

DOI 10.25040/ntsh2018.01.04

УДК 616-056.3:616.211-002.193]:577.27

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ДІАГНОСТИЦІ ПАЦІЄНТІВ З ПИЛКОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

Світлана Зубченко, Валентина Чоп'як

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна
svitlana_zu@meta.ua*

Вступ. Алергічні хвороби є однією з частих причин порушення стану здоров'я дитячого та дорослого населення світу. Пилкова алергія належить до найбільш поширених алергічних захворювань. За даними епідеміологічних досліджень, у розвинених країнах до цього захворювання схильні від 5 до 34% населення, причому більшість хворих – це люди молодого працездатного віку. За невтішними прогнозами науковців у 2025 році очікується поширення цієї патології до 50% серед європейського населення. Заразом знання в галузі діагностики алергопатології постійно удосконалюються. Сучасний підхід ґрунтується на основі компонентів алергенів або компонентної діагностики. Компонентна діагностика допомагає ідентифікувати причинний алерген і на цій підставі обрати терапевтичну тактику з прогнозом її ефективності для конкретного пацієнта, а також запропонувати персоніфіковані дієту, елімінаційні заходи, застереження щодо способу життя й уникнення загрозливих для життя станів тощо.

Мета. Продемонструвати практичне рішення вибору ефективної терапевтичної тактики на підставі компонентних досліджень у пацієнтів з пилковою алергією.

Матеріали і методи. Пацієнти з алергічним ринітом / кон'юнктивітом, рандомізовано відібрані згідно з їхнім первинним візитом впродовж першого тижня серпня поточного року. Проводили загальні лабораторні та інструментальні дослідження, SPT екстрактами алергенів (Diater, Іспанія), визначення загального сироваткового і специфічних IgE методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «Euroimmun». Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлюоресцентний метод ImmunoCAP (Thermo Scientific, Uppsala, Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

Результати. Згідно з результатами шкірного прик-тестування, 50% пацієнтів могли б отримати АІТ двома різними екстрактами алергенів: «Суміш бур'янів» і «Суміш трав». На підставі молекулярних досліджень з'ясувалось, що жодному з цих пацієнтів така комбінація не підходить (20% осіб мали істинну сенсibilізацію до алергенів пилку трав, у тім числі маркер перекресно-реактивних молекул, 30% були сенсibilізованими істинними алергенами полину і/або амброзії).

Висновки. На підставі шкірного прик-тестування та молекулярної діагностики лікар приймає принципово різне рішення щодо вибору екстрактів для проведення АІТ. Компонентне визначення сенсibilізуючого профілю та висока чутливість цього методу дає змогу виявити істинний білок, який є першопричиною виникнення алергії та призначити етіотропну алергенспецифічну імунотерапію саме тим алергеном, до якого виявлена сенсibilізація. У лікуванні пацієнтів важливо використовувати стандартизовані за активністю алергени, які контрольовані на наявність мажорних компонентів, що допомагає досягнути максимально високого ефекту лікування.

Ключові слова: молекулярна діагностика, пилкова алергія, алерген-специфічна імунотерапія.

ROLE OF MOLECULAR STUDIES IN DIAGNOSTICS OF PATIENTS WITH POLLEN ALLERGY

Svitlana Zubchenko, Valentyna Chopyak

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
svitlana_zu@meta.ua*

Introduction. Allergic diseases are among the most frequent disorders of children and adult health worldwide. Pollen allergy is among the most common allergic diseases. According to the data of epidemiological studies, 5 to 34% of the population in developed countries is susceptible to this disease. Moreover, most patients are young individuals of working age. According to unfavorable scientist forecasts, in 2025, this pathology is expected to spread among 50% of the European population. However, knowledge in the area of allergopathy diagnostics is constantly improving. Contemporary approach is based on allergen components or component diagnostics. Component diagnostics enables to identify causative allergen and thus choose therapeutic tactics with the prognosis of its efficacy for each patient, as well as to suggest a personalized diet, elimination measures, warnings on lifestyle and avoidance of life-threatening conditions, etc.

Aim. To demonstrate the practical reasoning of the choice of effective therapeutic tactics based on component investigations in patients with pollen allergy.

Materials and methods. Patients with allergic rhinitis/conjunctivitis have been randomly selected after their primary visit in the first week of August of the current year. General laboratory and instrumental examination, SPT with allergen extracts (Diater, Spain), determination of total serum and specific IgE by immunoenzymatic assay using test systems "Euroimmun" were performed. Immunofluorescence method ImmunoCAP (Thermo Scientific, Uppsala, Sweden) was used for the detection of species-specific allergen components. The material of investigation was blood serum.

Results. According to the results of skin prick-test, 50% of patients could receive AIT with two different allergen extracts "Mixture of weeds" and "Mixture of herbs". Based on molecular research, it was revealed that such combination was appropriate for none of the patients (20% of individuals had genuine sensitization to allergens of herb pollen, including the marker of cross-reactive molecules, 30% of individuals were sensitive to genuine allergens of Artemisia and/or Ambrosia).

Conclusions. Based on skin prick-test and molecular diagnostics, the doctor makes a completely different decision concerning the choice of extracts for AIT conduction. Component detection of the sensitizing profile and high sensitivity of this method enable to reveal a genuine protein, which is the initial cause of allergy appearance, and prescribe etiotropic allergen-specific immunotherapy with the very allergen, to which sensitization was detected. In the treatment of patients, it is important to use allergens, standardized by activity, which are monitored in terms of the presence of major components that allow reaching the highest effect of treatment.

Key words: molecular diagnostics, pollen allergy, allergen-specific immunotherapy.

Вступ. Уже понад двадцять років минуло від моменту першої концепції алергодіагностики на основі компонентів алергенів або компонентної діагностики (component-resolved diagnostics, CRD) [12]. З тих пір обсяг знань у цій царині постійно збільшується, а якість – удосконалюється. По-

ходження алергії з'ясовується на рівні компонента. Компонентами алергену є білки, які за своєю структурою дуже схожі (гомологічні) і належать до тієї самої білкової сім'ї, хоча й мають зовсім інше походження. Впровадження у практику компонентної діагностики допомагає практичним лікарям

спрогнозувати вірогідність виникнення симптомів алергії, можливість перехресної алергії, визначити ризики появи гострих станів, обрати оптимальні елімінаційні заходи, зокрема дієту при проявах харчової алергії, а також підвищити ефективність алергоімунотерапії (AIT) [10]. Базовий документ, на який треба опиратись під час проведення компонентних досліджень, – консенсус з молекулярної діагностики WAO-ARIA-GALEN, 2013 [2]. Демонстративний приклад, який диктує необхідність проведення компонентних досліджень, – це алергія до пилку рослин.

Пилкова алергія, яку також називають сіною лихоманкою або полінозом, належить до найбільш поширених алергічних захворювань. За різними даними, в розвинених країнах до цього захворювання схильні від 5 до 34% населення, де більшість хворих – це люди молодого працездатного віку [11]. Тому лікування пилкової алергії є найактуальнішою проблемою сучасної алергології. Цей вид алергопатології зачисляють до реакцій гіперчутливості I типу, які обумовлені синтезом в організмі специфічних імуноглобулінів класу E у відповідь на проникнення алергенних молекул, що входять до складу пилку вітрозапильних рослин. Оскільки потрапляє пилок головню на слизові оболонки очей і дихальних шляхів, то пилкова алергія зазвичай виявляється у вигляді алергічних кон'юнктивітів, ринітів, іноді в поєднанні з запаленням слухових труб – евстахеїтів, алергічної бронхіальної астми. Значно рідше під вплив пилкових алергенів потрапляють шкіра (кропив'янка, набряк Квінке, atopічний дерматит), сечостатева система (алергічні вульвіти, вульвовагініти і дуже рідко – цистити та нефрити), шлунково-кишковий канал (гастрити, коліти з діареєю, блювотою, іншими виявами порушень травлення) тощо.

У світі налічується понад 60 видів рослин, пилок яких здатний сенсibilізувати організм. Протягом року можна виділити три періоди/сезони загострень алергічних проявів в осіб, які сенсibilізовані пилковими алергенами. Перший період – весняний – пов'язаний з цвітінням вітрозапильних дерев, серед яких вільха, ліщина, верба, в'яз, осика, тополя, береза. У середній смузі ці дерева цвітуть приблизно

но з другої половини березня до початку травня. Майже одночасно з ними цвітуть і хвойні дерева. Другий період – літній – пов'язаний з цвітінням лугових трав і низки бур'янів. До них належать: кульбаба, амброзія, райграс, лисохвіст, костриця, тимофіївка лучна, курай поташевий, пирій тощо. Ці рослини починають своє цвітіння з першого тижня червня і продовжують цвісти до початку липня. Третій період загострень полінозу – осінній – коли цвітуть бур'яни (полин, золотарник, лобода тощо). Він припадає на перші тижні вересня і продовжується до пізньої осені. Варто пам'ятати, що терміни пилкування зазначених рослин можуть відрізнятися залежно від регіону, щорічних змін кліматичних умов, екологічних проблем тощо, а найчастіше спостерігається перекриття сезонів пилкування. Тому діагностика причинного сенсibilізатора на підставі лише календарів пилкування вітрозапильних рослин дещо відносна. Іншим, не менш важливим фактом є те, що внаслідок незначних розмірів, алергенний пилок повітряними масами може переноситись на значні відстані і викликати сенсibilізацію у тих регіонах, де конкретна рослина не проростає. Крім того, за даними наукової літератури та нашими спостереженнями, пацієнти з моно- чи олігосенсibilізацією трапляються вкрай рідко, особливо серед дорослих, у яких полісенсibilізація призводить до значних діагностичних труднощів [1].

Отже, компонентна діагностика для пацієнтів з пилковою алергією необхідна, водночас, для інтерпретації результатів молекулярних досліджень, потрібний структурний підхід [5].

Точна ідентифікація значимих сенсibilізаторів у пацієнтів з моно- чи олігосенсibilізованих до пилку, без перекриття сезонів пилкування, досягається за допомогою традиційної діагностики з використанням цільних екстрактів алергенів. У більшості випадків пацієнти сенсibilізовані до головних (мажорних) компонентів пилків (наприклад, Ole e 1, Bet v 1, Phl p 1, Phl p 5). Однак це правило не працює у місцях з високим алергенним навантаженням, наприклад, у випадку пилку оливи в середземноморських країнах, де Ole e1 і Ole e 9 зазвичай вважають мінорни-

ми алергенами і можуть бути основними сенсibilізаторами [13]. Відтак, при призначенні АІТ у місцях з високим ступенем сенсibilізації до «мінорних алергенів» молекулярна діагностика може бути вкрай важливою, оскільки комерційні екстракти для імунотерапії стандартизовані лише для мажорних алергенів. Отже, пацієнти, сенсibilізовані лише до мінорних алергенів, швидше за все, не зможуть отримати достатньої кількості алергену для успішного результату імунотерапії алергеном. Можливі й гірші наслідки – у пацієнтів можуть виникати побічні реакції при високій концентрації цих мінорних алергенів в екстракті [7].

У недавніх клінічних дослідженнях виявили, що АІТ екстрактом пилку трав з одним алергеном безпечна й ефективна у політа моносенсibilізованих пацієнтів [4]. Це свідчить про те, що екстракт алергену, який використовували для АІТ, підходить для найбільш значущої сенсibilізації пацієнта. CRD допомагає отримати інформацію про сенсibilізацію пацієнта, щоб вибрати екстракт для АІТ, що підтримує концепцію «терапії на підставі компонентів алергенів». Призначення АІТ буде обумовленим, якщо підтверджена сенсibilізація до видоспецифічних алергенів, тоді як при селективному розпізнанні перехресно-реактивних алергенів, зокрема, профілінів або CCD – призначення АІТ сумнівне [8]. Вважається, що перехресно-реактивні алергени мають обмежене клінічне значення, їхній кількісний вміст в екстрактах зазвичай не оцінюється. Також у випадку сенсibilізації до «сирого» екстракту (шкірні прик-тести і/або позитивний тест на специфічні IgE) призначення АІТ спірне за умов, якщо відповідь на всі компоненти негативна, оскільки екстракти, швидше за все, не будуть містити сенсibilізуючі молекули.

У підтвердження важливості призначення імунотерапії на підставі компонентної діагностики у трьох недавніх проспективних дослідженнях популяцій дорослих і дітей було виявлено, що результати з використанням компонентних досліджень внесли зміни до попередньо призначеної АІТ приблизно в половини пацієнтів [3, 9].

Отже, мета нашого дослідження – проде-

монструвати практичне рішення вибору ефективної терапевтичної тактики на підставі компонентних досліджень у пацієнтів з пилковою алергією.

Матеріали і методи. До дослідження включено осіб, які проживають у Львівській області, з алергічним сезонним ринітом / кон'юнктивітом, рандомізовано відібрані згідно з їхнім первинним візитом впродовж першого тижня серпня поточного року. Пацієнти звернулись на консультативний прийом до лікарів-алергологів Львівського регіонального центру клінічної імунології та алергології. Дослідження було проведене відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінської декларації прав людини (2013). Від пацієнтів було отримано поінформовану згоду. Діагноз алергії до пилку базувався на історії хвороби, що свідчила про сезонний характер клінічних алергопроявів і даних шкірних прик-тестів зі стандартною панеллю, яка містила екстракти алергенних пилків від локальних джерел алергенів, у тім числі суміші бур'янів (амброзія полинолиста, полин звичайний, лобода біла, соняшник), суміші трав (стоколос, пирій, жито, тимофіївка), а також екстрактів пилку полину, амброзії, тимофіївки («Імунолог», Україна). Фізіологічний розчин і розчин 0,1% гістаміну були використані як негативний і позитивний контроль, відповідно. Результати шкірних прик-тестів оцінювали через 15 хв, відповідно до європейських вимог (практичний посібник для проведення шкірних прик-тестів при алергії до аероалергенів, Bousquet J, Allergy, 2012). Визначення загального сироваткового IgE визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» згідно з інструкцією фірми-виробника. Для визначення рівнів специфічних антитіл класу IgE використовували Immuno CAP (Thermo Scientific, Uppsala, Швеція) відповідно до рекомендацій заводу-виробника. Визначали п'ять маркерних алергенів істинної сенсibilізації до пилку полину (nArt v 1, rArt v 3), амброзії (rAmb a 1) і трав (rPhl p 1, rPhl p 5), а також дві перехресно-реактивні молекули профіліну rPhl p 12 і полькальцину rPhl p 7, відповідаючи за перехресні реакції між пилками різних джерел (у тім числі трав і бур'янів) [6]. Рівні sIgE > 0,35 KU/l вважались позитивними.

Результати дослідження та їхнє обговорення. За даними прик-тестів у 50% пацієнтів виявлено позитивні результати прик-тестування до екстрактів суміші бур'янів, полину, амброзії та суміші трав, що вказувало на ко-сенсibilізацію до різних джерел алергенів. У 30% пацієнтів виявлено моносенсibilізацію до алергенів пилку бур'янів, а у 20% – моносенсibilізацію до компонентів пилку трав. Цікавим був факт, що у 40% пацієнтів з позитивною шкірною реакцією на екстракт пилків полину й амброзії, прик-тест до екстракту суміші бур'янів був негативним. У 10% пацієнтів з високою реакцією (++++) на компоненти пилку тимофіївки виявлено негативні результати шкірної реакції до екстракту суміші трав.

На підставі серологічного визначення IgE до істинних компонентів полину (Art v 1, Art v 3), амброзії (Amb a 1) і тимофіївки лугової (Phl p 1, Phl p 5), у цих же пацієнтів були отримані результати, які відрізнялись від даних шкірних тестів. Одночасна сенсibilізація до алергенів пилків полину, амброзії та тимофіївки лугової, яка виявлялась у 50% пацієнтів при проведенні шкірних тестів, не була підтверджена на молекулярному рівні. Натомість, у 20% осіб виявлено сенсibilізацію до полину та амброзії, 30% – моносенсibilізацію до полину, а у 20% – моносенсibilізацію до алергенів пилку амброзії. У більшості (70%) пацієнтів з моносенсibilізацією до алергенів пилку бур'янів визначено специфічні IgE до Art v 1 і/чи Art v 3, і/чи Amb a 1.

Результати нашого компонентного дослідження мають регіональні особливості, які передусім залежали від клімато-географічних умов регіону. За нашими багаторічними спостереженнями, найчастіше серед пацієнтів, чутливих до пилку бур'янів, виявлялась сенсibilізація до полину, який поширений на всій території України. Оскільки Західна Україна є частиною Європейського континенту, поширеність сенсibilізації до цього бур'яну подібна до низки європейських країн. Зокрема, полин (*Mugwort*) є важливою причиною алергії серед мешканців Німеччини та Італії, де сенсibilізація до нього становила 23% і 17%, відповідно. На півночі Франції *Mugwort* є третьою найважливішою причиною полінозу в дітей після трав і *Plantago*,

а відсоток сенсibilізованих – 21%. Щодо Польщі, яка межує з Західною Україною, то дослідження виявили, що чутливість до *Mugwort* становила 82,9% [9, 10].

Амброзія полинолиста (*Ragweed*) родом з Північної Америки. Відтак пилок *Ragweed* вважається ключовим алергеном у формуванні клінічної симптоматики пацієнтів Вашингтона, штат Колумбія, Тусона, штат Арізона і Тулса, штат Оклахома. В мешканців Чикаго чутливість до амброзії була на 45% більшою, ніж до пилку всіх інших бур'янів. У Європі тяжкість проявів алергії, яка пов'язана з сенсibilізацією до амброзії, залежала від географічного регіону. Серед 507 дітей з астмою, віком від 1 до 17 років з центрального регіону Італії, лише у 5,9% осіб виявили специфічні IgE до різних видів *Ragweed*. У Франції, у долині Rhone, серед 646 дорослих виявили 5,4% осіб, які симптоматично реагували на пилок амброзії, тоді як у 5,9% досліджуваних виявили специфічні IgE до цього пилку. У південній частині Швейцарії серед 503 пацієнтів з пилковою алергією у 17% осіб виявлена чутливість до амброзії [10].

Розповсюдження *Амброзії полинолистої* на території України почалось з 60-70 років минулого століття з Криму. На території Західної України амброзія з'явилась понад 20 років, її ареал швидко збільшується. Як свідчать результати наших досліджень і кількарічні спостереження, прихована сенсibilізація до амброзії все частіше трапляється у мешканців західних областей України. Однак найбільш поширеною є сенсibilізація до трав, зокрема до *Тимофіївки лугової*. Тому хибнопозитивні результати шкірних прик-тестів у досліджуваних пацієнтів, що вказували на ко-сенсibilізацію до трав і бур'янів, можна пояснити наявністю sIgE до перехресно-реактивних маркерів профіліну Phl p 12 і полкальцину – Phl p 7.

Отже, з'ясовано, що на підставі шкірного прик-тестування та молекулярної діагностики лікар приймає принципово різне рішення щодо вибору екстрактів для проведення алергенспецифічної імунотерапії. Згідно з результатами шкірного прик-тестування, 50% пацієнтів могли б отримати АІТ двома різними екстрактами алергенів «Суміш бур'янів» і «Суміш трав». На підставі

молекулярних досліджень з'ясувалось, що жодному з цих пацієнтів така комбінація не підходить (20% осіб мали істинну сенсibiliзацію до алергенів пилку трав, у тім числі маркер перехресно-реактивних молекул, 30% були сенсibiliзованими істинними алергенами полину і/або амброзії). Оскільки діагностика на підставі шкірних прик-тестів була менш точною, ніж проведені молекулярні дослідження для ідентифікації істинних джерел алергенів, оптимальний вибір тактики АІТ такому контингенту пацієнтів було розроблено на підставі молекулярних досліджень.

1. Пацієнтам з виявленими компонентами трав – Phl p 1/ Phl p 5 (+), Phl p 7/ Phl p 12 (±) запропоновано АІТ екстрактом пилку трав.
2. Пацієнтам з виявленими компонентами амброзії - Amb a 1 (+), Art v 1/Art v 3 (-) запропоновано АІТ екстрактом пилку амброзії.
3. Пацієнтам з виявленими мажорними компонентами пилків амброзії - Amb a 1 (+) і полину – Art v 1/Art v 3 (+) запропоновано АІТ екстрактами пилків амброзії та полину.
4. Пацієнтам з виявленими компонентами полину – Amb a 1 (-), Art v 1/Art v 3 (+)

запропоновано АІТ екстрактом пилку полину.

5. Пацієнтам з виявленими лише мінорними компонентами трав – Phl p 1/ Phl p 12 (+) екстракт пилку трав не рекомендовано.

Висновки

1. Пацієнтам з пилковою алергією, особливо полісенсibiliзованим, треба обов'язково провести компонентну алергодіагностику для правильного вибору тактики лікування, корекції терапії на етапі спостереження за пацієнтом і оцінки її ефективності.
2. Компонентне визначення сенсibiliзуючого профілю згідно з Консенсусом з молекулярної алергодіагностики та висока чутливість цього методу допомагає виявити істинний білок, який є першопричиною виникнення алергії та призначити етіотропну алергенспецифічну імунотерапію саме тим алергеном, до якого виявлена сенсibiliзація.
3. У лікуванні пацієнтів важливо використовувати стандартизовані за активністю алергени, які контролювані на наявність мажорних компонентів, що дає змогу досягнути максимально високого ефекту лікування.

Література

1. Asam C, Hofer H, Wolf M, Aglas L, Wallner M. Tree pollen allergens – an update from a molecular perspective. *Allergy*. 2015;70(10):1201-1211.
2. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, Melioli G, Nunes C, Passalacqua G, Rosenwasser L, Sampson H, Sastre J, Bousquet J, Zuberbier T, WAO-ARIA-GA2LEN Task Force: Allen K, Asero R, Bohle B, Cox L, de Blay F, Ebisawa M, Maximiliano-Gomez R, Gonzalez-Diaz S, Haahtela N, Holgate S, Jakob T, Larche M, Maria Matricardi P, Oppenheimer J, K Poulsen L, E Renz H, Rosario N, Rothenberg M, Sanchez-Borges M, Scala T, Valenta A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ Journal*. 2013;6(1):1-17.
3. Letrán A, Espinazo M, Moreno F. Measurement of IgE to pollen allergen components is helps in selecting patients for immunotherapy. *An Allergy Asthma Journal*. 2013;11:293-29
4. Movérare R, Larsson H, Carlsson R, Holmquist I. Mugwort-sensitized individuals from North Europe, South Europe and North America show different IgE reactivity patterns. *International Archives of Allergy and Immunol* 2011;154:164-172.
5. Niederberger V. Allergen-specific immunotherapy. *Immunology Lett*2009;122:131-133.
6. Oberhuber C, Ma Y, Wopfner N, Gadermaier G, Dedic A, Niggemann B, Maderegger B, Gruber P, Ferreira F, Scheiner O, Hoffmann-Sommergruber K. Prevalence of IgE-binding to Art v 1, Art v 4 and Amb a 1 in mugwort-allergic patients. *International Archives of Allergy and Immunol* 2008;145:94-101.
7. Panzner P, Vachová M, Vítovcová P, Brodská P, Vlas T. A comprehensive analysis of middle-European molecular sensitization profiles to pollen allergens. *International Archives of Allergy and Immunol* 2014;164:74-82.
8. Pichler U, Hauser M, Wolf M, Bernardi ML, Gadermaier G, Weiss R, Ebner C, Yokoi H, Takai T, Didierlaurent A, Rafeiani C, Briza P, Mari A, Behrendt H, Wallner M, Ferreira F. Pectate lyase pollen allergens: sensitization profiles and cross-reactivity pattern. *Public Library of Science One*. 2015;10:e0120038.

9. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67:709-711.
10. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010;40:1442-14
11. Stemeseder T, Hemmer W, Hawranek T, Gadermaier Marker allergens of weed pollen – basic considerations and diagnostic benefits in the clinical routine: part 16 of the series molecular allergology. *Allergo Journal International*. 2014;23:274-280.
12. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clinical and Experimental Allergy*. 1999;29:896-904.
13. Wahl P, Roig J, Wimmel M, Canejero A. In vitro investigation of cross-reactivity between *Olea europea* L. (OE), *Syringa vulgaris* L. (SV) and *Fraxinus excelsior* L. (FE) pollens. *Allergy*. 1992;47:185.

Стаття надійшла 12.06.2018
Після допрацювання 17.07.2018
Прийнята до друку 8.08.2018