеиновые кислоты. TLR4 связывается с галактоманнанами грибов. Это взаимодействие вызывает непосредственную активацию лейкоцитов и секрецию цитокинов и хемокинов.

Фагоциты адгезируют, поглощают и переваривают споры грибов, а более крупные — гифы могут повреждаться секретиремыми ими биоцидными продуктами (перекиси, ферменты, активированный кислород). Различные молекулы, компоненты слизи

на поверхности эпителия могут связываться с патогенами. Белки сурфактанта легких SP-A и SP-P агглютинируют клетки грибов и активируют фагоцитоз. Аналогично действуют компоненты комплемента, которые опсонизируют структуры грибов и могут их повреждать. Стимуляция фагоцитов вызывает секрецию цитокинов, которые активируют иммунокомпетентные клетки. При повреждении клеток грибов и макроорганизма выделяются новые хемокины, привлекающие другие лейкоциты. Поэтому очаг пролиферации мицелия грибов всегда инфильтрирован нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, а при выраженной аллергической реакции и выделении ИЛ-5 — эозинофилами.

Таблица 1
Уровни оптической плотности и частота выявления аллергенспецифических IgE- и IgG-антител у больных БА, сенсibilизированных к грибам

Антитела класса	Уровень оптической плотности для аллергенов							
	1-ая группа больных (только грибковая сенсibilизация)				2-ая группа больных (аллергия к грибам и домашней пыли)			
	альтернатива ризопус	аспергиллус	домашняя пыль	альтернатива ризопус	аспергиллус	домашняя пыль	альтернатива ризопус	аспергиллус
IgE	0,201±0,018 71,4*	0,193±0,018 70,3	0,139±0,020 50,0	0,077±0,016** 10,0	0,207±0,022 82,0	0,202±0,032 70,0	0,181±0,032 55,5	0,179±0,024 56,0
IgG	0,156±0,021 41,6	0,195±0,025 69,2	0,125±0,032 57,0	0,038±0,018** 10,0	0,177±0,022 58,0	0,166±0,027 60,0	0,138±0,027 50,0	0,136±0,015 30,0

Примечания

* — в числителе уровень оптической плотности (в е.о.п.), в знаменателе — частота (в %) выявления позитивных результатов; ** — значения недостоверны по сравнению с группой здоровых лиц

Таблица 2
Уровень и частота положительных результатов НСТ-теста, РПГ и активации ИЛ2Р+ лимфоцитов у больных БА, сенсibilизированных к грибам

Тесты	Абсолютная величина и число положительных результатов для аллергена:							
	1-ая группа больных (только грибковая сенсibilизация)				2-ая группа больных (аллергия к грибам и домашней пыли)			
	альтернатива ризопус	аспергиллус	домашняя пыль	альтернатива ризопус	аспергиллус	домашняя пыль	альтернатива ризопус	аспергиллус
НСТ тест	10,2±1,62* 61,5	10,6±1,21 60,0	5,8±1,11 54,5	2,6±0,47** 10,0	8,2±1,08 63,0	10,4±1,20 62,0	7,8±1,45 64,0	5,5±1,25 20,0
РПГ	7,8±0,99 53,8	10,2±1,13 62,0	7,2±1,29 63,0	2,8±0,46** 4,7	7,3±0,86 60,0	9,4±1,38 63,0	5,5±1,25 57,0	5,3±1,25 30,0
ИЛ2Р+ лимфоциты	6,6±0,70 66,6	6,1±0,70 50,0	5,3±0,83 55,0	2,5±0,40 0	7,0±0,76 69,0	6,7±0,81 57,0	6,4±1,11 55,0	5,9±0,68 55,5

Примечания

* — в числителе абсолютный показатель теста (в%), в знаменателе — частота (в%) выявления позитивных результатов; ** — значения недостоверны по сравнению с группой здоровых лиц

Адоптивный, приобретенный иммунитет

Избыточная активация врожденной системы иммунитета и связанное с этим повреждение патогенов, выделение их антигенов приводит к индукции антигенспецифического иммунного ответа. Антигенпредставляющие клетки (АПК—макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты), мигрируют в регионарные лимфатические узлы, активируют нативные Т-лимфоциты, индуцируют Т-клеточный ответ. В зависимости от микроокружения и вида антигена может преобладать активность Т-х1 или Т-х2. Последние, выделяя ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, другие цитокины, усиливают синтез IgE и IgG антител и эозинофильную инфильтрацию, тогда как Т-х1, выделяют γ -интерферон, ИЛ-2, TGF β , а в итоге формируют аллергические реакции замедленного типа. ИЛ-4 запускает секрецию ИЛ-13, который выделяется более длительно и стимулирует синтез IgE.

Сложность строения и наличие различных компонентов в клеточной стенке грибов, в зависимости от конкретных условий обуславливает формирование преимущественно одного или другого вида реакций, однако они присутствуют постоянно. На начальных этапах распознаются не все антигены, поэтому выявляются IgE-антитела, реагирующие с «доминантными» антигенами, например, к *A. fumigatus* — Asp f1 и Asp f3, при прогрессировании процесса появляются антитела к Asp f2, Asp f4 и другим белкам (более 100) и их отдельным эпитопам [3]. Это делает более разнообразным иммунный ответ и расширяет его патологические возможности. Тем более, что наряду с активацией Th -2, активируются новые эпитопспецифические клоны Th -1 типа. Поэтому обычный иммунный относительно ранний ответ при нарастающей стимуляции антигенами грибов (в случае прогрессирования процесса) неизбежно переходит в аллергический смешанного гуморально-клеточного характера. Так протекает аспергиллез и другие инвазивные грибковые процессы.

Несколько иной вариант аллергической реакции развивается на споры плесневых грибов, попадающих с воздухом в дыхательные пути, которые не индуцируют инвазивного процесса. Однако их большое количество и постоянное, круглогодичное поступление создает похожую антигенную — аллергическую стимуляцию. Варианты клинических реакций при этом — аллергические риниты, аллергическая грибковая астма. «Легкое фермера» — несколько иной ответ, связанный с участием определенного спектра грибов, по-видимому, активирующих секрецию ИЛ-11 и ИЛ-13, участвующих в ремодуляции легочной ткани, пролиферации эпителия и фиброзе.

Иммунопатогенез и механизмы развития микогенной аллергии и, следовательно, ее проявления, также зависят от источника аллергенов и вида гриба. Сенсибилизация к антигенам грибов, колонизирующих слизистую оболочку кишечника или кожу, как правило, не наблюдается при респираторной аллергии. Классический механизм развития гиперчувствительности I типа с активацией Th2 и преобладающим синтезом ИЛ-4 характеризует, прежде всего, состояния, связанные с реакцией на экзо-

генные аллергены. При кандидной колонизации у пациентов с атопической предрасположенностью в качестве основного патогенетического механизма может выступать не индукция лимфоцитарного ИЛ-4, а подавление ИФН- γ . При атопических реакциях, обусловленных эндогенной *Malassezia*-колонизацией, происходит сенсибилизация, независимая от IgE-опосредованных механизмов: захват аллергена дендритными клетками кожи с фенотипом CD1a+.

Генная предрасположенность

Предрасположенность к атопии давно известна и определяется группой генов, значение которых различно к разным эпитопам антигенов. Одна из возможностей может быть в том, что «ослаблена» группа генов, определяющих синтез ферментов, рецепторов, других молекул, участвующих в элиминации грибов. Недостаточная, медленная естественная элиминация приводит к включению иммунного, а затем и аллергического ответа, особенно когда к нему на данный эпитоп существует предрасположенность [2].

Грибковая аллергия при атопическом дерматите

Аллергены грибов индуцируют ряд видов патологии: риниты, бронхиальная астма (БА), атопический дерматит, крапивницы, отеки Квинке [2]. Часто эти заболевания возникают уже у детей.

Нами изучена сенсибилизация к грибковым аллергенам у больных *атопическим дерматитом* с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Сенсибилизация хотя бы к одному аллергену была выявлена у 32% больных. Наиболее часто встречалась сенсибилизация к *Penicillium* (27%), *Alternaria* (25%), *Cladospodium u Aspergillus* (по 24%), а также *Mucor spp.* (22%) [1].

У большинства пациентов с выявленной сенсибилизацией специфические IgE обнаруживались сразу к нескольким грибковым аллергенам. По сравнению с сенсибилизацией к антигенам другого происхождения, мы обнаруживали более низкие уровни специфических антител класса IgE (0,4 to 10,6 Еу/мл), но при этом — самые высокие уровни общего IgE.

Статистически достоверная связь (Хи-квадрат = 13,34, $p = 0,003$) была установлена между наличием микогенной сенсибилизации и клинической формой атопического дерматита. Так, у всех больных с лихеноидной формой атопического дерматита, и у 57% — с пруригинозной формой были выявлены специфические антитела класса IgE. В то же время, у больных с экзематозной формой атопического дерматита специфические антитела не обнаруживались.

Инфекции кожи, обусловленные *Malassezia spp.* (разноцветный лишай и *Malassezia*-фолликулит) были обнаружены нами у 1,7% больных с атопическим дерматитом.

Сенсибилизация к антигенам *S. albicans* достоверно коррелирует с тяжестью клинической картины атопического дерматита и общими уровнями IgE. Помимо антител класса IgE, *S. albicans* индуцирует образование IgG разных подклассов. Несмотря на редкую встречаемость кандидоза гладкой кожи и складок при атопичес-

ком дерматите, для заболевания зачастую характерен кишечный дрожжевой дисбиоз. *Candida-специфические* антитела были выявлены у 22% из наблюдавшихся нами больных с атопическим дерматитом [7].

У обследованных нами 202 больных атопическим дерматитом грибковая инфекция кожи была выявлена в 6,9%. У данной группы *T. rubrum* был выделен в 5,2%.

На примере *C. albicans* и *Malasseria* показано [4], что их аллергены могут индуцировать при АД синтез IgE-антител, лимфопротеративный ответ и секрецию ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и интерферона. Однако *Malasseria* сильнее стимулирует Th-2 ответ, а *C. albicans* — Th-1 [5].

В открытом воздухе в течение года содержатся большие количества спор грибов. Их число зачастую превосходит число частиц пыльцы на 2–3 порядка. Данное соотношение определяется условиями среды, такими как влажность, содержание питательных веществ, температура, скорость и направление ветра. Большинство видов грибов, считаемых аллергенами, отличается сезонным характером спорообразования.

Состав внутрижилищных грибов смешанный. Он представлен теми видами, которые проникают в помещение извне и теми, которые растут и размножаются в самом помещении. *Aspergillus* и *Penicillium* реже встречаются в открытой среде и, как правило, считаются главными внутрижилищными видами грибов, однако лидирующие места могут занимать и представители *Dematiaceae*. Сведений о взаимосвязи концентрации внутрижилищных спор и симптомов аллергии не так много. По данным, приводимым Н. П. Блиновым, в воздухе плохо проветриваемых жилых помещений преобладают *Alternaria spp.*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Curvularia lunata*, *Epicoccum nigrum*.

Значительное количество спор наиболее распространенных при микогенной аллергии грибов содержится в приземных слоях воздуха. Поздним летом и осенью видовое разнообразие и обилие их, как правило, наибольшее. При этом в почвах городов наших широт распространены такие грибы, как *Aspergillus fumigatus*, *Paecilomyces variotii*, *Fusarium spp.* Сырость, повышенная влажность и рост плесени в здании ассоциируются с повышенной распространенностью респираторных заболеваний, таких как астма и бронхит. Грибковая микрофлора помещений может отличаться от флоры открытого воздуха, как количеством, так и качеством. Соотношение концентрации внутрижилищных спор к внежилищным, как правило, ниже 1. Источники грибов, находящиеся в стенах зданий, изменяют количественный состав грибковой микрофлоры воздуха в помещении, по сравнению с грибковой флорой открытого воздуха. Концентрации как спор, так и метаболитов токсигенных грибов могут стать значительно большими внутри помещения, чем во внешнем воздухе. Постоянный контакт может привести к серьезным последствиям, даже если концентрация токсинов невелика. В отношении грибов *Stachybotrys* как способных вызывать аллергию и микотоксико-

зы в жилых помещениях в настоящее время ведется дискуссия.

Мы полагаем, что традиционного аллергологического обследования для больных грибковой БА недостаточно, для полноценной диагностики и проведения адекватного лечения необходим комплекс клинико-иммуноаллергологического обследования, которое кроме оценки реактивной гиперчувствительности должно включать выявление сенсибилизации лимфоцитов и нейтрофилов.

Диагностические и лечебные формы аллергенов грибов

Существуют различные методы приготовления аллергенов из спор и мицелия грибов. Причем их аллергенность может различаться. После выращивания биомассы высокоаллергенных штаммов грибов на жидких средах из водно-буферных экстрактов активные фракции осаждают этанолом и ацетоном. Основные аллергенные фракции содержат гликопротеины и полимеры D-маннозы-маннана. Полисахаридные фракции обычно связывают IgE и IgG-антитела больных с аллергией к грибам. Кожные пробы с аллергенами грибов могут быть немедленными и замедленными из-за сложного иммунопротеинового состава компонентов, входящих в препараты и наличия к ним смешанных типов аллергических реакций.

Молекулярная масса большинства аллергенов грибов находится в пределах 15–40 кДа. Наиболее известны аллергены плесневых грибов (пеницилл, аспергилл, альтернарии, мукор и др.), кандидин (левулин) из *Candida albicans*, трифохитин, гистоплазмин, кокцидиоидин, которые используются для кожных проб. Однако, они даже при постановке теста уколом (prick-тест) недостаточно специфичны, возможны перекрестные реакции [6,7]. Это зависит не только от общности строения, но и наличия эпитопов, стимулирующих псевдоаллергические реакции у чувствительных больных.

Разнообразие механизмов и типов сенсибилизации к грибковым аллергенам при различных формах аллергических реакций необходимо учитывать при иммунодиагностике. Помимо возможных отрицательных реакций к антигенам плесневых грибов при атопическом дерматите, а дрожжевых — при бронхиальной астме, встречаются и ложноположительные реакции. Тесты на гиперчувствительность к *Candida* и *Malassezia* не входят в стандартные аллергологические панели. «Редкая» встречаемость дерматомикозов при атопическом дерматите приводит к частому игнорированию микогенной аллергии. В связи с этим мы считаем необходимой комплексную иммунодиагностику в каждом случае дермато-респираторного синдрома, включающую как реакции основных типов гиперчувствительности, так и тест на псевдоаллергию.

На аллергены *Candida* реакции замедленного типа наблюдаются у 14–15% здоровых людей 11–20 лет и 83–95% в возрасте 50 лет и старше [6].

Для диагностики аллергии *in vitro* применяют определение IgE и IgG и IgA антител в сыворотке крови иммуноферментным методом, но титры антител обычно невысокие [10, 11]. Часть из них связаны с лейкоцитами и их выявляют в реакции выброса ионов калия или миелопероксидазы [2]. Сенсibilизацию лимфоцитов находят часто в РБТЛ, реакции ингибции лимфоцитов, тесте стимуляции ИЛ-2-рецепторов [2]. Комплекс методов позволяет наиболее полно оценить наличие аллергии.

При выявленной сенсibilизации к *Candida u Malassezia* мы с успехом применяли противогрибковые средства. Для эрадикации *Malassezia* достаточно использования местных антимикотиков, в частности — 2% шампуня с кетоконазолом. Борьба с кан-

дидной колонизацией требует назначения системных антимикотиков: флуконазола или итраконазола в режиме интермиттирующей терапии, в течение 1 мес.

Предпринимались попытки иммунотерапии аллергенами грибов различных заболеваний, однако методы и схемы недостаточно разработаны.

Заключение

Аллергия к грибам более значима в патологии, чем принято считать. Гетерогенность аллергенов грибов — причина смешанных вариантов аллергических реакций и разнообразия клинических форм — от кожных до респираторных заболеваний. Лабораторная диагностика выявляет не все виды аллергии из-за ограниченного набора аллергенов.

Литература

1. Сергеева Е.Л. Микогенная аллергия. Успехи клин. иммунол. и аллергол. М., 2002, т. 3, с. 348–354
2. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Э.А. Бронхиальная астма у взрослых и детей. Москва–Витебск, «Медицина», 1998, 186 с.
3. Nigam S., Ghosh P.C., Sarma P.U. A new glycoprotein allergen/antigen with protease activity from *Aspergillus fumigatus*. *Int. Arch Allergy Immunol.* 2003 Oct; 132(2): 124–131.
4. Faergemann J. Atopic Dermatitis and Fungi. *Clinical Microbiology Reviews*, October 2002, Vol. 15, No. 4: 545–563.
5. Mari A., Schneider P., Wally V. et al. Sensitization to fungi; epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin. Exp Allergy* 2003 Oct; 33 (10): 1429–1438.
6. Елинов Н.П. Микоаллергены. В кн.: Аллергология, Т. 1. СПб, 2001, 98–113.
7. Доценко Э.А., Новиков Д.К., Башир Канакри, Колосова Т.С. Механизмы гиперчувствительности к грибковым аллергенам у больных бронхиальной астмой. *Иммунология* 1997; №3: 32–48.
8. Доценко Э.А., Новиков Д.К., Башир Канакри, Колосова Т.С. Антитела к грибковым аллергенам у больных бронхиальной астмой. *Здравоохранение* 1998; №1: 22–24.
9. Abramson M., Bailey M., Mitakakis T., Guest D. et al. Атопия и астма. Exposure to fungal propagules is associated with atopy and asthma. *Austral. and N. Z. J. Med.* 1997; №2: 240.
10. Viitala Katja, Makkonen Kati, Niemela Onni. Serum IgG and IgE antibodies against mold-derived antigens. *J. Allergy and Clin. Immunol.* 2000, №1: 119.
11. Martinez J.P., Gi M.L.I., Lopez-Ribot J.L., Chaffin W.L.. Serologic Response to Cell Wall Mannoproteins and Proteins of *Candida albicans*. *Clinical Microb. Reviews*, January 1998, Vol. 11, No. 1: 121–141.