

Аллергены *Candida albicans* и прочих клинически значимых дрожжей

В.Г. Арзуманян*, О.А. Шмелёва*, А.Ю. Сергеев**

*ФГБУ НИИ Вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, Москва

**Первый МГМУ имени И.М.Сеченова

Allergens of *Candida albicans* and other clinically important fungi

V.G. Arzumanyan*, O.A. Shmelyova*, A.Y. Sergeev**

*I.I. Mechnikov Research institute of vaccines and sera, Moscow

**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Аннотация

В обзоре представлены аллергические заболевания, ассоциированные с 7 родами клинически значимых дрожжевых грибов - *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Geotrichum* и *Rhodotorula*. Перечислены источники поступления этих грибов в организм человека, а также клинические особенности микогенной аллергии. Систематизированы данные литературы, касающиеся химической природы наиболее значимых аллергенов дрожжей, способов их получения и хранения. Обсуждается значение наличия перекрестных эпитопов дрожжей в диагностике микогенных аллергий.

Ключевые слова

Дрожжи, аллергены, микогенная аллергия, *Candida*, *Malassezia*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*

Широкое распространение дрожжей в природных экосистемах, а также тесная симбиотическая взаимосвязь человека с некоторыми представителями дрожжевой микрофлоры, являются мощными факторами в процессе формирования особого рода патологий – аллергических заболеваний. Первые достоверные клинические наблюдения, доказавшие роль грибов в возникновении приступов удушья (бронхиальной астмы), относятся к XIX веку. Систематическое изучение аллергии к грибам началось в 40-х годах XX века, когда появились первые препараты аллергенов грибкового ряда [1]. Описано 7 родов клинически значимых дрожжевых грибов: *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*,

Summary

The article reviews the spectrum of allergic disease associated with seven genera of clinically important fungi: *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Geotrichum* and *Rhodotorula*. Listed are all possible human intake sources of fungi from that genera, along with certain clinical features of fungal allergy. Data on chemical structure, extraction and storage of major yeast allergens is presented. The presence of cross-reacting epitopes of yeasts and its value for diagnosis of fungal allergy are discussed.

Keywords

Yeasts, yeast-like fungi, allergens, fungal allergy, *Candida*, *Malassezia*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*

Geotrichum и *Rhodotorula* [2], которые выявлены у больных аллергическими заболеваниями [3]. В таблице 1 представлены наиболее часто встречающиеся аллергические заболевания, ассоциированные с дрожжами, что было установлено по ряду аллергологических тестов.

Как следует из таблицы, при аллергических заболеваниях, ассоциированных с дрожжевой микрофлорой, основными органами-мишенями являются слизистые оболочки и кожа. Естественно, что для дрожжей рода *Candida*, зачастую населяющих слизистые и кишечник, типичны такие нозологические формы аллергии, как бронхиальная астма, аллергический ринит и аллергический бронхо-легочный микоз. В отличие от *Candida*, для *Malassezia*, колонизирую-

Таблица 1. Аллергические заболевания, ассоциированные с дрожжами

Нозоло- гическая форма	Род/вид дрожжей	Число обследо- ванных пациентов	Пациенты с гиперчувстви- тельностью к данному виду, %	Литературный источник
Бронхиальная астма	<i>Candida albicans</i>	30	77	Shen H.D., 1989 [37]
	<i>C.albicans</i>	86	83	Пронина Е.В., Караев З, 1990 [38]
	<i>C.albicans</i>	28	46.4	Savolainen J., 1990 [39]
	<i>C.albicans</i>	30	53.3	Nermes M., 1994 [40]
	<i>C. albicans</i>	1070	10.4- 27.3**	Jaw-Ji Tsai, 1999 [41]
	<i>C. albicans</i>	450	23	Ezeamuzie C.I., 2000 [42]
	<i>C. albicans</i>	100	86	Акиyama К., 2000 [13]
	<i>Candida sp.</i>	148	76*	Арзуманян В.Г., 2010 [43]
	<i>Saccharomyces-cerevisiae</i>	35	42.8	Belchi-Hernandes J., 1996 [44]
	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	157	28	Chou H , 2005 [17]
Аллергический бронхо- легочный микоз	<i>Geotrichum sp.</i>	148	4,7*	Арзуманян В.Г., 2010 [43]
	<i>C.albicans</i>	7	100	Roig E., 1997 [45]
Аллергический ринит	<i>C.albicans</i>	32	37.5	Nermes M., 1994 [40]
	<i>C.albicans</i>	1215	35.2	Yang K. , 1996 [46]
	<i>S.cerevisiae</i>	65	25	Bataille A., 1995 [47]
Атопический дерматит	<i>C.albicans</i>	78	67.9	Nermes M., 1994 [40]
	<i>C.albicans</i>	274	46.7	Мокроносова, М.А., 1999 [6]
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	8313	49.469.2	Kortekangas O., 1993, 1994 [48,36]
	<i>Cryptococcus albidus</i>	329	4,6*	Арзуманян В.Г., 2002 [3]
	<i>Trichosporon cutaneum</i>	329	1,5*	Арзуманян В.Г., 2002 [3]
	<i>Candida spp.</i>	329	14*	Арзуманян В.Г., 2002 [3]
	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	329	8*	Арзуманян В.Г., 2002 [3]
Атопический дерматит типа “head-neck” (локализация преимуществ. на волосистой поверхности головы и на шее)	<i>Malassezia spp.</i>	25	55	Broberg A., 1995 [10]
	<i>Malassezia furfur</i>	123	77	Kawano S., 1995 [49]
	<i>Malassezia furfur</i>	73	53	Scalabrin D., 1999 [50]
Аллергический альвеолит (“summer-type hypersensitivity pneumonitis”)	<i>Malassezia furfur</i>	38	84	Мокроносова, М.А., 1999 [6]
	<i>Trichosporon cutaneum</i>	621	99.2	Ando M., 1991 [51]
(“summer-type hypersensitivity pneumonitis”)	<i>Trichosporon cutaneum</i>	2	100	Ubukata M., 2000 [52]
	<i>Rhodotorula rubra</i>	1	100	Siersted H.C., 1993 [53]

* - процент носителей данного вида;

** - возрастные колебания

щих кожные покровы, наиболее характерно участие в патологических процессах при атопическом дерматите. Дрожжи *Trichosporon* и *Rhodotorula*, встречающиеся в домашней пыли, на поверхности сыров и соленой рыбе, попадая в организм при вдыхании воздуха, могут вызывать аллергический альвеолит.

Для микогенной аллергии вообще и для ассоциированной с дрожжами, в частности, характерными особенностями являются [4,5,6]: а) наличие периодического или постоянного контакта с экзо- или эндогенным источником аллергена; б) эозинофилия; в) повышение общего уровня IgE-антител, а также выявление специфических иммуноглобулинов класса Е к причинно-значимым дрожжевым антигенам; г) наличие корреляционной зависимости между тяжестью течения заболевания и уровнем IgE-антител; д) эффективность проводимой антимикотической терапии.

Некоторые антигены дрожжей являются сильными аллергенами. Ранее было принято считать, что из структурных компонентов клетки гриба наибольшее количество аллергенных субстанций локализуется в клеточной стенке в виде нерастворимых и устойчивых к ферментативному перевариванию глюкан- и маннанпротеинов [4,7]. На сегодняшний день, однако, нет единого мнения о природе аллергенов у дрожжей. По-видимому, таковая в большой степени зависит от вида исследуемого гриба, способа получения аллергена, нозологической формы аллергического заболевания и т.д. Мы сделали попытку систематизировать и обобщить имеющуюся на настоящий момент доступную информацию о дрожжевых аллергенах (таблица 2).

Как видно из таблицы, информация об идентифицированных аллергенах дрожжей представлена видами *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Malassezia* sp. и *Rhodotorula mucilaginosa*. Это может свидетельствовать как об особой роли этих микроорганизмов среди прочих дрожжей, так и о трудоемкости исследований, подтверждающих участие различных антигенов в развитии аллергических заболеваний. По данным многих авторов разные аллергены имеют различное сродство к определенным органам-мишеням. Так, например, для аллергенов из *Malassezia* [8], а также для маннанов из *Candida* [9,10,11] таким органом является кожа. Кислая протеаза *Candida albicans* [12,13] и енолаза [14] являются аллергенами, специфичными в отношении слизистых оболочек. Индивидуумы, страдаю-

щие грибковой аллергией, сравнительно часто имеют набор положительных кожных реакций и сывороточных IgE антител одновременно к широкому ряду различных грибов [15]. Например, при обследовании 76 пациентов с грибковой аллергией оказалось, что 47 из них имели специфические IgE –АТ ко всем 17 проверяемым (в том числе – плесневым и дрожжевым) грибным аллергенам; 21 реагировали с 6 – 13 видами; 8 – с 1–5.

Такой результат можно интерпретировать двояко – либо многие грибы обладают аллергенной перекрестной реактивностью, либо пациенты имеют независимую параллельную чувствительность к нескольким определенным видам. Вероятнее первое, что подтвердилось в исследованиях с использованием современных иммуноаффинных методов. Показано, что енолаза из *Saccharomyces cerevisiae* имеет 82% гомологии и обладает перекрестной реактивностью с енолазой из *Candida albicans* [14]. Кроме того енолаза из *Rhodotorula mucilaginosa* на 85% идентична таковой из *Candida albicans* и на 76% - из *Saccharomyces cerevisiae* [16] и также обладает перекрестной реактивностью с несколькими грибными енолазами. Сериновая протеаза из *Rhodotorula mucilaginosa* имеет 67-68% идентичность аминокислотной последовательности с вакуолярными сериновыми протеазами из трех разных видов *Penicillium* [17].

Высокая специфичность характерна для поверхностно-клеточных аллергенов белковой природы, выделенных из *Malassezia* [18,19].

Маннаны являются структурными полисахаридами клеточной стенки дрожжей и, зачастую, перекрестными аллергенами. Показано, что перекрестно реагирующие эпитопы *Candida albicans* и *Pityrosporum (Malassezia)* - это маннаны [20]. Маннан-специфические IgE антитела и кожные пробы были положительными к *M. furfur* у 51% и 48% из 65 пациентов с атопическим дерматитом «head-neck» типа, в то же время эти показатели равнялись 42% and 22% для маннанов из *C. albicans* [21]. Кроме того, методом RAST на нитроцеллюлозе доказано наличие перекрестной аллергенной реактивности между маннанами *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae* [9]. Окончательную ясность в этом вопросе внесла работа Канбе с соавторами [22]. Из 13 видов дрожжей родов *Candida*, *Saccharomyces*, *Rhodotorula* и *Cryptococcus* были приготовлены прогретые маннан-содержащие препараты. Эти препараты проверили методом дот-блот анализа с сыво-

Таблица 2. Аллергены клинически значимых дрожжей

Род/вид дрожжей	Название аллергена	Локализация в клетке дрожжей	Функция в клетке дрожжей	Химич. природа	Мол. Вес, кДа	Специф. антитела	Литературный источник
Candida albicans	Енолаза	цитозоль	Фермент гликолиза	белок	46- 48	IgG, IgE, IgG, IgE	Ballantyne D, 2000 [25] Kustrzeba-Wojcicka I., 2000 [24] Ishiguro A., 1992 [14] Savolainen J., 1990 [39] Akiyama K., 1994, 1996, 2000 [23,12,13]
	Кислая протеаза	Секреторный	Гидролиз белков	белок	31	IgE, IgA	Akiyama K., 1994, 1996, 2000 [23,12,13]
	Маннан	Клеточ. стенка	Структурная	Полисахарид	> 200	IgA, IgG IgE, IgG IgE	
	Манно-протеин	Клеточ. стенка		Полисах.+белок	43	IgE, IgG	Savolainen J., 1990 [39] Nermes M., 1994 [40] Akiyama K., 1998, 2000 [54, 13] Savolainen J., 1999 [11] Roig E., 1997 [45]
Malassezia furfur	Mala f 2	Мембраны пероксисом	Неизв.	Белки	20	IgE	Yasueda H, 1998 [8]
	Mala f 3	Мембраны пероксисом		Белок	21	IgE	Yasueda H, 1998 [8]
	Mala f 4	Цитозоль	Фермент гликолиза	Белок малатдегидрогеназа	35	IgE	Onishi Y, 1999 [55]
Malassezia sympodialis	Mala s 1b	Поверх. клетки	Предпол. структурный	Белок	36	IgE	Schmidt M, 1997 [56]
	Mala s 5b	Пероксисомы	-	Белок	18	IgE	Hemmann S, 1997 [57]
	Mala s 6b	Цитозоль	Ингибитор кальциевой фосфатазы	Белок циклофилин	17	IgE	Hemmann S, 1997 [57]
	Mala s 7b			Неизв. белок	16	IgE	Weichel M, 2002 [58]
	Mala s 8b			Неизв. белок	18	IgE	Weichel M, 2002 [58]
	Mala s 9b			Неизв. белок	14	IgE	Weichel M, 2002(58)
	Mala s 10			Белок теплового шока	86	IgE	Lindborg M, 1999 [30]
	Mala s 11			Mn супер-оксид дисмутаза	22	IgE	Lindborg M, 1999 [30]
	Mala s 12	Поверх. клетки	Предп. структурный	Белок	67	IgE	Rasool O, 2000 [59]
	Mala s 13	Секреторный и внутриклеточный	Окисление цистеиновых групп	Тиоре-доксин	12	IgE	Limacher A, 2007 [60]
Saccharomyces cerevisiae	Енолаза	Цитозоль	Фермент гликолиза	Белок	48	IgE	Kortekangas O., 1993 [48]
	Маннан	Клеточ. стенка	Структурная	Полисахарид	> 200	IgE	Kortekangas, O., 1993 [48]
Rhodotomucula mucilaginosa	Енолаза Rho m 1	Цитозоль	Фермент гликолиза	Белок	47	IgE	Chang CY, 2002 [16]
	Сериновая протеаза Rho m 2	Вакуоли	Гидролиз белков	Белок	31	IgE	Chou H, 2005 [17]
	Неизв. ранее	Предп. поверх. клетки	Неизв.	Белок	73,5	IgE, IgG	Арзуманян В.Г., 2011 [61]

ротками 349 человек, имевших высокий титр IgE-АТ к *Candida albicans*. Большинство сывороток реагировало с несколькими препаратами, а 11.7% сывороток – со всеми 13-ю. Степень связывания IgE-АТ со многими препаратами коррелировала с таковой для экстракта из *C. albicans*. Обработка проназой подтвердила результаты и доказала принадлежность аллергенных эпитопов к маннам, но не к маннопротеинам.

Способы получения дрожжевых аллергенов зависят от природы аллергенсодержащей субстанции. Например, кислая протеаза *C. albicans* является внеклеточным белком, и ее получают очисткой культуральной жидкости [23]. Дрожжевые енолазы получают путем разрушения клеток дрожжей с бусами или на Френч-прессе, высокоскоростного осаждения мембран и клеточных стенок и хроматографической очистке супернатанта на сефадексе или сефарозе [24,25]. Маннан-содержащие аллергенные препараты получают из биомассы дрожжей, которую разрушают механически, под давлением или автоклавированием, затем полисахарид многократно осаждают этанолом [7,26]. Коммерческий препарат кандидина у нас в стране получали ранее примерно таким способом [1]. В любом случае гарантией качества получаемых препаратов является стандартизация условий их получения [27,28].

Наличие антигенного родства между различными родами и видами грибов играет двойную роль при диагностике аллергических заболеваний. С одной стороны, при использовании аллергенных препаратов (из разных грибов), имеющих перекрестные эпитопы, может быть установлен лишь факт наличия грибковой сенсибилизации, но не конкретный источник возникновения аллергии у данного индивидуума. С другой стороны, очевидно, что для точного выяснения роли IgE-связывающих эпитопов необходимо проводить исследования, направленные на получение высокоочищенных и высокоспецифичных препаратов аллергенов. Есть публикации, в которых описаны такие препараты – это рекомбинантные аллергены. Например, аллерген клеща домашней – Der p 2 - пыли можно выделить из культуральной жидкости рекомбинантных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, выращенных в жидкой синтетической среде [29]. Описаны способы получения аллергенов *Malassezia* из клеток *E.coli*, содержащих рекомбинантные плазмиды [30,19]. Необходимо отметить, однако, что использование таких спосо-

бов на практике имеет ряд недостатков. Во-первых, неизвестно, насколько устойчивыми окажутся в повседневной практике рекомбинантные штаммы - носители ценных аллергенкодирующих плазмид. Во-вторых, при высокой степени очистки препаратов некоторые аллергенные компоненты могут быть утеряны. Кроме того, маловероятно, чтобы аллергенный комплекс данного гриба был представлен одним единственным химическим соединением. Пожалуй, можно говорить лишь о большей или меньшей специфичности различных аллергенных эпитопов. Например, экстракт из клеток *Candida albicans* содержит до 42 аллергенов, однако, наиболее значимыми из них по результатам IgE-иммуноблоттинга являются белки с молекулярной массой 46 и 27 кДа [26] – исходя из более поздних данных это скорее всего енолаза и кислая протеаза.

Такое свойство, как наличие перекрестной антигенной реактивности, может быть успешно использовано в иммунотерапии грибковых и, в частности, аллергических заболеваний. Считают, что основными проблемами иммунотерапии грибковых заболеваний являются отсутствие четко охарактеризованных, очищенных от токсинов и стандартных аллергенов, а также установление причинной значимости данного гриба в возникновении данного аллергического заболевания и неопределенность необходимой дозировки [31]. По мнению этих же авторов в иммунотерапии инфекционных грибковых заболеваний существует еще одна проблема – низкая степень перекрестной реактивности на уровне IgG- системы.

Несмотря на наличие проблем такого рода предпринимаются попытки получения высокоочищенных неспецифических иммуностимуляторов из дрожжей. Ученые ленинградской школы под руководством Н.П.Елинова разработали и внедрили в медицинскую практику ронасан – очищенный экзогликан из дрожжей *Rhodotorula* [32,33]. Показано, что препарат обладает иммуномодулирующим действием в отношении Т-супрессоров и В-лимфоцитов.

Были предприняты также попытки специфической противоаллергической иммунотерапии у женщин, страдающих хроническим кандидозным вагинитом с положительной кожной реакцией немедленного типа на аллерген *Candida albicans* (коммерческий препарат) [34,35]. В течение 2 лет 34 женщинам еженедельно делали инъекции этого препарата. Полное отсутствие симптомов вагинита по окончании курса отме-

чено у 9 человек (26%), всего из группы улучшение состояния наблюдали у 64% пациенток. Таким образом, очевидно, что использование аллергена *C. albicans* целесообразно у пациентов с точно установленным причинно-значимым аллергеном.

Очень важным моментом при разработке дрожжевых аллергенов является стандартизация их получения и хранения. Для аллергенов из *Candida albicans* предложен стандартный способ выделения и очистки, основанный на

получении значимых аллергенных белков при минимальной вариабельности от партии к партии и от штамма к штамму [27]. Чтобы избежать подобных вариаций, целесообразно применять синтетические среды, стандартные условия получения препарата и сразу несколько штаммов-продуцентов [1]. Показано, что хранить дрожжевые аллергены белковой природы лучше всего в сухом лиофилизированном виде (срок хранения – до 8 лет), нежели в виде раствора (1-9 месяцев) [36].

Литература

1. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. Медицина. М. 1990; 130-145.
2. Сергеев А.Ю. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1999; 1: 81-86.
3. Арзуманян В.Г. Дрожжевая микрофлора кожи и респираторного тракта человека при аллергических заболеваниях. Автореф. дисс....д-ра биол. Наук. Москва; 2002.
4. Караев З.О. Аллергия к грибам рода *Candida*. Метод. Рекомендации. Л; 1986.
5. de Hoog G.S., Guarro J. Atlas of Clinical Fungi. Centraalbureau voor Schimmelcultures. 1995; 205-238.
6. Мокроносова М.А. Влияние *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов на течение атопического дерматита. Автореф. Дисс. ...докт.мед.наук. 1999; 19.
7. Лукашков В.М., Глушко Н.И., Шахбазова Е.Н., Молотилова Б.А. Изучение полисахаридного аллергена *Candida albicans* в эксперименте и клинике. Новое в практике лабораторных исследований. Горький. 1984; 111-115.
8. Yasueda H., Hashida-Okado T., Saito A., Uchida K., Kuroda M., Onishi, et al. Identification and cloning of two novel allergens from the lipophilic yeast *Malassezia furfur*. Biochemical & Biophysical Research Communications. 1998; 248.N 2: 240-244.
9. Nermes M., Savolainen J., Kortekangas-Savolainen O. Nitrocellulose-RAST analysis of allergenic cross-reactivity of *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae* mannans. Int.Arch. Allergy Immunol. 1995; 106: 118-123.
10. Broberg A. *Pityrosporum ovale* in healthy children, infantile seborrhoeic dermatitis and atopic dermatitis. Acta Dermatovenereologica. Supplementum. 1995; 191: 1-47.
11. Savolainen J., Kosonen J., Lintu P., Viander M., Pene J., Kalimo K. et al. *Candida albicans* mannan- and protein-induced humoral cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. Clinical & Experimental Allergy. 1999; 29.N 6: 824-831.
12. Akiyama K., Shida T., Yasueda H., Mita H., Yanagihara Y., Hasegawa M. et al. Allergenicity of acid protease secreted by *Candida albicans*. Allergy. 1996; 51.N12: 887-92.
13. Akiyama K. The role of fungal allergy in bronchial asthma. [Review]. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2000; 41. N 3: 149-55.
14. Ishiguro A., Homma M., Torii S., Tanaka K. Identification of *Candida albicans* antigens reactive with immunoglobulin E antibody of human sera. Infection & Immunity. 1992; 60: 1550-7.
15. Baldo B.A. Allergenic crossreactivity of fungi with emphasis on yeast: strategies for further study. Clin.Experim.Allergy. 1995; 25: 488-492.
16. Chang CY, Chou H, Tam MF, Tang RB, Lai HY, Shen HD. Characterization of enolase allergen from *Rhodotorula mucilaginosa*. Biomed Sci. 2002 Nov-Dec;9(6 Pt 2):645-55.
17. Chou H, Tam MF, Lee SS, Tai HY, Chang CY, Chou CT, Shen HD. A vacuolar serine protease (Rho m 2) is a major allergen of *Rhodotorula mucilaginosa* and belongs to a class of highly conserved pan-fungal allergens. Int Arch Allergy Immunol. 2005 Oct;138(2):134-41.
18. Zargari A., Emilson A., Hallden G., Johansson S., Scheynius A. Cell surface expression of two major yeast allergens in *Pityrosporum* genus. Clinical and experimental Allergy. 1997; 27: 584-592.
19. Zargari A., Schmidt M., Lundberg M., Scheynius A., Whitley P. Immunologic characterization of natural and recombinant Mal f 1 yeast allergen. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 1999; 103(5 Pt 1):877-84.
20. Savolainen J., Broberg A. Crossreacting IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans* in atopic children. Clinical & Experimental Allergy. 1992 Apr; 22(4):469-74.
21. Kosonen J., Lintu P., Kortekangas-Savolainen O., Kalimo K., Terho E.O., Savolainen J. Immediate hypersensitivity to *Malassezia furfur* and *Candida albicans* mannans in vivo and in vitro. Allergy. 2005 Feb; 60(2): 238-42.
22. Kanbe T., Utsunomiya K., Ishiguro A. A crossreactivity at the immunoglobulin E level of the cell wall mannoproteins of *Candida albicans* with other pathogenic *Candida* and airborne yeast species. Clinical and Experimental Allergy. 1997; 27: 1449-1457.
23. Akiyama K., Shida T., Yasueda H., Mita H., Yamamoto T., Yamaguchi H. Atopic asthma caused by *Candida albicans* acid protease: case reports. Allergy. 1994; 49. N 9: 778-81.
24. Kustrzeba-Wojcicka I., Golczak M.. Enolase from *Candida albicans*: Purification and characterization. Comparative Biochemistry & Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology. 2000; 126 : 109-120.
25. Ballantyne D.S., Warmington J. R. Purification of native enolase from medically important *Candida* species. Biotechnology & Applied Biochemistry. 2000; 31.N 3: 213-218.
26. Savolainen J. A standardized densitometric immunoblotting analysis of *Candida albicans* protein allergens. Clinical & Experimental Allergy. 1995; 25.N.4: 357-63.

27. Savolainen J, Kalimo K, Einarsson R, Koivikko A, Viander M, Terho EO. In-house reference (IHR) preparation of *Candida albicans* allergen extract. A standardized extraction procedure. *Allergy*. 1998 Apr; 53(4):359-66.
28. Ikeda M, Ieiri T. Present situation and problems in allergy testing in vitro. *Japanese Journal of Clinical Pathology*. 2001 Apr; 49(4) : 381-7.
29. Hakkaart GA, Harmsen MM, Chua KY, Thomas WR, Aalberse RC, Van Ree R. Expression of the house dust mite allergen Der p 2 in the baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Clinical & Experimental Allergy*. 1998; 28.N : 45-52.
30. Lindborg M, Magnusson C.G., Zargari A, Schmidt M, Scheynius A, Crameri R, Whitley P. Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast *Malassezia furfur* by phage surface display technology. *Journal of Investigative Dermatology*. 1999; 113. N 2: 156-161.
31. Salvaggio J, Burge H.A., Chapman J.A. Emerging concepts in mold allergy: what is the role of immunotherapy. *J.Allergy Clin.Immunol*. 1993; 92. N 2: 217-222.
32. Елинов Н.П., Гурина С.В., Ананьева Е.П. Иммунологическая активность гликанов в эксперименте. *Микология и фитопатология*. 1995; 29. 2: 39-43.
33. Караваева А.В., Кашкина М.А., Огурцов Р.П. Экзогликан *Rhodotorula rubra* (Demme) Lodder 1889 как иммуномодулятор. *Микология и фитопатология*. 1996; 30. 2: 31-34.
34. Rigg D, Miller MM, Metzger WJ. Recurrent allergic vulvovaginitis: treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *American J. of Obstetrics & Gynecology*. 1990; 162. N 2: 332-6.
35. Moraes P S A., Goiaba S., Taketomi E A. *Candida albicans* allergen immunotherapy in recurrent vaginal candidiasis. *J. of Invest. Allergol. & Clin. Immunol*. 2000; 10. N 5: 305-309.
36. Kortekangas-Savolainen O, Savolainen J, Lantto R, Kalimo K. Immediate hypersensitivity to bakery, brewery and wine products in yeast-sensitive atopic dermatitis patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 1994; 24. 9: 836-842.
37. Shen HD, Choo KB, Tang RB, Lee CF, Yeh JY, Han SH. Allergenic components of *Candida albicans* identified by immunoblot analysis. *Clinical & Experimental Allergy*. 1989; 19. N.2: 191-5.
38. Пронина Е.В., Караев З.О., Алферов В.П. Повышенная чувствительность к грибам рода *Candida* у больных бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 1990; 5: 14-18.
39. Savolainen J, Viander M, Koivikko A. IgE-, IgA- and IgG-antibody responses to carbohydrate and protein antigens of *Candida albicans* in asthmatic children. *Allergy*. 1990; 45. N 1: 54-63.
40. Nermes M, Savolainen J, Kalimo K, Lammintausta K, Viander M. Determination of IgE antibodies to *Candida albicans* mannan with nitrocellulose-RAST in patients with atopic diseases. *Clinical & Experimental Allergy*. 1994; 24. 4: 318-23.
41. Jaw-Ji Tsai, Wu-Charng Chen. Different age of asthmatic patients affected by different aeroallergens. *Journal of Microbiology, Immunology & Infection*. 1999; 32. 4: 283-288.
42. Ezeamuzie C.I., Al-Ali S., Khan M., Hijazi Z., Dowaisan A., Thompson M.S., Georgi J. IgE-mediated sensitization to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. *Intern. Archives Allerg.Immunol*. 2000; 121. N 4: 300-307.
43. Арзуманян В.Г., Вартанова Н.О., Степанян И.Э., Магаршак О.О. Родовое разнообразие и мониторинг лекарственной чувствительности грибной микрофлоры у больных с заболеваниями бронхолегочной системы. *Туберкулез и болезни легких*. 2010. 3: 49-52.
44. Belchi-Hernandes J, Mora-Gonzales A, Iniesta-Perez J. Baker's asthma caused by *Saccharomyces cerevisiae* in dry powder form. *J.Allergy and Clin. Immunol*. 1996; 97. N 1(1): 131-134.
45. Roig E, Malo JL, Montplaisir S. Anti-*Candida albicans* IgE and IgG subclasses in sera of patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Allergy*. 1997; 52. N 4: 394-403.
46. Yang K, Kenji S, Shunji K, Ippei T, Shunkichi B. Clinical review of nasal allergy due to fungus. *Acta Otolaryngol*. 1996; Suppl.525: 105-107.
47. Bataille A, Anton M, Mollat F, Bobe M, Caramani M.N., Geraut C, Dupas D. Respiratory allergies among symptomatic bakers and pastry cooks: initial results of a prevalence study. *Allergie et Immunologie*. 1995; 27.N 1: 7-10.
48. Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K, Lammintausta K, Savolainen J. IgE-binding components of baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) recognized by immunoblotting analysis. Simultaneous IgE binding to mannan and 46-48 kD allergens of *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Clinical & Experimental Allergy*. 1993; 23. N 3: 179-84.
49. Kawano Shiomi, Nakagawa Hidemi. The correlation between the levels of anti-*Malassezia furfur* IgE antibodies and severities of face and neck dermatitis of patients with atopic dermatitis. *Japanese Journal of Allergology*. 1995; 44. N3: 128-133.
50. Scalabrini D, Bavbek S, Perzanowski M.S., Wilson B.B., Platts-Mills T.A E., Wheatley L.M. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: A comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J. Allergy & Clin. Immunology*. 1999; 104. N 6: 1273-1279.
51. Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis – geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Amer.Review of Respir.Disease*. 1991; 144. N 4: 765-769.
52. Ubukata M, Takayanagi N, Matsushima H, Sakamoto T, Motegi M, Yanagisawa T, Sugita Y, Kawabata Y, Kanazawa M. Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in a grandfather and his two-and-a-half-year-old grandson. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2000; 38. N 12: 923-7.
53. Siersted HC, Gravesen S. Extrinsic allergic alveolitis after exposure to the yeast *Rhodotorula rubra*. *Allergy*. 1993; 48. N 4; 298-9.
54. Akiyama K, Shida T, Yasueda H, Saito A, Hasegawa M, Maeda Y, Takesako K, Yamaguchi H, Kato H. Assay for detecting IgE and IgG antibodies against *Candida albicans* cell-wall mannan. *Allergy*. 1998; 53. N 2: 173-179.
55. Onishi Y, Kuroda M, Yasueda H et al. Two-dimensional electrophoresis of *Malassezia* allergens for atopic dermatitis and isolation of Mal f 4 homologs with mitochondrial malate dehydrogenase. *Eur J Biochem*. 1999; 261:148-154.
56. Schmidt M, Zargari A, Holt P et al. The complete cDNA sequence and expression of the first major allergenic protein of *Malassezia furfur*, Mal f 1. *Eur J Biochem*. 1997; 246:181-185.
57. Hemmann S, Blaser K, Crameri R. Allergens of *Aspergillus fumigatus* and *Candida boidinii* share IgE-binding epitopes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1956-1962.
58. Weichel M, Flockiger S, Crameri R. Molecular characterization of mould allergens involved in respiratory complications. *Recent Res Devel Resp Critical Care Med*. 2002; 2: 29-45.

59. Rasool O, Zargari A, Almqvist J et al. Cloning, characterization and expression of complete coding sequences of three IgE binding *Malassezia furfur* allergens, Mala f 7, Mala f 8 and Mala f 9. *Eur J Biochem.* 2000; 267: 4355–4361.

60. Limacher A, Glaser AG, Meier C et al. Cross-reactivity and 1.4 Å crystal structure of *Malassezia sympodialis* thioredoxin

(Mala s 13), a member of a new pan-allergen family. *J Immunol.* 2007; 178: 389–396.

61. Арзуманян В.Г., Баева О.А., Сердюк О.А., Магаршак О.О., Краснопрошина Л.И. Роль дрожжей рода *Rhodotorula* в развитии гуморального иммунного ответа у больной атопическим дерматитом. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2011; № 4: 27-32.

Поступила 20.03.2013 г.