

**ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «РЕАВИЗ»**

На правах рукописи

ХАБИБУЛИНА ЛЮДМИЛА РОМАНОВНА

**КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛЛИНОЗОВ
СРЕДНЕГО ПОВОЛЖЬЯ (НА ПРИМЕРЕ ГОРОДСКОГО ОКРУГА САМАРА)**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Манжос Марина Валентиновна

Самара - 2018

Содержание:

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Распространенность и медико-социальное значение поллиноза	12
1.2. Климато-географическая характеристика Среднего Поволжья	14
1.3. Этиологические аспекты поллиноза	16
1.4. Молекулярная диагностика поллиноза	23
1.5. Аллерген-специфическая иммунотерапия, выбор оптимального аллергенного экстракта для эффективной терапии	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Материалы исследования	36
2.2. Методы клинико-аллергологического и иммунологического обследования	42
2.3. Аэропаллинологические и биологические исследования	44
2.4. Методы статистической обработки данных	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Закономерности распространения пыльцы в атмосфере г. Самары	47
3.2. Календарь пыления для г. Самары (2013-2017 гг.)	60
3.3. Этиологическая структура поллиноза	62
3.4. Клиническая характеристика больных поллинозом	67
3.5. Оценка эффективности АСИТ аллергеном из пыльцы полыни в г. Самаре	70
3.6. Компонентная аллергодиагностика sIgE профиля больных поллинозом	73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ	91
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	92

СОКРАЩЕНИЯ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ В ТЕКСТЕ

АР	Аллергический ринит
АСИТ	Аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	Бронхиальная астма
ВАК	Высшая аттестационная комиссия Минобразования РФ
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
КП	Кожные пробы
ЛТБ	Липид-трансферные белки
ОПП	Основной период пыления
п.з.	Пыльцевые зерна
РФ	Российская Федерация
слАСИТ	Сублингвальная антигенспецифическая иммунотерапия
СНГ	Содружество независимых государств
США	Соединенные Штаты Америки
ЕААСИ	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
sIgE	Специфический иммуноглобулин Е
IUIS	Международный союз иммунологических обществ
МАУГ	Руководство пользователя по молекулярной аллергологии
PNU	Единица белкового азота
PR-10	Патогенез-связанные белки
RAST	Радиоиммуносорбентный анализ
Th 1,2	Субпопуляции CD 4+ Т-лимфоцитов (хелперов)
WHO	Всемирная организация здравоохранения
nArt v 1	Мажорный аллерген полыни
nArt v 3	Минорный аллерген полыни
nAmb a 1	Мажорный аллерген амброзии полыннолистной
Amb t	Нативный аллерген амброзии трехраздельной

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время аллергические заболевания занимают лидирующие позиции и характеризуются глобальным ростом. Данная тенденция стала особенно заметна с 60-х годов XX-го столетия, а в последние десятилетия приобретает характер эпидемии. Так, в США распространенность аллергического ринита (АР) выросла с 10% в 1970 г. до 30% в 2000 г. [73]. По данным ВОЗ диагноз той или иной аллергической патологии выставлен у 5% взрослых и 15% детей [34]. Поллиноз (от лат. *pollen* – пыльца) – одно из самых распространенных сезонных аллергических заболеваний. В разных странах мира число больных аллергическим ринитом составляет 10-25% населения [45].

В среднем 15-20% жителей Европы страдают поллинозом. В США число больных аллергической патологией составляет более 40 млн. человек [83]. В других странах мира при обследовании различных социальных слоев населения, были получены похожие результаты. Множество эпидемиологических исследований, проведенные в нашей стране, показали высокую степень распространения аллергических заболеваний. В РФ поллинозом страдает 10% детей и 20-30% взрослого населения [60]. Поллиноз не является жизнеугрожающим заболеванием, в то же время он значительно влияет на качество жизни пациента, общую активность, профессиональную деятельность, социальную жизнь, приводит к увеличению материальных потерь как для самого пациента, так и для системы общественного здравоохранения в целом [19, 46, 73, 153].

Издержки на фармакотерапию АР в США достигают суммы от 2 до 5 млрд. долларов в год. Сумма непосредственных расходов на его лечение в странах Европы варьирует от 1 до 1,5 млрд. евро ежегодно [73, 151]. Эти выводы сопоставимы с данными Европейской Белой Книги Аллергии [168]. Все это ставит вопросы диагностики и лечения поллиноза в ряд важнейших проблем практического здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Аэропалинологические исследования, направленные на установление качественных и количественных характеристик пылевой массы, циркулирующей в атмосфере и являющейся важнейшим фактором внешней среды, имеют особую ценность.

Аллергенные растения, несмотря на доминирующее их значение в развитии поллинозов, пока еще недостаточно изучены во всем мире, в том числе и в РФ, в г. Самаре. Специальные исследования по аэробиологическим аспектам поллиноза в данном регионе ранее не проводились. Это затрудняет как организацию профилактических мероприятий, так и специфическую диагностику и проведение иммунотерапии пациентам с поллинозом.

Флористической особенностью г. Самары и отличием от большинства территорий РФ является произрастание вида амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*), которая является аллергенным растением. По данным Россельхознадзора, амброзия трехраздельная занимает до 46% от общего числа земель в Самарской области и 86% в г. Самаре [47].

Методы молекулярной диагностики позволяют идентифицировать отдельные молекулы, к которым сенсibilизирован пациент, установить первичный характер сенсibilизации, исключить либо подтвердить перекрестную реактивность организма, повысить чувствительность и специфичность диагностики [84, 113]. Результаты других работ показали, что существуют аллергенные различия между мажорными и минорными аллергенами *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*, которые могут быть клинически значимыми [77].

Недостаток информации об особенностях флористического состава, этиологических факторах развития поллиноза у пациентов г. Самары, влияющих на алгоритм диагностики и выбор смеси для аллерген-специфической иммунотерапии, определение особенностей sIgE спектра и течения поллиноза, уточнение причин недостаточной эффективности аллерген-специфической иммунотерапии явились основой настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности этиологии, клинико-аллергологических проявлений поллинозов у населения Среднего Поволжья (на примере г. Самары) для повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с поллинозом.

Задачи исследования:

1. Определить спектр и концентрацию пыльцы в атмосфере двух различных по флористическому составу районов г. Самары (Ленинском и Советском). Изучить сезонную динамику пыления основных таксонов и составить календарь пыления для г. Самары.
2. Выявить ведущие пыльцевые аллергены у пациентов с поллинозом в г. Самаре.
3. Выявить особенности клинико-аллергологических проявлений поллиноза у населения, проживающего в г. Самаре.
4. Оценить эффективность специфической иммунотерапии при применении аллергена из пыльцы полыни в г. Самаре.
5. Установить региональные особенности sIgE-профиля пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни в г. Самаре с использованием метода молекулярной диагностики.

Научная новизна

Впервые охарактеризован аэропаллинологический режим в г. Самаре, установлено три периода подъема концентрации пыльцы в воздушном бассейне, составлен календарь пыления важнейших аллергенных растений и определена их значимость в этиологии поллиноза.

Выявлены особенности клинико-аллергологических проявлений у пациентов с поллинозом в г. Самаре. Оценена эффективность специфической иммунотерапии при применении аллергена из пыльцы полыни («Осенняя смесь пыльцевая», «Севафарма», Чехия) в г. Самаре.

Впервые изучен профиль сенсibilизации и его региональные особенности у больных поллинозом, проживающих в г. Самаре.

Установлено, что в г. Самаре этиологически важным аллергеном, вызывающим аллергический ринит, является амброзия трехраздельная.

Доказано, что у больных с поллинозом компонентная диагностика имеет более высокую клиническую значимость в сравнении с кожными аллерготестами. В связи с возможностью определения sIgE-АТ как к аллергокомпоненту nAmb а 1, так и к нативному аллергенному экстракту Amb.trifida, использование молекулярной диагностики более рационально в сравнении с методом кожного тестирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение диссертационного исследования состоит в научном обосновании изучения аэропалинологического спектра определенной местности, ее связи с этиологическими факторами развития поллинозов; углублении и систематизации знаний об особенностях различных клинических вариантов пыльцевой аллергии на территории г. Самары. В теоретическом плане данная работа подтверждает новую концепцию: от компонентной аллергодиагностики – к компонентному лечению.

В практическом аспекте установленные закономерности аэропалинологического режима в атмосфере г. Самары позволяют прогнозировать обострение поллиноза и разработать рекомендации по его предупреждению. С помощью полученных аэропалинологических данных врач аллерголог-иммунолог может связать приступы обострения поллиноза с цветением определенных растений и ограничить число диагностических проб с различными аллергенами. Также составленный календарь пыления растений позволяет прогнозировать течение болезни и своевременно организовывать рациональные лечебно-профилактические мероприятия для пациентов с поллинозом.

При подготовке к началу сезона пыления пациентам рекомендовано ориентироваться на сроки начала пыления причинно-значимых растений и заблаговременно начинать предсезонную медикаментозную подготовку, а во время пыления кроме применения лекарственных препаратов следить за своим

пищевым рационом для исключения перекрестной реактивности с аллергенными растениями, что может спровоцировать ухудшение течения основных проявлений поллиноза.

Доказана целесообразность комбинированного использования *in vitro* (ImmunoCAP ISAC) и *in vivo* (кожное тестирование) тестов для диагностики sIgE-опосредованной гиперчувствительности к аллергенам сорных трав у больных поллинозом в г. Самаре. Определен спектр аллергенов для компонентной диагностики у пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни в г. Самаре – алергокомпоненты nArt v 1, nAmb a 1, нативный алергенный экстракт Amb.trifida, что поможет оптимизировать процесс диагностического поиска.

Показана необходимость введения в лечебные смеси для алерген-специфической иммунотерапии алергенов тех видов амброзии, которые присутствуют в конкретной географической области. В г. Самаре помимо алергена полыни целесообразно использование алергенов двух видов амброзии: амброзии полыннолистной и амброзии трехраздельной.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается соответствием ряда показателей результатам исследований ведущих отечественных и зарубежных специалистов, обеспечивается достаточным объемом выборки (410 пациентов с симптомами ринита, из которых 275 пациентов с поллинозом).

В процессе исследования применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Достоверность научных положений и выводов, сделанных в работе, базируется на использовании современных инструментальных методов исследования, достаточных по своему объему данных и количеству материала. Оценка клинического состояния пациентов проводилась в соответствии с современными международными рекомендациями [86, 91, 137].

Исследование иммунологических показателей выполнено на сертифицированном оборудовании методом непрямой иммунофлуоресценции по методике фирмы-изготовителя с применением внутреннего контроля качества.

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» (протокол заседания № 2 от 22.02.2018).

Материалы диссертационного исследования представлены на международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014); XVII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием ФГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России (Пенза, 2014); Всероссийской научно-практической конференции «Иммунопатология и иммунореабилитация: от теории к практике» (Пенза, 2015); XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015); V Всероссийском конгрессе по детской аллергологии и иммунологии «Инновационные позиции в диагностике и терапии аллергических болезней детского возраста» (Москва, 2015); Международном симпозиуме «Надежность и качество» (Пенза, 2015); VI Межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 2016); XVIII Международной научно-практической конференции «Города России: проблемы строительства, инженерного обеспечения, благоустройства и экологии» (Пенза, 2016); V Конференции Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России по детской аллергологии и иммунологии для практикующих врачей (Москва, 2016); Научно-практической конференции «Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи. Актуальные вопросы гематологии» (Самара, 2017); XXI Российском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017); VII Межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Самара, 2017), Научно-

практической конференции «70 лет созидания и развития – к новым достижениям» (Самара, 2018).

Личный вклад автора

Анализ данных литературы по теме диссертации, разработка дизайна исследования, ведение пациентов, сбор первичного клинического материала, статистическая обработка и анализ данных выполнены лично автором. Данные аэропаллинологических исследований обрабатывались на кафедре экологии, ботаники и охраны природы ФГАУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» кандидатом биологических наук Н.В. Власовой.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликована 31 работа, из них 8 – в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 22 рисунками. В библиографическом указателе приведены 174 источника, в том числе 71 работ отечественных авторов и 103 зарубежных источника.

Положения, выносимые на защиту

1. В результате проведенного аэропаллинологического исследования установлено три подъема концентрации пыльцы в воздушном бассейне г. Самары. Наибольшее количество аллергенной пыльцы в регионе продуцируют амброзия (24,3%), тополь (12,0%) и береза (11,5%). Ведущую роль в этиологии поллинозов у населения г. Самары по данным кожного тестирования играет пыльца полыни (64,6%), циклахены (52,9%) и березы

(49,8%). В общей структуре поллинозов преобладает сенсibilизация к сорным травам (80,2%).

2. Основным клиническим проявлением поллиноза у населения, проживающего в г. Самаре является риноконъюнктивальный синдром (83,3%). Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами полыни в г. Самаре выявила, что хорошие и отличные результаты получены у 43,1% больных, удовлетворительные – у 47,4%, у 9,5% пациентов терапия не привела к улучшению состояния. В целом, аллерген-специфическая иммунотерапия показала низкую эффективность.
3. Пациенты с сенсibilизацией к пыльце полыни характеризуется определенным профилем специфических IgE: положительные sIgE-АТ к аллергокомпоненту nArt v 1 выявлены в 74% случаев, к аллергокомпоненту nArt v 3 – 14%, к аллергокомпоненту nAmb a 1 – у 34%, к нативному аллергенному экстракту Amb.trifida – у 74% обследованных. Моносенсibilизация к аллергокомпоненту nArt v 1 диагностирована у 6% пациентов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность и медико-социальное значение поллиноза

Аллергический ринит (АР) является одним из самых распространенных заболеваний в мире и занимает первое место в Европе (поражает 25% популяции). Эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране, показали высокую степень распространения сезонного аллергического ринита (поллиноза) – 10% среди детей и 20-30% среди взрослого населения [60]. В структуре аллергических заболеваний в РФ поллиноз составляет 13,9-35%, встречается реже в северных регионах и чаще в южных областях [19]. В г. Москве и Московской области поллинозом страдают 20,6 детей на 1000 человек населения [9]. По данным Б.А. Шамгуновой, заболеваемость поллинозом у взрослых в Астраханской области составляет 17,3% [69]. В Республике Дагестан частота поллиноза соответствует 75,7 на 1000 детей школьного возраста [8]. Данные о распространенности поллиноза представлены в таблице 1.1.

За последние десятилетия отмечается увеличение удельного веса пыльцевой аллергии. По данным Н.Г. Астафьевой доля поллиноза в г. Саратове с 1977 по 2007 гг. увеличилась с 1,4%, до 12,3% [6].

Распространенность аллергических заболеваний напрямую зависит от климатогеографических и экологических условий. Значительную роль в этом играет усиление агрессивности пыльцы растений, произрастающих в загрязненных поллютантами зонах из-за способности аккумулировать соли тяжелых металлов. Большое значение имеет и фактор глобального потепления, в результате чего происходит изменение состава региональной флоры и появление новых аллергенных растений [50, 86].

По данным проведенных ранее исследований поллиноз в структуре АР составляет в г. Пензе – 18,0-58,7%, в г. Самаре – 71,9-71,5%, у детей и взрослых, соответственно [36].

АР не является жизнеугрожающим состоянием, однако, он приводит к значительному ухудшению качества жизни, оказывает нежелательное действие на психологическое состояние, активность и социальную жизнь пациентов.

Таблица 1.1

Распространенность поллиноза в РФ и странах СНГ

№	Регион РФ	Распространенность поллиноза, %	Число обследованных (n)	Категория населения	Источник литературы, год
1	г. Астрахань, Астраханская область	17,3%	2167	взрослые	Шамгунова Б.А., 2011 г. [69]
2	г. Ижевск	8,2%	-	дети	Матвеева Л.П., 2006 г. [41]
3	г. Краснодар, г.Новороссийск	11,5%	6515	дети школьного возраста	Григорьева В.В. и др., 2006 г. [21]
4	г. Москва, Московская область	2,06%	-	дети	Балаболкин И.И. и др., 1991 г. [9]
5	Республика Дагестан	7,6%	6168	дети школьного возраста	Багамаева З.Г., 2010 г. [8]
6	Республика Коми	14,6%	2002	14-70 лет	Вахнина О.А., 2014 г. [16]
7	Республика Северная Осетия-Алания	8,2% – городское население, 6,4% – сельское население	272 – городское население, 178 – сельское население	18-65 лет	Бурдули Н.Н. и др., 2014 г. [15]
8	Ростовская область	10,8%	507	13-14 лет	Маругин И.В., 2010 г. [40]
9	г. Саратов	12,3	1800	-	Астафьева Н.Г. и др., 2010 г. [6]
10	Таджикистан (северные районы государства)	23,6% – городское население, 76,7% – сельское население	634 – городское население, 1530 – сельское население	взрослое население	Бокиджонов Г.К. и др., 2014 г. [11]

Результаты исследования, проведенного в ГУ НЦЗД РАМН, продемонстрировали нарушение мыслительной деятельности у 40-50% детей при поллинозе в периоде ремиссии [64].

Наличие АР является фактором риска развития атопической бронхиальной астмы (БА), что создает предпосылки для разработки единых подходов как к диагностике, так и к лечению этих двух заболеваний [91].

Оценка расходов системы здравоохранения на АР показывает наличие значительного экономического вреда – прямые затраты по обеспечению терапии одного пациента, страдающего персистирующим АР составили 2000 рублей в год, и 800 рублей в месяц при интермиттирующем течении АР (данные на 01.09.2003 г.). В Европе прямые затраты, связанные с лечением аллергического ринита, составляют 1-1,5 млрд. евро, а не прямые – 1,5-2 млрд. евро ежегодно [31]. Отмечается рост затрат на лечение АР. Так в США с 2000 по 2005 гг. они выросли в 1,8 раза – с 6,1 до 11,2 млрд. долларов. Своевременная диагностика и этиопатогенетическое лечение являются необходимым условием, предотвращающим прогрессирование заболевания [128].

Таким образом, проблема поллиноза является одной из самых актуальных в здравоохранении как по степени его распространенности, так и по медико-социальной значимости. Обобщенные данные показывают необходимость многостороннего изучения важнейших аспектов пыльцевой аллергии, причин роста заболеваемости с целью разработки эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

1.2 Климато-географическая характеристика Среднего Поволжья

Среднее Поволжье, территория которого занимает южную часть Приволжского федерального округа и включает в себя Республику Татарстан, Самарскую, Саратовскую, Ульяновскую и Пензенскую области. Самара – город Среднего Поволжья, расположенный на левом низменном берегу Саратовского водохранилища напротив Самарской Луки, в месте впадения в неё рек Самара и

Сок. Среднее Поволжье представлено в основном территориями лесостепей, хотя на западе территория является продолжением северных лесных массивов, а на востоке представляет открытую степь, где леса являются исключением. В юго-восточных частях среди степей можно наблюдать элементы полупустыни [63].

Климат г. Самары – умеренно-континентальный с преобладанием в зимнее время года пасмурных дней, а летом – ясных или с небольшой облачностью. Средняя температура января – -13°C - -15°C , июля – $+20^{\circ}\text{C}$ - $+22^{\circ}\text{C}$ [27, 35]. Среднегодовая температура – $3,8^{\circ}\text{C}$, абсолютный минимум и максимум температур составляет -43°C и $+39^{\circ}\text{C}$, соответственно [29]. Количество осадков составляет около 490 мм в среднем в год [32]. Общегодовое количество осадков на большей части территории имеет незначительную тенденцию к увеличению. Прирост осадков происходит преимущественно в теплое время года. Условия вегетации в 2013, 2014, 2015 гг. существенно различались в первую очередь по количеству осадков [53].

Особенностями климата г. Самары являются тенденции к засухе в весенний, летний и осенний периоды, а также довольно холодные зимы, в сочетании с периодами оттепелей, что для растений неблагоприятно. Для климата характерна непредсказуемость протекания вегетационного периода, который может быть как прохладным и слишком влажным, так и избыточно жарким и сухим [29]. Климат Красносамарского лесного массива характеризуется континентальностью и засушливостью. По данным Г.П. Шестопёрова с соавт., число суховейных дней составляет здесь 28-52, запас продуктивной влаги в метровом слое почвы весной 100-125 мм при допустимом минимуме 160-180 мм. Каждый второй-третий год отмечается значительная засуха [27].

Разнообразие флоры г. Самары включает в себя около 60 видов деревьев и кустарников, среди которых преобладают лиственные растения. Основными породами, составляющими леса, являются широколиственные (дуб черешчатый, клен остролистный, вяз гладкий и шершавый и др.), хвойные

(сосна обыкновенная) и мягколиственные (липа сердцевидная, береза повислая, тополя, в том числе осина, ивы, ольха черная и клейкая). Дополнительными являются древесно-кустарниковые породы (лещина, черемуха, клен татарский и др.).

В формировании региональной аэропалинологической ситуации принимают участие как деревья, так и различные травянистые растения степей, лугов, а также некоторые виды городских растительных сообществ. За период с 1916 г. по настоящее время на территории г. Самары заселились некоторые нехарактерные для данной местности растения, например, амброзия трехраздельная, лебеда раскидистая, лебеда татарская, марь белая, полынь австрийская, циклахена, которые внедрились и активно распространяются далее [28]. *Ambrosia artemisiifolia* – полыннолистная амброзия на территории Самарской области спорадически встречается как сорное растение на полях, в залежах, в населенных пунктах вдоль дорог. Распространение вида *Ambrosia psilostachya* – амброзии голометельчатой также достаточно редкое в отличие от *Ambrosia trifida* – амброзии трехраздельной, которая распространена на территории Самарской области повсеместно [58]. По данным Россельхознадзора, амброзия трехраздельная занимает до 46% от общего числа земель в Самарской области и 86% в г. Самаре [47].

Таким образом, большое разнообразие растительности, особенности климата г. Самары с преобладанием засушливых жарких периодов создают условия для развития заболеваемости поллинозом.

1.3 Этиологические аспекты поллиноза

Разнообразие флоры конкретной территории, разные сроки цветения растений, степень аллергенности их пыльцы и экологическими условия региона являются определяющими факторами в развитии поллиноза и носят явный региональный характер. Проведены многочисленные исследования по изучению этиологии поллиноза. Данные ряда из них по изучению спектра сенсибилизации представлены в таблице 1.2.

Более 15 млн. человек в США и Канаде страдают аллергией к пыльце амброзии [110]. По данным ECRHS от 12,8 до 25,3% пациентов в Европе имеют полисенсibilизацию [87].

В г. Урус-Мартане за период 2013-2016 гг. было проведено кожное тестирование среди 845 пациентов в возрасте 4-68 лет, по итогам было определено, что 26% и 21% пациентов в Чеченской Республике сенсibilизированы к аллергену амброзии полыннолистной и полыни, соответственно [135].

Таблица 1.2

Спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам в разных странах мира

№	Территория	Распространенность сенсibilизации, %	Авторы
1	Иран (Бушер)	сорные травы – 73,3	Farrokhi S. et al., 2015 г. [112]
2	Германия (Гамбург)	пыльца березы – 19	Nowak D. et al., 1996 г. [142]
3	Португалия (о. Мадейра)	постенница – 53,4	Oliveira S. et al., 2003 г. [145]
4	Португалия (Кова-да-Бейра)	олива – 33,3 полынь – 13,4	Loureiro G. et al., 2003 г. [132]
5	Венгрия	амброзия – 63 полынь – 33	Kadocsá E. et al., 1997 г. [125]
6	Великобритания (о. Уайт)	пыльца трав – 7,8	Arshad S.H. et al., 2001 г. [74]
7	Мексика (юг страны)	сорные травы – 56	Gaspar-López A. et al., 2014 г. [115]
8	Канада	амброзия – 50	Breton M.C. et al., 2006 г. [89]
9	Италия	амброзия – 70	Tosi A. et al., 2011 г. [162]
10	Циндао (Китай)	амброзия – 67,7	Lu D.W., 1992 г. [133]

В Ставропольском крае климато-географические условия традиционно создают благоприятные условия для произрастания амброзии полыннолистной. По данным исследований 100% обследованных детей г. Ставрополя имели положительные результаты кожного тестирования к пыльце амброзии, а у 83,2% детей пробы коррелировали с клиническими проявлениями поллиноза [57].

Изменения уровней концентрации пыльцы происходит в результате климатических изменений (повышение температуры воздуха в весеннее время и снижение ее зимой). Сроки сезонов пыления и пики концентрации пыльцы в воздухе зависят в основном от температурных факторов. В результате глобального потепления климата произошла смена лидирующих пылевых аллергенов в центральном регионе России. Так, у жителей г. Москвы и Московской области в последние годы среди пылевых аллергенов лидирующей оказалась пыльца деревьев (51,7%), затем злаковых (39,1%) и сорных трав (36,8%), хотя ранее общепризнанным фактом считалось, что в центральных регионах России наиболее распространенными являются аллергены пыльцы луговых трав и в меньшей степени деревьев и сорных трав [50].

Количество пациентов с положительными кожными пробами к пыльце деревьев в Саратовской области с 1977 по 2007 гг. увеличилось почти в 4 раза (до 16,0%). Сходная тенденция была определена в случае сенсibilизации к злакам: число больных с сенсibilизацией увеличилось почти в 2 раза и составило 29%. Доля сорных трав не только значительно увеличилась (до 86,4%), но и расширилась в видовом составе: до 49% возросло число пациентов с положительными результатами проб к аллергенам амброзии и до 68% – циклахены [6].

Роль пылевого фактора признана ведущей в развитии поллиноза, подсчет пыльцы проводится с целью оценки воздействия ее на развитие заболевания. Показано, что количество пылевых зерен (п.з.), необходимых

для возникновения симптомов заболевания зависит от вида пыльцы – для оливы это 162 п.з./м³, для злаков – 30-50 п.з./м³, для березы – 30 п.з./м³ [95, 96].

Больные поллинозом подвергаются воздействию пыльцы ежедневно, что требует регулярного мониторинга симптомов для оптимизации лечения. В ряде работ показано, что четкой корреляции между концентрацией пыльцы в воздухе и частотой симптомов поллиноза нет. На интенсивность респираторных проявлений оказывает влияние не только концентрация п.з., но и аллергенность пыльцы, на что воздействуют климатические (температура, влажность, солнечная радиация) и экологические факторы (наличие загрязнителей, высокая концентрация CO₂ в воздухе) [86].

Для постоянного аэропаллинологического мониторинга в 1986 г. была создана единая Аэроаллергенная служба Европы – EAN (European Aeroallergen Network). Более 100 национальных станций пылевого мониторинга объединены в общеевропейский банк аэропаллинологических данных. Активно осуществляется сбор и оценка результатов на национальном уровне, например, во Франции аэропаллинологический мониторинг осуществляется в 68 городах [85, 106].

Благодаря этому население большинства Европейских стран получает полную информацию о содержании аэроаллергенов в воздушном бассейне региона по радио и телевидению, через газеты, публикации. В настоящее время в Европе широко используются интернет-системы наблюдения с использованием поисковых запросов [90, 143]. Ряд исследований, анализирующих онлайн-поиск пыльцы, симптомов ринита и аллергии, показали наличие ассоциации с подсчетами пыльцы [141]. Тем не менее, этот тип анализа данных только начинается и необходимы дополнительные исследования, чтобы доказать его ценность в прогнозировании появления симптомов поллиноза [129, 143].

В настоящее время ведется разработка новых методов, таких как персонализированный прогноз воздействия пыльцевого фактора на развитие заболевания [80, 127].

Данные о длительных аэропалинологических исследованиях в РФ немногочисленны – лишь в 13 городах регулярно проводится подобный мониторинг пыльцевого спектра воздуха [4, 30].

В г. Перми за период 2010-2013 гг. наблюдений установлено, что в аэропалинологическом спектре доминируют п.з. березы – до 65%. Велика доля поллинозов, вызванных пылью луговых трав и злаков, а в группе сорных трав наибольшую часть занимает полынь (11,9%) [43]. В г. Астрахани за 2004-2006 гг. выявлен 21 растительный таксон. Преобладали семейства травянистых растений (77,5%). Из них доминирующими оказались виды, относящиеся к семействам маревых и сложноцветных. Вклад в пыльцевой состав амброзии составил 3,89% [68]. В г. Уфе (2011-2012 гг.) в аэропалинологическом спектре пыльца древесных таксонов составляет 45-52%, пыльца трав – 48-55% [67]. Обобщенные данные аэропалинологических исследований представлены в таблице 1.3.

Термин «сорные травы» не относится к какому-либо конкретному ботаническому семейству, а скорее описывает данные растения как не относящиеся к деревьям или злакам [157]. Амброзия и полынь являются наиболее аллергенными сорняками из семейства сложноцветных. Род *Ambrosia* включает 42 вида. Два вида амброзии – *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida* наиболее часто вызывают развитие аллергии и астматических симптомов, хотя аллергенные свойства *Ambrosia trifida* ниже, чем *Ambrosia artemisiifolia*. Размеры п.з. амброзии мельче, чем других растений – 15-22 мкм, что позволяет им проникать глубоко в нижние дыхательные пути, провоцируя развитие бронхиальной астмы.

Проведенные исследования показали, что даже мельчайшие частицы амброзии от 0,5 до 4,5 мкм могут вызывать аллергическое воспаление. По данным ряда авторов пыльца амброзии чаще вызывает астму, чем любая другая

пыльца [79, 104]. Показано, что дети менее чувствительны к пыльце амброзии, чем взрослые [164].

Таблица 1.3

Основные продуценты пыльцы по данным аэропалинологических исследований в разных регионах РФ

№	Территория	Аллергенные растения	Авторы, год
1	г. Пермь, Пермский край	береза, ежа, лисохвост, полынь, амброзия, сосна, дуб	Минаева Н.В. и др., 2014 г. [43]
2	г. Астрахань	сложноцветные, полынь, злаки, тутовые, тополь, конопля, амброзия, крапива	Шамгунова Б.А. и др., 2011 г. [68]
3	Ставропольский край	амброзия, подсолнечник, полынь, лебеда, злаки	Садовничая Л.Т., 2003 г. [57]
4	г. Саратов	циклахена, конопля, полынь, маревые, злаки тополь, вяз, береза, клен	Гурина Н.С., 1978 г. [22]
5	г. Уфа	береза, ива, полынь	Шаймухаметова Л.Х., Гандалипова Э.И., 2015 г. [67]
6	Алтайский край	береза, сосна, полынь, клен, злаки, марь	Ненашева Г.И. и др., 2011 г. [48]
7	г. Барнаул	тополь, клен, маревые, ива, береза, полынь	Рябчинская Н.А., 2014 г. [56], Ненашева Г.И., Новикова А.Н., 2012 г. [49]
8	г. Оренбург	полынь, лебеда, амброзия, береза, ольха, тимopheевка	Пикалова Е.В., 2015 г. [54] Борисюк С. Б., 2003 г. [14]
9	г. Москва, Московская область	береза, ольха, орешник, тополь, вяз, ясень, дуб, клен, ива, злаки	Северова Е.Э. и др., 2000 г. [60]
10	г. Симферополь	амброзия, лебеда, полынь, злаки, крапива, конопля, грецкий орех, ясень, подорожник, береза, дуб, тополь, шелковица	Знаменская Л.К., 2013 г. [25]
11	г. Ростов-на-Дону	амброзия полыннолистная, полынь, крапива, маревые, злаки, ель	Северова Е.Э. и др., 2015 г. [59]

Оценка распространенности сенсибилизации показала, что 23,5% больных поллинозом в Западной Вирджинии (США) имеют положительные кожные тесты с аллергеном амброзии трехраздельной [167]. Положительные sIgE к обоим видам амброзии (*Amb a* и *Amb t*) выявлены у 38% пациентов с пылевой аллергией в Пекине [147].

Среди всех видов только приморская амброзия (*Ambrosia maritima* L.) изначально произрастала в Европе. В качестве балласта в зерновых культурах и картофеле американские виды *Ambrosia artemisiifolia*, *Ambrosia trifida* и *Ambrosia psilostachya* были завезены в Европу, где никогда ранее не произрастали. В настоящее время природные очаги амброзии имеются в северной Италии, Франции, Венгрии, Словакии, Сербии, Румынии, Хорватии, Австрии (территория Паннонской равнины) [117, 146].

Пыльца амброзии продуцируется в большом количестве (до 1 млрд. п.з. за сезон) и легко переносится на большие расстояния. Так, увеличение концентрации п.з. амброзии в Польше вызвано заносом из южных областей [158]. Районы Венгрии являются источником п.з. в Италии [100], а Украина, прибрежные регионы РФ и Молдова – в Турции [171]. При этом п.з. амброзии, перенесенные воздушными массами далеко от источника пыльцеобразования, сохраняют свой аллергенный потенциал [117].

Глобальное потепление способствует продлению сезона пыления амброзии и дальнейшему ее распространению в западную Европу (Германия, Дания), страны Балтии [93, 160]. По данным ряда авторов среда обитания амброзии в Европе будет расширяться на север и восток и к 2050 г. установится в районах Великобритании и Скандинавии [118, 160]. Учитывая высокий аллергенный потенциал и инвазивные свойства амброзии, по решению совета Евразийской Экономической Комиссии от 30.11.2016 г. *Ambrosia trifida* и *Ambrosia artemisiifolia* внесены в единый перечень карантинных объектов Евразийского Экономического Союза [52].

В настоящее время виды *Ambrosia trifida*, *Ambrosia psilostachya* ограниченно распространены в северной Европе (Великобритания, Бельгия,

Нидерланды и северная Германия). В некоторых странах, имеющих высокую концентрацию пыльцы амброзии в атмосфере (Франция, Великобритания), проводится видовая идентификация п.з. амброзии. В большинстве случаев этого не делается, подразумевая под термином «амброзия» вид *Ambrosia artemisiifolia*. Тем не менее, знание о распределении разных видов амброзии может быть полезно в связи с данными о наличии внутривидовой перекрестной реактивности [77].

Амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia*), широко распространена на юге РФ – в Ставропольском Крае, в г. Астрахани, в г. Ростове-на-Дону [57, 59, 68]. Первые завозы другого вида амброзии – амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*) на территорию РФ связаны с переносом ее железнодорожным транспортом и переработкой зерна. В 2005 г. вид был обнаружен во Владимирской, Калужской и Ивановской областях, несколько позже (в 2007 г.) – в Саратовской области [13, 62]. Очаги произрастания *Ambrosia trifida* зарегистрированы в Оренбуржье и Республике Чувашия [23, 54].

Общая площадь заражения земель в РФ *Ambrosia trifida* составляет порядка 6 млн. га, по масштабам экспансии новых территорий она стоит на первом месте среди карантинных сорных растений. По сведениям Россельхознадзора амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida*) занимает 46% земель в г. Самаре и 86% – в Самарской области [47].

Таким образом, проведение аэропалинологических исследований в различных климатических зонах позволяет изучить этиологические факторы поллиноза, доминантную флору конкретной местности, установить сроки пыления, что дает возможность прогнозировать начало заболевания, минимизировать риск контакта с аллергеном и оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

1.4 Молекулярная диагностика поллиноза

Диагноз поллиноза устанавливается на основании данных

аллергологического анамнеза, клинических проявлений заболевания, кожного аллергологического обследования, обнаружения специфических IgE-АТ. Природные аллергенные экстракты для кожного тестирования используются давно. Они постепенно улучшаются с повышением степени чистоты, чувствительности и стандартизации. Однако, цельные экстракты аллергенов содержат одновременно главные и второстепенные аллергены, что не исключает возможную кросс-реактивность [99, 155].

В течение последних десятилетий молекулярная аллергология стремительно развивается, описано множество клинически-значимых аллергенных молекул, которые индуцируют продукцию sIgE-АТ только к определенным алергокомпонентам. Также определены их аминокислотные последовательности и произведена классификация согласно биохимическим характеристикам [44].

Методы молекулярной диагностики позволяют идентифицировать отдельные молекулы, к которым сенсibilизирован пациент, установить первичный характер сенсibilизации, исключить либо подтвердить перекрестную реактивность организма, повысить чувствительность и специфичность диагностики [84, 113].

Для систематизации аллергенной номенклатуры с одобрением в 1984 г. был создан субкомитет по номенклатуре, который поддерживает базу данных, содержащую одобренные аллергены [126], которые показаны в таблице 1.4.

По способности индуцировать иммунный ответ аллергены подразделяют на мажорные и минорные [70]. Мажорные (главные) аллергены – доминантные антигенные детерминанты, содержащиеся в большом количестве, крупные по размеру и более иммуногенные [161, 163]. Минорные аллергены небольшие по размеру и обладают меньшей иммуногенностью. Из-за достаточно высокой гомологичности белковых структур возможно проявление значительного иммуногенного сходства, что может послужить причиной перекрестной иммунологической реактивности [12]. В настоящее время известно более 9500 семейств белков, 29 пыльцевых, из которых 10 семейств отвечают за развитие

перекрестной реактивности [88]. К обширной иммунологической перекрестной реактивности приводит наличие общих стабильных аминокислотных последовательностей и сходная третичная структура молекул.

Таблица 1.4

Классификация алергокомпонентов

Виды семейств белков	Особенности семейства
Патогенез-связанные белки (Pathogenesis-related protein family 10, PR-10)	Часто встречаются у высших растений. Белки, относящиеся к семейству <i>PR-10</i> (<i>Bet v 1</i> -гомологи) нередко связаны с локальными симптомами, такими как оральный аллергический синдром (ОАС) к фруктам и овощам. Обнаруживаются во множестве природных источников (пыльца березы, лещины, яблоко, персик, морковь, арахис, соя, киви, сельдерей). Термически лабильны.
Белки запаса: проламины, запасные белки (Storage proteins)	В основном являются аллергенами орехов и семян. Хорошо переносят воздействие высоких температур и пищеварительных ферментов, поэтому аллергические реакции вызывают и термически обработанные продукты. Часто приводят не только к развитию ОАС, но и более тяжелых (в том числе системных) реакций.
Суперсемейство проламина: липид-трансферные белки (Non-specific lipid transfer proteins, nsLTPs, ЛТБ), альбумины 2S и трипсин, ингибитор альфа - амилазы	Связаны с аллергическими реакциями на фрукты и овощи. Сенсибилизация к nsLTP часто проявляется в виде тяжелых системных, острых аллергических реакций, но могут вызывать и оральные аллергические симптомы, термостабильны.
Профилины (Profilins)	Актин-связывающие, цитозольные белки. Семейство высококонсервативных белков с высокой гомологией между родственно-отдаленными организмами. Встречаются в виде аллергенов продуктов питания растительного происхождения, латекса, пыльцы кустарников, деревьев и трав, термолабильны.
Перекрестно-реагирующие карбогидратные детерминанты (Cross-reactive carbohydrate determinants, CCD)	Маркеры кросс-реактивности. Иногда приводят к положительным результатам в тестах <i>in vitro</i> к CCD содержащим аллергенам пыльцы, пищевым продуктам растительного происхождения, насекомым и ядам.
Кальций-связывающие белки или полкальцины (Calcium-binding proteins)	Составляют аллергены пыльцы кустарников, деревьев и трав, но не пищевых продуктов. Два полкальцина, доступные в настоящее время для диагностических целей (Phl p 7 и Bet v 4), являются маркером сенсибилизации к этой группе белков у пациентов с полисенсибилизацией.
Сывороточные альбумины (Serum albumins)	Представлены в различных биологических жидкостях и тканях.

Продолжение Таблицы 1.4

Парвальбумины (Parvalbumins)	Основные аллергены рыбы, являются маркерами кросс-реактивности среди различных видов рыб и морепродуктов.
Тропомиозины (Tropomyosins)	Маркер перекрестной реактивности между ракообразными, клещами, тараканами, нематодами. Термостабильны и устойчивы к гидролизу. Часто вызывают тяжелые оральные аллергические реакции. Чаще всего сенсibilизация к тропомиозинам возникает при контакте с аллергенами клещей домашней пыли, после употребления в пищу морепродуктов.
Липокалины (Lipocalins)	Представлены аллергенами шерсти животных, являются маркерами кросс-реактивности между различными видами, термостабильные белки.

Авторы нескольких исследований показали, что аллергокомпоненты Art v 1, Amb a 1, Par j 2, Bet v 1, Ole e 1 и Cup a 1 являются маркерами первичной сенсibilизации к пыльце полыни, амброзии, постенницы, берёзы, оливы и кипариса, соответственно. Основной аллергокомпонент пыльцы платана Pla l 1 еще отсутствовал в доступных стандартных анализах на момент написания данных работ. Дополнительно используют два аллергокомпонента тимофеевки Phl p 1 и Phl p 5, которые применяют совместно. Авторы считают, что такая диагностическая тактика наряду с оценкой анамнеза и клинической картины, приведет к выбору правильной схемы АСИТ даже в самых сложных случаях полисенсibilизации [150, 161].

В настоящее время выделено порядка 35 аллергокомпонентов из пыльцы сорных трав [114, 137]. Основные представлены в таблице 1.5 [126].

Четыре семейства белков являются главной причиной развития аллергических реакций к сорным травам: аллергены амброзии (Amb a 1), полыни (Art v 1), постенницы (Par j 1 и Par j 2) группа Ole e 1-гомологичных белков – аллергены подорожника (Pla l 1) и лебеды (Che a 1) [114].

Выбор пыльцы для диагностики во многом зависит от клинических рекомендаций. В Европе аллергокомпоненты полыни, амброзии и постенницы включены в диагностические панели для кожного тестирования (рекомендации GA2LEN) [137].

Пыльца амброзии и полыни является основной причиной поллиноза в

конце лета – начале осени. Диагностика сенсibilизации к пыльце сорных трав может быть затруднительной из-за неубедительного анамнеза вследствие перекрытия сезонов пыления и частой полисенсibilизации [76, 131].

Таблица 1.5

Основные аллергокомпоненты пыльцы сорных трав

Виды	Аллергенная молекула	Биохимическое название	Распространенность среди пациентов	Молекулярная масса (кДа)
<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (Амброзия полыннолистная)	Amb a 1	Пектат лиазы	>95%	38
	Amb a 4	Дефензин-подобный белок	20-40%	13-15
	Amb a 5	Протеин	5-17%	5
	Amb a 6	Неспецифический протеин переноса липидов	20%	10
	Amb a 8	Профилин	35-50%	14
	Amb a 9	Полкальцин (2 EF-hand кальций-связывающий белок)	10-15%	9
	Amb a 10	Полкальцин (3 EF-hand кальций-связывающий белок)	10-15%	17
	Amb a 11	Цистеиновая протеаза	66%	37
<i>Ambrosia trifida</i> (Амброзия трехраздельная)	Amb t 5	Протеин	5%	5
<i>Artemisia vulgaris</i> (Полынь обыкновенная)	Art v 1	Дефензин-подобный белок	95%	13-15
	Art v 3	Неспецифический протеин переноса липидов	22-70%	10
	Art v 4	Профилин	35%	14
	Art v 5	Полкальцин (2 EF-hand кальций-связывающий белок)	10-28%	10
	Art v 6	Пектат лиазы, гомолог Amb a 1	26%	38

Продолжение Таблицы 1.5

<i>Helianthus annuus</i> (Подсолнечник масличный)	Hel a 1	Дефензин-подобный белок (потенциально SF18 от подсолнуха)	65%	34
	Hel a 2	Профилин	31%	14
<i>Parietaria judaica</i> (Постенница)	Par j 1	Неспецифический протеин переноса липидов	95%	15
	Par j 2	Неспецифический протеин переноса липидов	80%	11
	Par j 3	Профилин	nd	14
	Par j 4	Полкальцин (2 EF-hand кальций-связывающий белок)	6%	9
<i>Plantago lanceolata</i> (Английский подорожник)	Pla l 1	Ole E 1-подобный белок	86%	15
<i>Mercurialis annua</i> (Пролесник однолетний)	Mer a 1	Профилин	50-60%	14
<i>Chenopodium album</i> (Марь белая)	Che a 1	Ole E 1-подобный белок	70%	18
	Che a 2	Профилин	55%	14
	Che a 3	Полкальцин (2 EF-hand кальций-связывающий белок)	46%	10
<i>Salsola kali</i> (Солянка калийная)	Sal k 1	Семейство метилэстеразы пектина	65%	37
	Sal k 4	Профилин	46%	14
	Sal k 5	Ole E 1-подобный белок	30-60%	18
<i>Amaranthus retro flexus</i> (Амарант запрокинутый)	Ama r 2	Профилин	33%	14

В одном из исследований был изучен sIgE профиль (Art v 1, Amb a 1) у 74 пациентов, проживающих в районе, где присутствовали и полынь, и амброзия. Распространенность истинной сенсibilизации к пыльце полыни

выявлена у 68% пациентов, к пыльце амброзии – у 8% больных. Авторами сделан вывод, что высокая сенсibilизация к пыльце амброзии при тестировании с помощью натуральных экстрактов может быть объяснена перекрестной реактивностью с другими сорными травами, в том числе с пылью полыни [98].

Для уточнения диагноза и исключения неспецифических результатов вследствие полисенсibilизации большое значение имеют данные компонентной диагностики. Для диагностики первичной сенсibilизации к пыльце полыни и амброзии кроме аллергокомпонентов Art v 1 и Amb a 1 существуют дополнительные диагностические маркеры – Art v 6 и Amb a 4, которые являются гомологами соответствующих основных аллергенов; однако эти компоненты пока еще не доступны для рутинной практики. Молекулярные компоненты, рекомендованные для диагностики сенсibilизации к пыльце сорных трав представлены в таблице 1.6 [137, 144].

Дифференциальный диагноз между сенсibilизацией к пыльце амброзии и полыни является частой проблемой в районах, где присутствуют оба растения, т.к. они имеют высокую степень перекрестной реактивности (Amb a 1, Art v 6 и Art v 1). В ряде работ было показано, что при выявлении sIgE к аллергокомпоненту Amb a 1 и отсутствии к Art v 1, диагностируется амброзийный поллиноз; в случае обнаружения sIgE к Art v 1 и Art v 6 при отсутствии к аллергокомпоненту Amb a 1 – речь идет о сенсibilизации к пыльце полыни [137].

В соответствии с опубликованными данными, аллергокомпонент Amb a 1 обладает более сильным аллергенным потенциалом, чем Art v 6 [123]. Другими авторами был продемонстрирован высокий потенциал аллергена Art v 6, после чего был сделан вывод о редкой встречаемости совместной истинной сенсibilизации одновременно к аллергокомпонентам Amb a 1 и Art v 6 [75].

В 2014 г. доложено об открытии нового аллергокомпонента амброзии – Amb a 11, (цистеиновая протеаза), который показал высокую гомологию с другими белками из семейства цистеиновых протеаз, таких как Der p 1.

Распространенность его среди пациентов составляет более 60% [140].

Таблица 1.6

Молекулярные аллергокомпоненты для диагностики сенсibilизации к
пыльце сорных трав

Источник аллергии	IgE-специфичный компонент	Белковое семейство	Диагностическое применение
Амброзия	Amb a 1	Пектат лиазы	Маркер для амброзии, IgE-перекрестной реактивности с Art v 6 полыни
Амброзия	Amb a 4	Дефензин-подобный белок	Минорный аллерген амброзии с частичной перекрестной IgE-реактивностью к Art v 1
Полынь	Art v 1	Дефензин-подобный белок	Маркер полыни с частичной перекрестной реактивностью к Amb a 4
Полынь	Art v 3	Неспецифический протеин переноса липидов	Кросс-реактивность с неспецифическим протеином переноса липидов с пищи, например, Pru p 3 из персика или Cor a 8 из фундука
Полынь	Art v 6	Пектат лиазы	Гомолог Amb a 1
Постенница	Par j 2	Неспецифический протеин переноса липидов	Высокоспецифичный маркер аллергена при сенсibilизации к постеннице
Английский подорожник	Pla l 1	Ole E 1-подобный белок	Высокоспецифичный маркер сенсibilизации к подорожнику
Марь	Che a 1	Ole E 1-подобный белок	Маркер аллергии к мари, частичная IgE-кроссреактивность с минорным аллергеном русского чертополоха Sal k 5
Русский чертополох	Sal k 1	Метилэстераза пектина	Маркер аллергии к чертополоху, содержащий N-гликаны, результат может быть ложноположительным, если пациент CCD-реактивный

Во многих работах обсуждаются вопросы перекрестной внутривидовой реактивности между *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*. Ранние исследования, основанные на исследованиях RAST, показали, что реактивность очень сильна в результате сходства между основными группами 1 и 2 аллергенов [82].

Более чем у 90% пациентов, страдающих аллергией к пыльце амброзии, определяется наличие sIgE, специфичных для обоих аллергенов [159]. Эти сведения совпадают с мнением других авторов [102, 103, 122, 152, 172].

Исследования, проведенные в США с применением методов компонентной диагностики, также показали наличие значительной перекрестной реактивности между двумя этими видами амброзии [103, 169]. Отмечено, что аллерген Amb a 1 доминирует также и для Т-клеточных эпитопов [149].

Результаты других работ показали, что существуют аллергенные различия между мажорными и минорными аллергенами *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*, которые могут быть клинически значимыми [77]. Аллергены пыльцы амброзии трехраздельной Amb t 5 и амброзии полыннолистной Amb a 5 являются гомологичными. В ряде исследований было произведено клонирование ДНК Amb t 5, определена полная нуклеотидная и аминокислотная последовательность, трехмерная структура аллергена Amb t 5 [116, 139]. Показана высокая степень видовой специфичности с незначительной перекрестной реактивностью (или ее отсутствием) между Amb a 5 и Amb t 5. Сделан вывод о том, что основные Т-клеточные эпитопы *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida* различны [172].

По данным S.K. Huang и D.G. Marsh *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida* имеют различные Т-клеточные эпитопы, но все гомологи Amb имеют сходные или идентичные области (агрегопы) [122].

Амброзия трехраздельная (Amb t 5) обладает значимо меньшим аллергенным потенциалом, чем амброзия полыннолистная (Amb a 1) – 5% и

97%, соответственно, что связано с различными содержащимися в каждом виде мажорными антигенами [92, 126].

Компонентная аллергодиагностика предоставляет информацию об аллергенах с более высоким (nsTPs, Storage proteins) и низким (PR-10, CCD) уровнем риска развития анафилаксии. В результате проведенных исследований показано, что перекрестная реактивность между пыльцевыми аллергенами развивается в случае наличия в sIgE профиле пациентов следующих белков, обладающих высокой степенью гомологии внутри суперсемейства – *polcalcins*, *Ole e 1 related*, *pectate lyase*, *poligalacturonase*; между пыльцевыми аллергенами и растительными продуктами при выявлении групп белков – *profilin*, *Bet v 1-homologues*, *nsLTR*, *TLP* [134].

Проведенные работы позволяют определить sIgE профили больных поллинозом в различных регионах. Так, для Средиземноморья показано, что аллергокомпоненты Phl p 7 и Phl p 12 могут быть использованы в качестве маркеров перекрестной реактивности между березой, травами, оливой и постенницей. Аллергокомпонент Par j 2 является маркером истинной сенсibilизации к пыльце постенницы и может помочь в дифференциальной диагностике у пациентов с сенсibilизацией к пыльце других сорных трав: полыни или амброзии. Показано, что аллергенная способность аллергена Art v 3 чаще ассоциируется с LTP; Amb a 1, Art v 6 – с пектат лиазой [163].

Обобщенные данные доказывают важность аллерген-компонентной диагностики, позволяющей проводить дифференциальный диагноз между истинной сенсibilизацией и кросс-реактивностью и способствующей правильному выбору аллергена для иммунотерапии, что повышает эффективность последней.

1.5 Аллерген-специфическая иммунотерапия, выбор оптимального аллергенного экстракта для эффективной терапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – на данный момент единственный метод лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний,

имеющий продолжительное воздействие на клинические симптомы и изменяющий ход болезни.

Модель иммунного ответа организма на аллергены различных источников определяется множественными внешними и внутренними факторами. Чаще всего патогенетическую основу аллергических заболеваний составляет изменение соотношения Th2/Th1-лимфоцитов за счет доминирующей активности Th2-лимфоцитов и снижения влияния цитокинов Th1-лимфоцитов [71]. Взаимодействие с аллергеном активирует тучные клетки, после чего в процесс вовлекаются антиген-презентирующие клетки, Т-лимфоциты, базофилы, эозинофилы, запускается синтез медиаторов, инициирующих иммунное воспаление [5, 71]. Основными принципами терапии поллинозов являются элиминационные мероприятия, исключение повторного контакта, подавление развития острой фазы аллергического ответа и АСИТ причинно-значимыми аллергенами [1, 3]. В настоящее время молекулярные механизмы, приводящие к модифицированию иммунного ответа организма на АСИТ, изучены и описаны достаточно подробно [72, 105, 109].

Эффективность АСИТ определяется множеством рутинных составляющих: отбор пациентов, верно поставленный диагноз, точно определенный причинный аллерген [105]. Согласно клиническим рекомендациям, результаты любых диагностических тестов, в том числе методов молекулярной диагностики, следует сопоставлять с данными обследования и клинического анамнеза пациента, которые в некоторых случаях становятся решающими при подборе препарата для АСИТ [91, 119, 124]. Правильно подобранный аллерген высокоэффективен как при моносенсibilизации, так и при реакции к нескольким аллергенам [97].

В г. Пензе, где полынь является одним из ведущих аллергенов, удельный вес хороших и отличных результатов при применении аллергена «Осенняя смесь пыльцевая» составил 66,6-93,4% у больных с изолированной пыльцевой и сочетанной сенсibilизацией (бытовая и пыльцевая), соответственно [10].

Эти данные согласуются с результатами других исследований по изучению эффективности АСИТ у больных в Пензенской области. 88% хороших и отличных результатов получено после двух курсов АСИТ аллергеном «Осенняя смесь пыльцевая» («Севафарма», Чехия), при отсутствии неудовлетворительных результатов лечения [38]. По данным исследований, проведенных в г. Оренбурге, у больных с сенсibilизацией к пыльце полыни эффективность АСИТ аллергеном полыни («Осенняя смесь пыльцевая», «Севафарма», Чехия) составила 36% с учетом хороших и отличных результатов [65].

Авторы другого исследования также делают вывод о необходимости применения в лечебных смесях тех видов экстрактов растений, которые доминируют в аэропаллинологическом спектре данного региона. R. Asero при лечении больных, проживающих к северу от Милана, в районе, где произрастает только амброзия полыннолистная, показал, что у 50% пациентов, получавших АСИТ аллергеном амброзии трехраздельной, лечение было неэффективным. Однако, у этих же пациентов были получены отличные результаты при применении аллергена амброзии полыннолистной. Был сделан вывод, что данные аллергены не являются эквивалентными, а у пациентов, страдающих аллергией к амброзии, как диагностика, так и иммунотерапия всегда должны выполняться с использованием видов амброзии, присутствующих в конкретной географической области [77].

По другим данным имеется высокая (98-100%) аллергенная перекрестная реактивность между аллергенами Amb a и Amb t, на основании чего авторы сделали вывод, что применение Amb a может быть эффективно у лиц, сенсibilизированных к пыльце различных видов амброзии [103].

Новые возможности аллерген-компонентной диагностики позволяют влиять на молекулярные механизмы толерантности к аллергенам, исходя из индивидуального профиля сенсibilизации пациента. Это имеет большое практическое значение у больных с полисенсibilизацией, устанавливаемой с помощью традиционных кожных тестов с экстрактами аллергенов. При этом

для точной идентификации причинно-значимого аллергена бывает недостаточно только анамнестических данных и результатов кожного тестирования. В ряде работ было показано, что эффективность АСИТ будет высокой при повышенном уровне sIgE к мажорным антигенам и отсутствии антител к минорным аллергенам. При повышенном уровне sIgE к минорным белкам и отсутствии антител к мажорным аллергенам АСИТ проводить не рекомендуется. Это создает новую концепцию: от компонентной аллергодиагностики – к компонентной терапии [134].

Требуется дальнейшее исследование вопросов выбора оптимального аллергенного экстракта для проведения АСИТ при перекрестной реактивности между групповыми пыльцевыми аллергенами [32]. Определение особенностей sIgE профиля каждого пациента с последующим обоснованным назначением АСИТ – единственный способ влияния на причину заболевания, соответствующий принципам персонализированной медицины.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в отделении аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница 6».

2.1 Материалы исследования

Дизайн исследования включает 2 раздела – аэропалинологические и клинико-аллергологические исследования, что показано на рисунке 2.1.

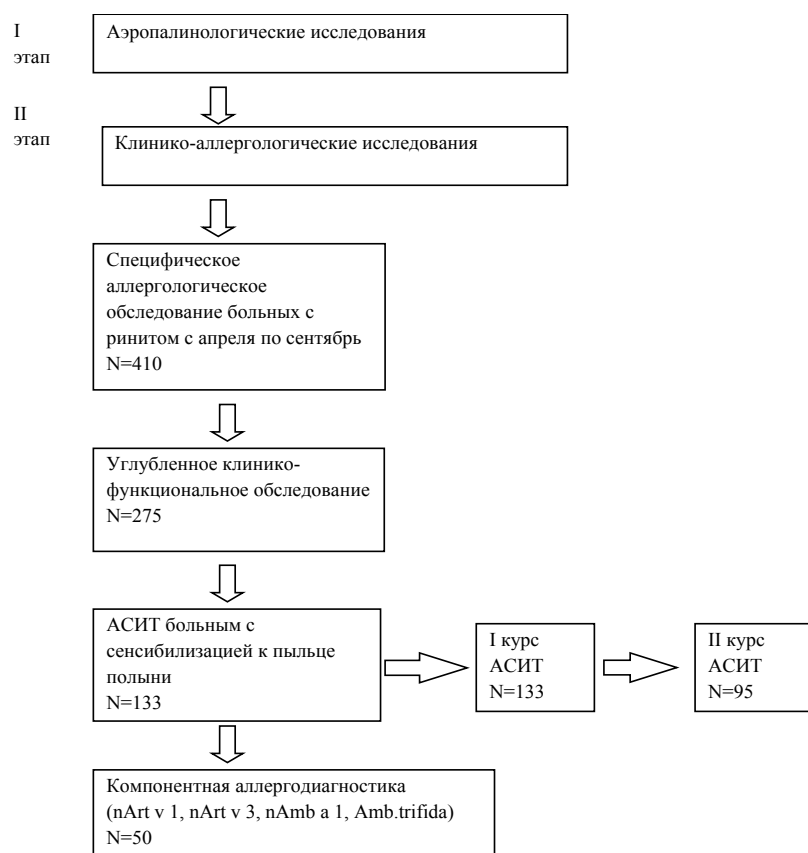


Рис. 2.1. Дизайн исследования

Начальным этапом работы стали аэропалинологические исследования, которые проводились в вегетационный период (с апреля по октябрь) в течение 5 лет (2013-2017 гг.) в двух разных по своему флористическому составу районах г. Самары – Ленинском и Советском.

Клинико-аллергологическое обследование проведено 410 пациентам (201 женщина и 209 мужчин), с симптомами ринита с апреля по сентябрь. Из них было 199 детей (средний возраст $9\pm 3,8$ года) и 211 взрослых (средний возраст $30\pm 9,8$ лет). Диагноз поллиноза устанавливали на основании анамнеза, клинических проявлений и данных аллергологического обследования в соответствии с современными международными рекомендациями [73, 86].

Оценка клинической характеристики пыльцевой аллергии выполнена у 275 человек, из которых было 93 ребенка (средний возраст $10\pm 3,2$ года) и 182 взрослых пациента (средний возраст $31\pm 9,6$ лет).

Для проведения АСИТ было отобрано 133 пациента с сенсibilизацией к пыльце полыни в возрасте от 3 до 55 лет, из них было 59 детей (средний возраст $10\pm 3,9$ года) и 74 взрослых больных (средний возраст $34\pm 8,8$ лет). У всех пациентов, включенных в исследование, пыльцевая аллергия проявлялась сезонным АР, у 26% больных отмечались симптомы БА.

При отборе группы учитывались следующие критерии:

- возраст от 3 до 55 лет;
- клинические проявления поллиноза во время цветения причинно-значимых растений в летне-осенний период;
- сенсibilизация к пыльце полыни – наличие положительных кожных тестов с аллергеном полыни по степени выраженности 2+ и выше;
- отсутствие ранее проводимых курсов АСИТ;
- легкая/среднетяжелая степень тяжести АР и легкая степень тяжести БА;
- добровольное согласие пациента на проведение АСИТ и возможность вести «Дневник больного поллинозом»;
- отсутствие симптомов заболевания на момент включения в исследование.

Критериями исключения являлись тяжелые проявления болезни, связанные с пыльцевой аллергией, а также общепринятые противопоказания для проведения АСИТ.

У 88 из 133 пациентов, отобранных для проведения АСИТ, отмечались слабоположительные результаты КП с аллергеном амброзии полыннолистной (1+), которые были расценены как диагностически-незначимые.

Все пациенты на первом приеме заполняли анкету обследования больного с поллинозом, которая представлена в виде таблицы 2.1.

Таблица 2.1.

Карта обследования больного с поллинозом

Симптомы	Баллы			
	0—никогда	1—случайно	2—часто	3—постоянно
кашель				
одышка				
приступы удушья				
насморк				
заложенность носа				
чихание				
зуд глаз				
кожные проявления				
утомляемость				
Всего баллов				

По заполнению пациентами форм с баллами (от 0 до 3, от отсутствия симптомов до выраженных постоянных проявлений) подсчитывалось их общее количество.

АСИТ проводили пероральными аллергенами («Севафарма», Чехия). В состав лечебной смеси «Осенняя смесь пыльцевая» входят следующие экстракты – полынь горькая (*Artemisia absinthium L.*), полынь обыкновенная (*Artemisia vulgaris L.*), золотарник канадский (*Solidago Canadensis L.*). Лечение проводили в предсезонный период. Аллерген назначали 1 раз в день в утренние часы за 30 минут до приема пищи под язык в возрастающих дозах от 1PNU до достижения поддерживающей дозы согласно инструкции к препарату. В дальнейшем препарат назначали в поддерживающей дозе до начала периода

палинции – 10 капель 10000 PNU 2 раза в неделю. Лечение начинали с введения минимального количества аллергена и довели до максимально переносимой дозы по схеме, что показано в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Схема слАСИТ аллергеном «Осенняя смесь пыльцевая»

Дни	Интервал приема	Разведение	Доза в каплях
1	Каждый день	1 PNU	1
2	Каждый день	1 PNU	2
3	Каждый день	1 PNU	3
4	Каждый день	1 PNU	4
5	Каждый день	1 PNU	5
6	Каждый день	1 PNU	6
7	Каждый день	1 PNU	7
8	Каждый день	1 PNU	8
9	Каждый день	1 PNU	9
10	Каждый день	1 PNU	10
11	Каждый день	10 PNU	1
12	Каждый день	10 PNU	2
13	Каждый день	10 PNU	3
14	Каждый день	10 PNU	4
15	Каждый день	10 PNU	5
16	Каждый день	10 PNU	6
17	Каждый день	10 PNU	7
18	Каждый день	10 PNU	8
19	Каждый день	10 PNU	9
20	Каждый день	10 PNU	10
21	Каждый день	100 PNU	1
22	Каждый день	100 PNU	2
23	Каждый день	100 PNU	3
24	Каждый день	100 PNU	4
25	Каждый день	100 PNU	5
26	Каждый день	100 PNU	6
27	Каждый день	100 PNU	7
28	Каждый день	100 PNU	8
29	Каждый день	100 PNU	9
30	Каждый день	100 PNU	10
31	Через день	1000 PNU	1
32	Через день	1000 PNU	2
33	Через день	1000 PNU	3
34	Через день	1000 PNU	4
35	Через день	1000 PNU	5
36	Через день	1000 PNU	6
37	Через день	1000 PNU	7
38	Через день	1000 PNU	8
39	Через день	1000 PNU	9
40	Через день	1000 PNU	10

Продолжение Таблицы 2.2

41	2 раза в неделю	10000 PNU	1
42	2 раза в неделю	10000 PNU	2
43	2 раза в неделю	10000 PNU	3
44	2 раза в неделю	10000 PNU	4
45	2 раза в неделю	10000 PNU	5
46	2 раза в неделю	10000 PNU	6
47	2 раза в неделю	10000 PNU	7
48	2 раза в неделю	10000 PNU	8
49	2 раза в неделю	10000 PNU	9
50	2 раза в неделю	10000 PNU	10)*

Примечание. *) – принимать повторно 2 раза в месяц

Средняя курсовая доза вводимого аллергена составила 80172 PNU, что соответствует минимальной эффективной суммарной дозе стандартного аллергена «Осенняя смесь пыльцевая», обуславливающей высокие клинические результаты слАСИТ [33].

Клиническая эффективность оценивалась ежегодно по окончании курса лечения на основании объективных осмотров больных врачом аллергологом-иммунологом и дневника самоконтроля пациента в период цветения причинно-значимых растений. Критериями оценки явилась динамика клинических проявлений заболевания (длительность периода обострения поллиноза, интенсивность назальных, глазных, респираторных симптомов, потребность в медикаментах), функциональных и лабораторных показателей, кожной чувствительности к аллергену «Осенняя смесь пыльцевая».

Проявления клинических симптомов оценивали по общепринятой 4-х балльной шкале, предложенной А.Д. Адо [2]. Оценку проводили по наличию (случайно, часто, постоянно) или отсутствию симптомов заболевания. Результат рассматривался как отличный, когда у больного отсутствовали жалобы и клинические проявления заболевания, и не было потребности в использовании лекарственных препаратов. Эффект оценивался как хороший при возникновении легких клинических признаков болезни, не требующих частого применения фармакотерапии. При удовлетворительном результате интенсивность и длительность симптомов заболевания снижалась, потребность

в лекарственных препаратах уменьшалась, но требовалась более 2-х раз в неделю. При отсутствии эффекта интенсивность симптомов заболевания и потребность в лекарственных препаратах не изменялись, а состояние больного оставалось прежним или ухудшилось.

Дополнительно оценивалась интенсивность проявления каждого симптома и потребность в фармакотерапии, с подсчетом среднего балла (от 0 до 3), где 0 – отсутствие симптомов, 1 – единичные, случайные проявления, 2 – частое проявление симптомов, 3 – постоянное присутствие симптоматики. Потребность в лекарственных препаратах оценивалась по критериям – отсутствие потребности в препаратах (0 баллов), редкая (1 балл) – употребление менее одного раза в неделю, частая (2 балла) – потребность в приеме более двух раз в неделю. Данные отражены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Схема оценки эффективности АСИТ (Никонорова М.В., Горячкина Л.А.) [51]

Симптомы (оценочные баллы) 0 – никогда 1 – случайно 2 – часто 3 – постоянно	до лечения	после лечения		суммарная оценка
		1 курс	2 курс	
Кашель				
Ночная одышка				
Астматические жалобы днем				
Насморк				
Заложенность носа				
Чихание				
Зуд глаз				
Кожные высыпания				
Утомляемость				
Лечение:				
а) антигистаминные ЛС				
б) бронхолитики				
в) интал, задитен				
г) глюкокортикостероиды				
Сумма баллов:				

Компонентная аллергодиагностика с использованием ImmunoCap ISAC проводилась 50 пациентам с поллинозом и доказанной сенсibilизацией к пыльце полыни для определения особенности sIgE профиля, из которых 26 пациентов – после проведенных 2-х курсов аллерген-специфической иммунотерапии (17 пациентов – с удовлетворительными результатами и 9 пациентов – с неудовлетворительными). Для пациентов с низкой эффективностью проведенной АСИТ компонентная аллергодиагностика кроме определения особенности sIgE профиля проводилась с целью установления неудачи терапии.

2.2 Методы клинико-аллергологического и иммунологического обследования

Аллергологическое обследование проведено методом прик-теста с применением диагностических аллергенов (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь). Использовался набор серийных пыльцевых диагностикумов (18 наименований): ольха клейкая, береза висячая, клен ясенелистный, дуб черешчатый, орешник (лещина обыкновенная), тополь черный, ежа сборная, овсяница луговая, тимopheевка луговая, пырей ползучий, мятлик луговой, полынь горькая, амброзия полыннолистная, лебеда татарская, подсолнечник однолетний, конопля сорная, циклахена дурнишниковлистная, одуванчик лекарственный. При постановке кожных проб руководствовались «Инструкцией по применению аллергенов». Оценка результатов кожного тестирования производилась в соответствии с методическими рекомендациями Фрадкина В.А. с соавторами [66]. Данные представлены в таблице 2.4.

В план клинико-функционального обследования пациентов входили следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (функционально-фармакологическая проба с фенотеролом в ингаляционной дозе 100 мкг у детей и 200 мкг у взрослых.). При

наличии показаний пациентам дополнительно проводились консультации у следующих специалистов: оториноларинголог, дерматовенеролог, гастроэнтеролог, пульмонолог.

Таблица 2.4

Схема оценки результатов кожного тестирования

Виды реакции	Условные обозначения	Выраженность реакции
Отрицательная	–	Нет отличий от контроля
Сомнительная	±	Наличие гиперемии без папулы
Слабоположительная	+	Гиперемия с папулой 2 мм
Положительная	++	Гиперемия с папулой 3-5 мм
Резко положительная	+++	Гиперемия с папулой 6-10 мм
Очень резко выраженная реакция	++++	Гиперемия с папулой свыше 10 мм и псевдоподиями

Компонентная алергодиагностика с использованием ImmunoCap ISAC проводилась 50 пациентам с поллинозом и доказанной сенсibilизацией к пыльце полыни для определения особенности sIgE профиля, из которых 26 пациентов – после проведенных 2-х курсов аллерген-специфической иммунотерапии (17 пациентов – с удовлетворительными результатами и 9 пациентов – с неудовлетворительными). Для пациентов с низкой эффективностью проведенной АСИТ компонентная алергодиагностика кроме определения особенности sIgE профиля проводилась с целью установления неудачи терапии.

Исследование проведено на приборе Phadia 250 с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap ISAC. Данные референсных значений для определения уровня аллерген-специфических IgE-АТ с соотносением по классам представлены в таблице 2.5.

В сыворотке крови проведено определение специфических IgE-АТ к аллергокомпонентам амброзии и полыни – амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*) – nAmb a 1, полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*) – nArt v 1, nArt v 3, и определение sIgE-АТ к нативному аллергенному экстракту амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*) – Amb.trifida.

Таблица 2.5

Референсные значения уровней sIgE-АТ

Значение показателя, кЕДА/л	Класс	Уровень аллерген-специфических IgE-АТ
0-0,35	0	Отсутствует
0,351-0,69	1	Низкий
0,70-3,49	2	Средний
3,5-17,49	3	Высокий
17,5-49,99	4	Очень высокий
50,0-100,0	5	Насыщенно высокий
Больше 100,0	6	Крайне высокий

Совокупность данных аллергологического анамнеза пациентов, результатов проведения кожного тестирования, а также общеклинических, аллергологических исследований и иммунологической диагностики позволили установить особенности клинических проявлений и течения поллинозов в г. Самаре.

2.3 Аэропалинологические и биологические исследования

Аэропалинологические исследования проводились в вегетационный период (с апреля по октябрь) в течение 5 лет (2013-2017 гг.) в двух разных по своему флористическому составу и экологической обстановке районах г. Самары – Ленинском и Советском.

Пыльцу улавливали волюметрическим методом с помощью ловушки-импактора оригинальной конструкции, через которую прокачивался воздух в течение 25 минут со скоростью 10 л/мин, на предметные стекла, покрытые

смесью вазелина и воска. Импактор устанавливался на высоте 10 метров над уровнем земли. В полученных препаратах подсчитывали количество пылевых зерен и определяли их принадлежность к различным систематическим группам. Информацию фиксировали в виде цифровых фото. В дальнейшем определялось содержание пылевых зерен (п.з.) в 1 м³. При составлении календаря пыления сведения о количественном содержании пыльцы усредняли за декаду. Обработка предметных стекол, идентификация пылевых зерен осуществлялась на кафедре экологии, ботаники и охраны природы ФГАУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» кандидатом биологических наук Н.В. Власовой. Проводился как количественный, так и качественный учет пыльцы. Подсчет п.з. производили на препарате площадью 75 мм² (5мм x 15мм), 5 непрерывными транссектами, расположенными регулярно, через 3 мм друг от друга, перпендикулярно продольной оси образца, под микроскопом "Биолам". Расчет концентрации (абсолютного содержания) пылевых зерен проводился в соответствии с рекомендациями Н.Р. Мейер-Меликян [42]. Коэффициент пересчета концентрации (F) рассчитывался как величина, обратная проанализированному объему воздуха:

$F = 1/V_{ан.}$, где $V_{ан.}$ – проанализированный объем воздуха.

$V_{ан.} = S_{ан} \times V_{общ} / S_{общ}$, где

$S_{ан}$ – проанализированная площадь препарата,

$S_{ан}$ – ширина анализируемого участка x ширину транссекты (диаметр поля зрения) x число транссект

$V_{общ}$ – общий суточный объем воздуха,

$S_{общ}$ – общая площадь препарата

Для проведения идентификации пыльцы использовались пособия по споро-пыльцевому анализу [7, 42].

Мы выражаем признательность Л.М. Кавеленовой, заведующей кафедрой экологии, ботаники и охраны природы ФГАУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» за научные

консультации и помощь в определении доминантной аллергенной флоры г. Самары. Данные аэропалинологических и ботанических исследований способствовали установлению этиологии поллиноза г. Самары.

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики [18, 20, 24, 61]. Применялись непараметрические методы статистического анализа: проверка равенства связанных измерений внутри группы с использованием критерия Вилкоксона (W), ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 . Параметры, приводимые далее в работе, имеют следующие обозначения: P – относительная частота признака в выборке, $M \pm m$ – среднее и ошибка среднего, n – объем анализируемой подгруппы, Me (Q_1 ; Q_3). – медиана и квартили, r_s – показатель Спирмена, p – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения StatPlus Pro 6.2.0.0 (лицензия №2883) с использованием соответствующих методик.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Закономерности распространения пыльцы в атмосфере г. Самары

Анализ результатов пятилетнего аэропалинологического мониторинга показал, что для г. Самары характерен продолжительный сезона пыления, который в среднем составляет $167 \pm 3,8$ дней. В 2013 г. в воздушном бассейне г. Самары был зарегистрирован 21 таксон (12 древесных и 9 травянистых), в 2014 г. отмечено 20 таксонов (13 древесных и 7 травянистых), в 2015 г. – 20 таксонов (12 древесных и 8 травянистых), в 2016 г. – 21 таксон (13 древесных и 8 травянистых), в 2017 г. – 18 таксонов (10 древесных и 8 травянистых). Ежегодно в общем списке выделялось 10 доминирующих таксонов, дававших суммарно около 87% ежегодного объема пыления – пыльца амброзии (24,3%), тополя (12%), березы (11,5%), сосны (7,5%), клена (6,3%), вяза (6,3%), крапивы (5,8%), ивы (4,8%), злаков (4,7%), полыни (3,7%). Содержание и доли основных таксонов деревьев и трав за период наблюдения 2013-2017 гг. в г. Самаре показано на рисунке 3.1 и рисунке 3.2.

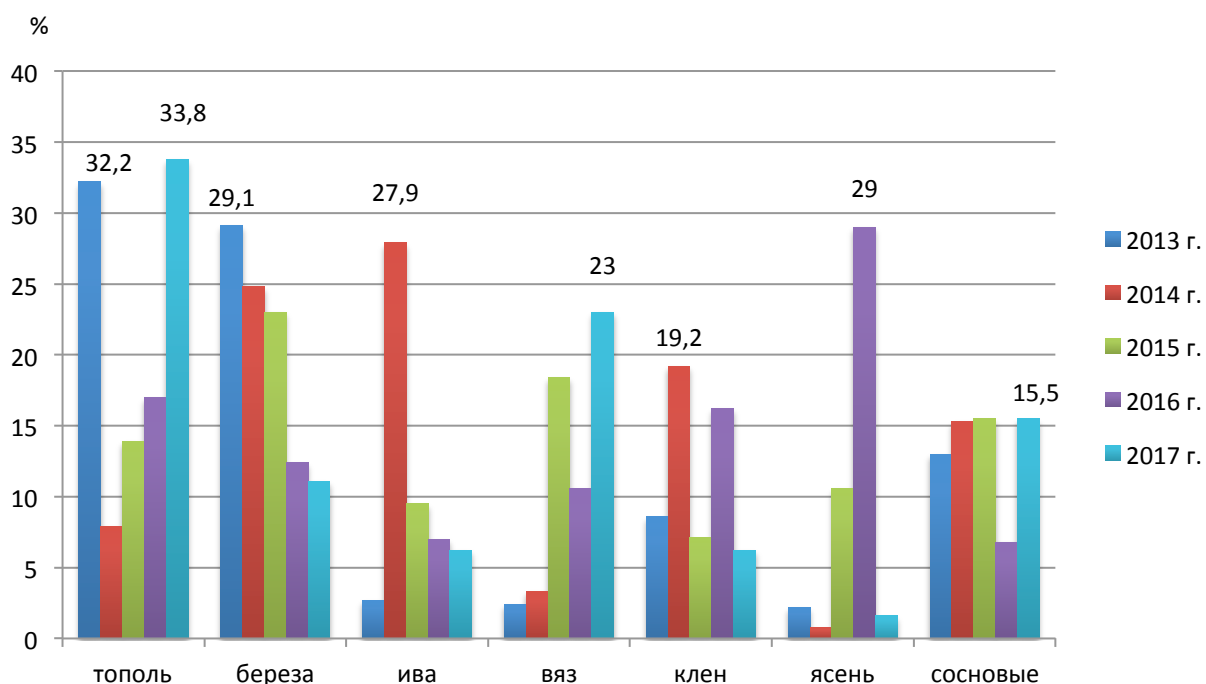


Рис. 3.1. Сравнительная характеристика удельного веса пыльцы деревьев в воздухе г. Самары в 2013-2017 гг.

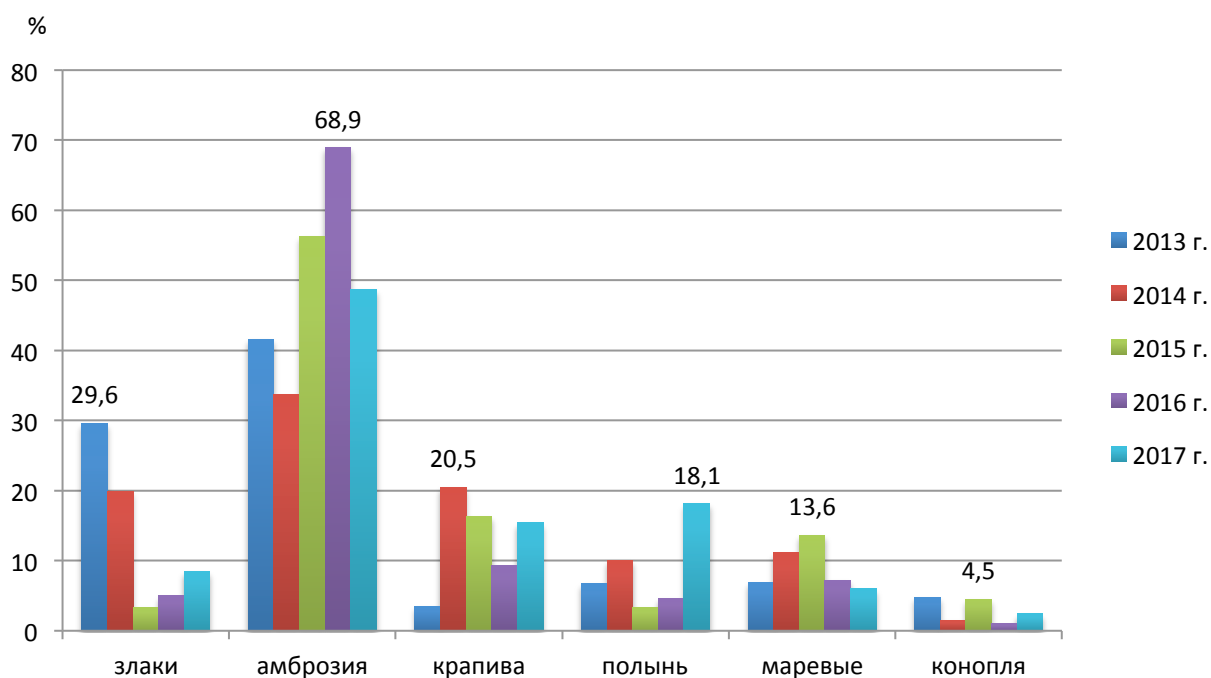


Рис. 3.2. Сравнительная характеристика удельного веса основных таксонов трав в воздухе г. Самары в 2013-2017 гг.

Характерно, что доля пыльцы преобладающих таксонов значительно варьировали год от года по удельному весу. Только три основных растения присутствовали в спектре ежегодно в количестве более 4% от годовой суммы п.з. – тополь, береза и амброзия.

Проведена рейтинговая оценка относительного вклада растений в содержание п.з. в атмосфере г. Самары. Данные по местам в рейтинге отдельных таксонов за 2013-2017 гг. отражены в таблице 3.1.

Первое место среди древесных растений в 2013 г. и 2017 г. принадлежит тополю. В 2014-2016 гг. отмечено доминирование пыльцы амброзии. Второе место в 2013-2015 гг. занимала пыльца березы, которая в 2016 г. оказалась только на 7-ой, а в 2017 г. на 5-ой строке в списке. Третье место в зависимости от года занимали амброзия (2013 г.), ива (2014 г.), вяз (2015, 2017 гг.), клен (2016 г.). Четвертое место – злаки (2013 г.), клен (2014 г.), крапива (2015 г.), тополь (2016 г.), сосна (2017 г.).

Таблица 3.1

Рейтинг мест растений – источников формирования пыльцевой массы в воздухе
г. Самары (2013-2017 гг.)

Источники пыльцы	Место в рейтинге				
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
амброзия	3	1	1	1	2
береза	2	2	2	7	5
вяз	12	11	3	8	3
дуб	18	20	15	17	14
ель	25	17	20	20	-
злаки	4	7	12	13	10
ива	10	3	9	9	8
клен	6	4	10	3	9
конопля	21	14	11	15	12
крапива	20	5	4	5	7
лещина	7	16	19	19	15
липа	17	19	22	21	-
маревые	11	8	6	6	11
ольха	8	18	18	16	16
осока	16	22	14	12	17
пихта	19	23	23	-	-
полынь	9	9	13	11	6
рябина	23	12	25	14	-
слива	24	25	17	-	-
сложноцветные	22	24	24	-	-
сосна	5	6	5	10	4
тополь	1	10	7	4	1
цикламена	14	21	21	-	-
щавель	15	13	16	18	-
ясень	13	15	8	2	13

Примечание: жирным шрифтом в таблице выделены объекты с относительно стабильным местом в рейтинге (различия за три года до 5 мест)

Характерно, что для лесостепных условий г. Самары прослеживается своеобразное чередование по годам лидирования в рейтинге травянистых либо

древесных растений. Среди травянистых таксонов стабильное положение в рейтинге занимала амброзия – 1 место (2014-2016 гг.), маревые – 6 место (2015, 2016 гг.), полынь – 9 место (2013, 2014 гг.). Древесные растения характеризовались меньшим периодом пыления по сравнению с травянистыми, береза в рейтинге занимала лишь восьмое место, но среди древесных растений лидировала.

Общее годовое содержание п.з. значительно варьировало по вегетационным периодам. Количественно в первые два года наблюдения преобладала пыльца древесных растений над травянистыми – 69,1% и 30,9% ($\chi^2=7499,3$, $p=0,0001$), и 56,2% и 43,8% ($\chi^2=1734,3$, $p=0,0001$) (в 2013 и 2014 гг., соответственно). В 2015 и 2016 гг. доминировала пыльца травянистых растений – 48,1-52,5% и 38,8-60,7% (2015 и 2016 гг., соответственно) за счет нарастания удельного веса п.з. амброзии с 14,5% (2013 г.) до 43,9,0% (2016 г.) ($\chi^2=7186,2$, $p=0,0001$). В 2017 г. вновь древесные растения пылили более интенсивно, чем травы ($\chi^2=6767,0$, $p=0,0001$).

В целом продукция пыльцы в 2014 г. заметно превосходила таковую в 2013 г., что, по-видимому, было связано с неодинаковым количеством цветочных почек, сформировавшихся у древесных растений на начало периодов вегетации 2013 и 2014 гг., а также различными гидротермическими условиями вегетационных периодов, в которые протекало цветение деревьев и травянистых растений за время наблюдений. В вегетационном периоде 2014 г. отмечено более интенсивное пыление березы, максимальное число пыльцевых зерен (п.з.) достигало 2807 в 1 м³, ивы (3976 п.з./м³), вяза (1169 п.з./м³), клена (4309 п.з./м³). Пыление тополя в 2014 г. было более слабым – зарегистрированное максимальное число пыльцевых зерен составило 1362 в 1 м³, тогда как в 2013 г. – 3045 п.з./м³. Данные по удельному весу каждого таксона в пыльцевом спектре отражены в таблице 3.2.

В 2013 г. удельный вес п.з. тополя был выше удельного веса березы – 22,0%-20,9%, также как и в 2017 г., 21,2% и 7,0%, соответственно ($\chi^2=4429,3$, $p=0,0001$).

Таблица 3.2

Удельный вес пылевых таксонов аэропалинологического спектра
г. Самары в 2013-2017 гг.

Название таксона	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Древесные					
береза	20,9	14,3	11,1	4,1	7,0
тополь	22	4,5	6,7	5,5	21,2
сосна	7,7	8,9	7,4	2,5	9,7
клен	5,9	12,1	3,4	6	3,9
лещина	3,3	0,6	0,2	0	0,3
ольха	2,7	0,2	0,2	0,2	0,3
ива	1,6	11,2	4,6	2,9	3,9
вяз	1,5	2,6	8,8	4	14,4
ясень	1,5	0,6	5,1	12,3	1,0
липа	0,8	0,1	-	0,1	-
дуб	0,6	0,02	0,5	0,2	0,9
ель	-	0,4	0,1	0,2	-
рябина	-	0,7	-	0,8	-
пихта	0,6	-	-	-	-
Всего	69,1	56,2	48,1	38,8	62,6
Травянистые					
амброзия	14,5	15,2	29,9	43,9	18,2
злаки	8,7	7,7	1,7	2,2	3,2
полынь	2,2	5,4	1,7	2,4	6,8
крапива	0,5	9,3	8,4	4,9	5,8
маревые	1,8	4,9	7,1	4,3	2,2
цикламена	1,1	-	-	-	-
щавель	0,9	0,6	0,3	0,2	0,0
осока	0,8	-	1,1	2,3	0,3
конопля	0,4	0,7	2,3	0,5	0,9
Всего:	30,9	43,8	52,5	60,7	37,4

Суммарное содержание пыльцы амброзии было выше, чем березы во все года наблюдения, кроме 2013 г. Удельный вес п.з. данных таксонов составил 15,2% и 14,3% в 2014 г. ($\chi^2=13,5$, $p=0,0012$), 29,9% и 11,1% в 2015 г. ($\chi^2=6569,8$, $p=0,0001$), 43,9% и 4,1% в 2016 г. ($\chi^2=31457,5$, $p=0,0001$), 18,2% и 7,0% в 2017 г. ($\chi^2=3030,0$, $p=0,0001$), соответственно, что показано на рисунке 3.3.

Соотношение п.з. полыни к амброзии в атмосфере г. Самары характеризовалось как 1:7 (2013, 2017 гг.) – 1:18 (2015, 2016 гг.).

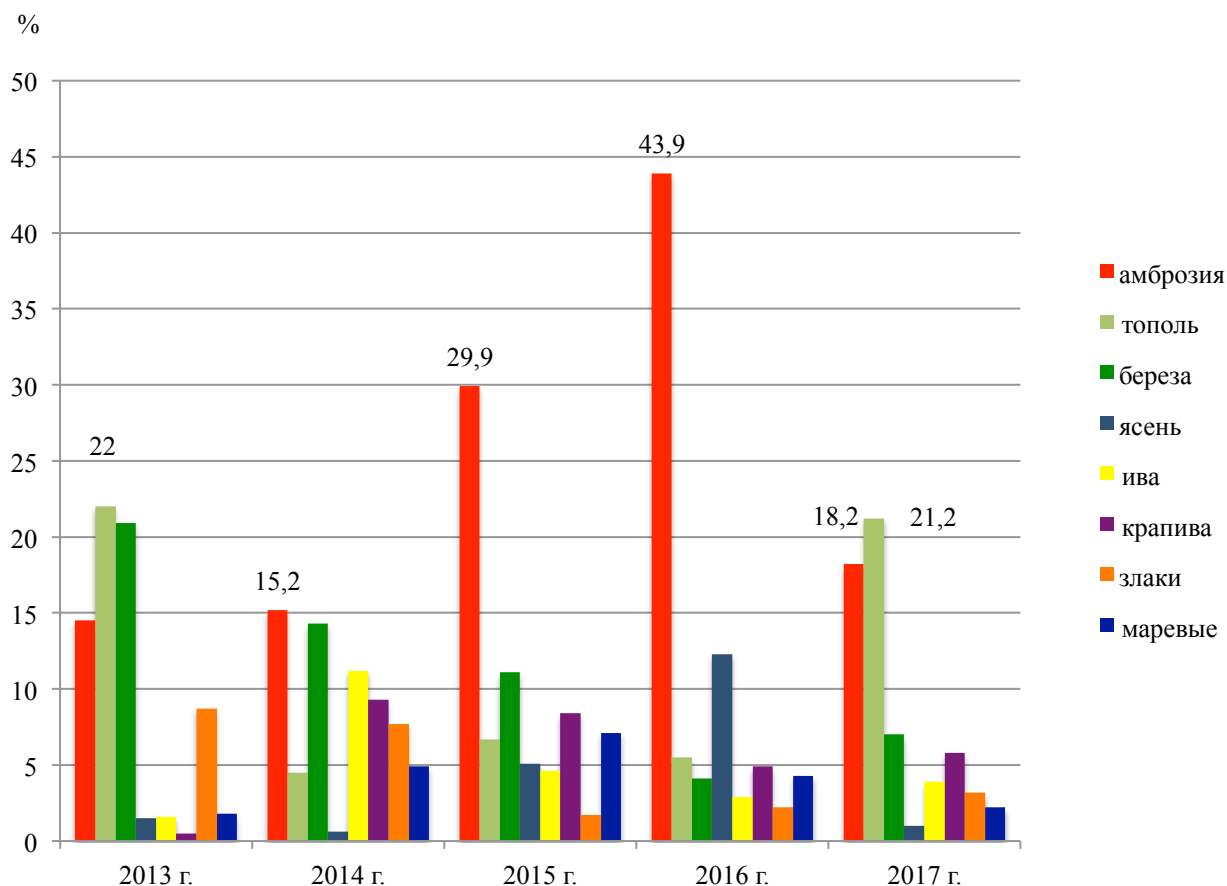


Рис. 3.3. Ежегодное распределение основных продуцентов пыльцы в г. Самаре за 2013-2017 гг. (%)

Изучена динамика изменений интенсивности содержания п.з. в атмосфере г. Самары. В выявленной сезонной картине выявлено три периода нарастания концентрации пыльцы: два основных и один промежуточный, среди которых абсолютного максимума достиг «весенний» (пыление деревьев, в первую очередь *Populus* и *Betula*). В конце июня – начале июля отмечено снижение уровня содержания п.з.. Третий период связан с поступлением в воздух пыльцы *Artemisia*, *Chenopodiaceae*, *Ambrosia*, *Cyclachaena* (3 декада июля – первая декада сентября), что отражено на рисунке 3.4.

Описанные выше особенности пыления растений характерны для многих регионов РФ, однако каждый период пыления отличается доминирующими таксонами и концентрацией пыльцы.

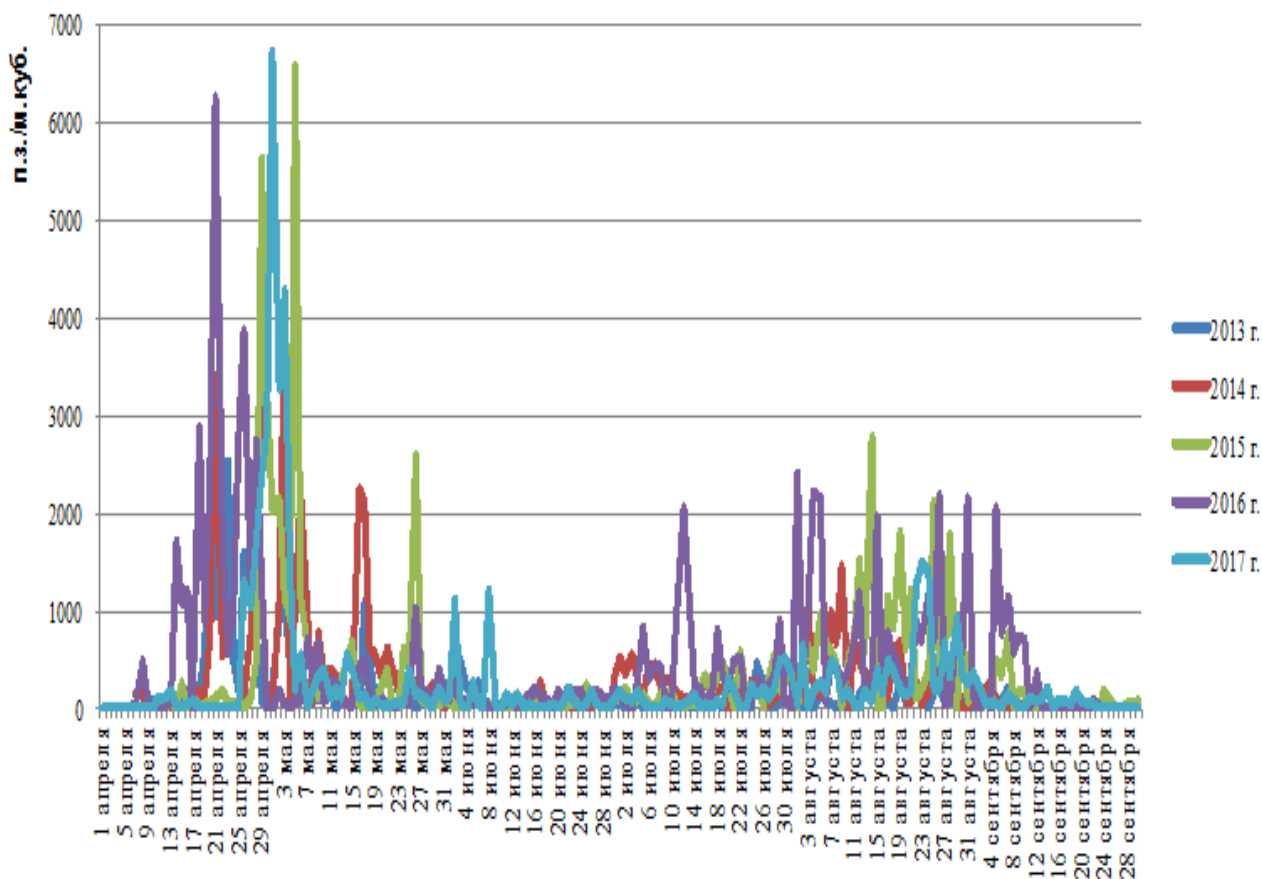


Рис. 3.4. Суммарное содержание пыльцевых зерен основных таксонов в г. Самаре в 2013-2017 гг.

Основными таксонами в весенний период палинации (первая декада апреля – первая декада мая) в 2013 г. была пыльца тополя – 41% и березы – 27%, в 2014 г. – ивы, клена и березы - 34%, 25% и 24%, за данный период, соответственно. В 2015 г. среди древесных таксонов доминировали п.з. березы (26%), а в 2016 г. – пыльца ясеня (31%) ($\chi^2=301,9$, $p=0,0001$). Основной вклад в весенний период 2017 г. внесли п.з. тополя (38%) и вяза (26%). Удельный вес п.з. березы в первую волну палинации в 2017 г. был минимальным (12%) за все время наблюдений, что показано на рисунке 3.5.

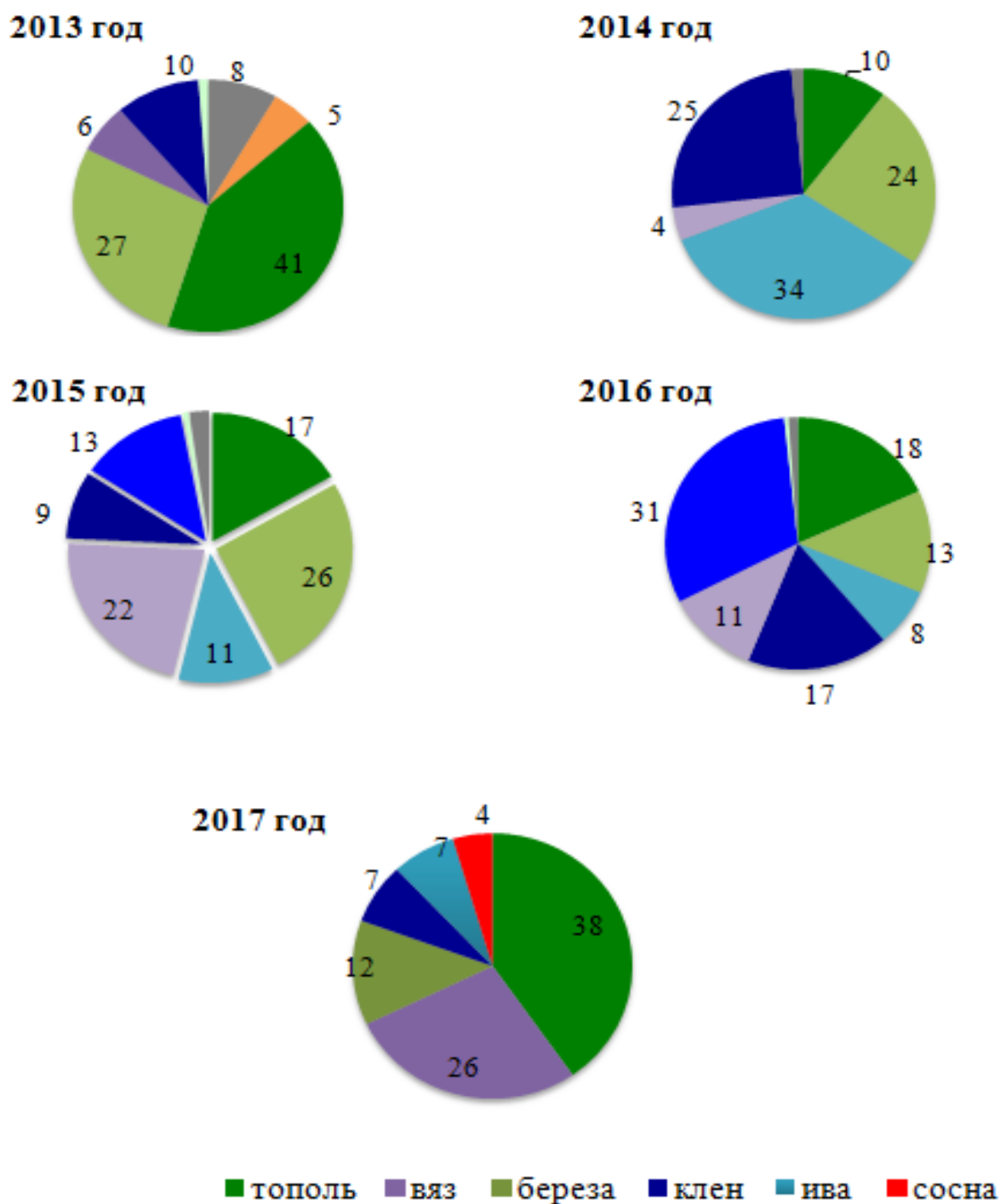


Рис. 3.5. Удельный вес основных таксонов в первую волну палинации в г. Самаре (2013-2017 гг.)

В летний период палинации (первая декада мая – третья декада июня) содержание п.з. составило 33-39% от суммарного количества пыльцы за весь сезон палинации. Доминировала пыльца сосны – 35-86%, злаков – 10-32%, березы – 3-22%, что показано на рисунке 3.6.

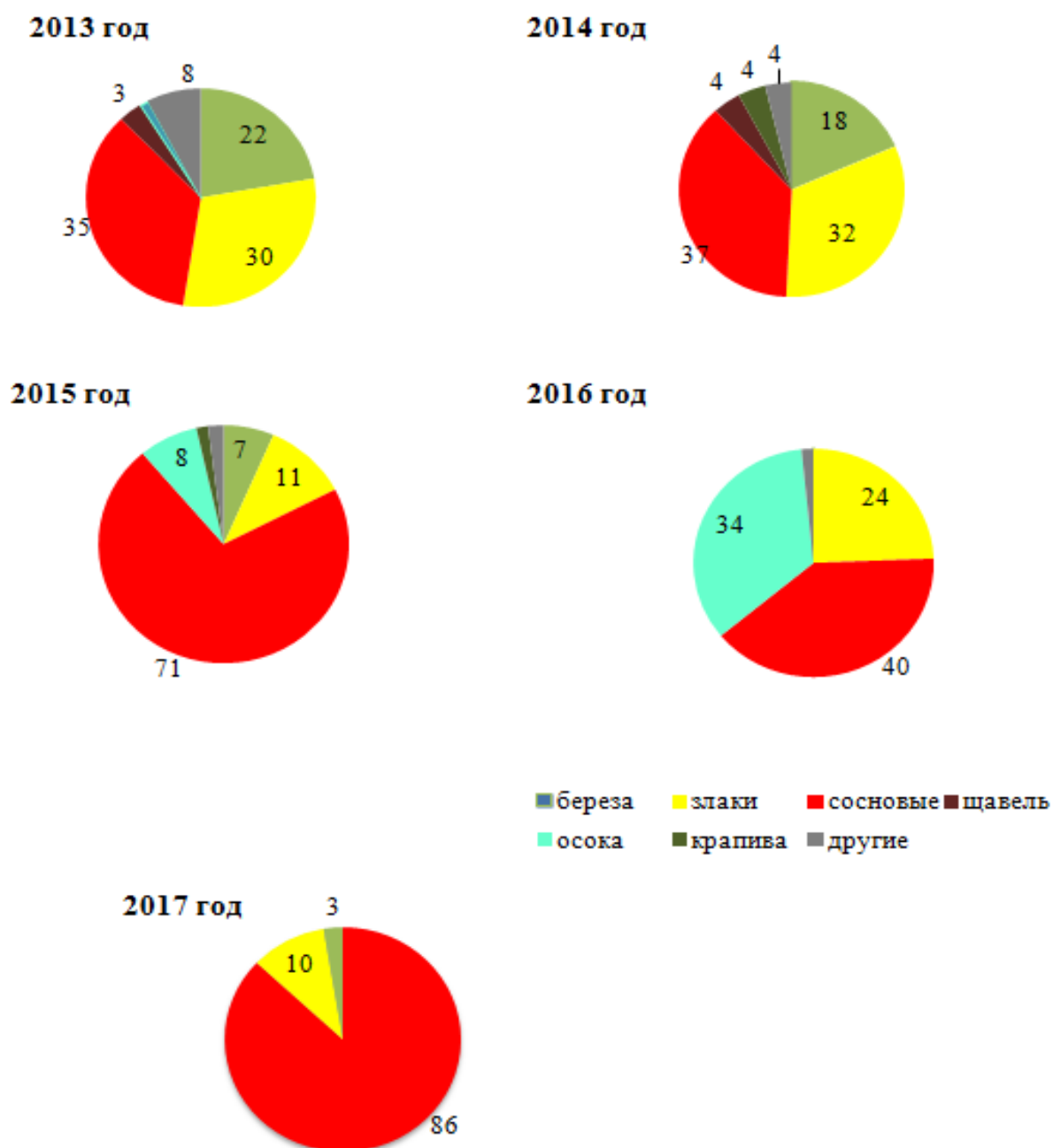


Рис. 3.6. Удельный вес основных таксонов второй волны палинации в г. Самаре (2013-2017 гг.)

Характерным для флоры региона является наличие раноцветущих видов злаков, которое начиналось в 2013 г. с 4 мая, в 2014 г. с 8 мая, в 2015 г. с 13 мая, в 2016 г. с 6 мая, а в 2017 г. в связи с холодной дождливой погодой – с 22 мая. Пыление злаков продолжалось в течение длительного периода – по август, с максимальной концентрацией в первой и третьей декаде мая (до 770 п.з./м³), что показано на рисунке 3.7.

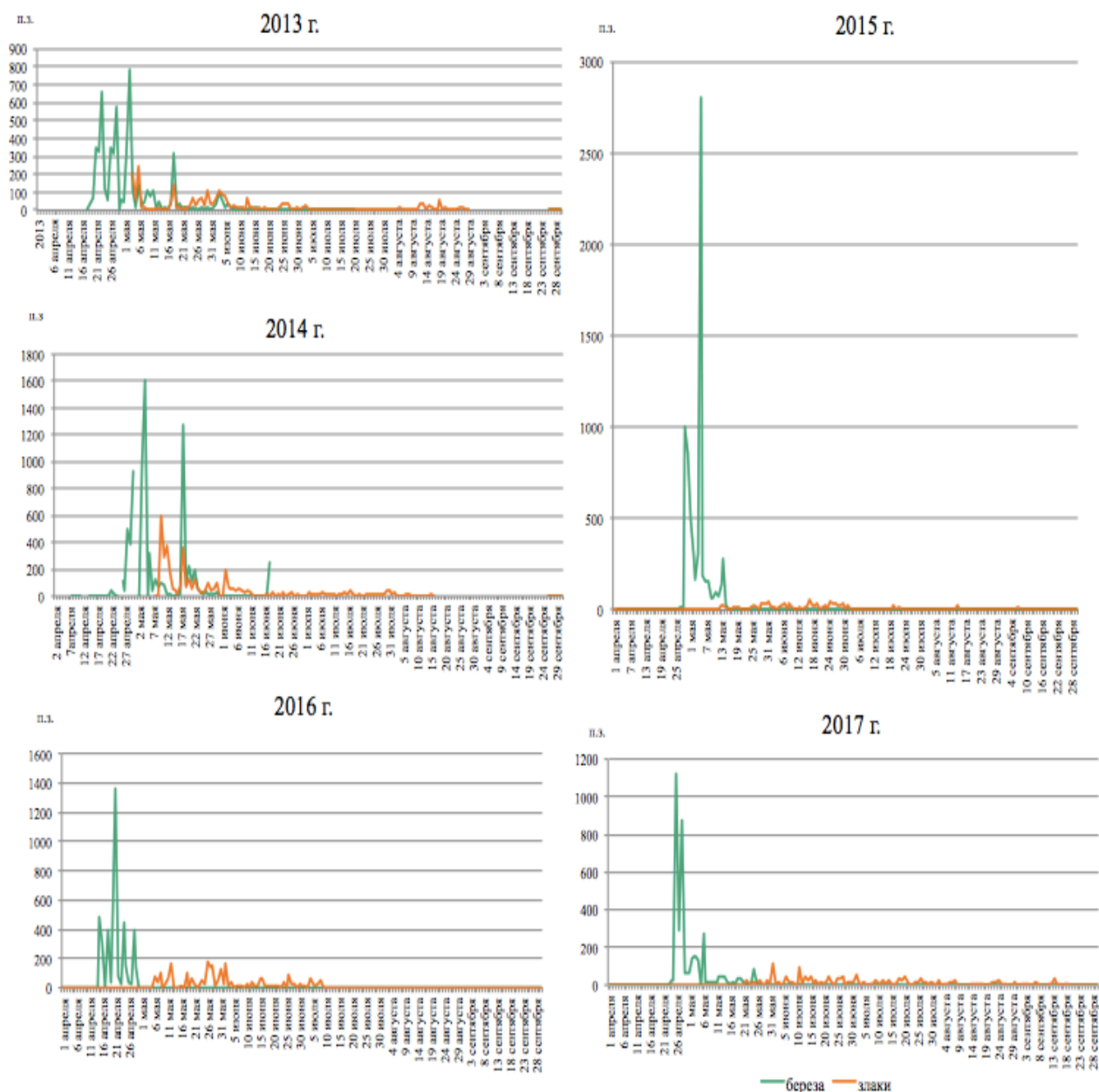


Рис. 3.7. Динамика пыления березы и злаков в г. Самаре (2013-2017 гг.)

Третий период пыления (первая декада июля – конец вегетационного периода) в основном был сформирован поступлением в воздух пылицы амброзии, полыни, крапивы, маревых. Суммарное содержание пылицы в этот период составило 22-37% от общей численности п.з. за весь сезон палинации. Доминировали пыльцевые зерна амброзии от 44% до 73% (2014 и 2016 гг., соответственно), полыни от 4% до 19% (2015 и 2017 гг., соответственно), крапивы от 5% до 24% (2013 и 2014 г., соответственно), маревых от 6% до 15% (2017 и 2014 гг., соответственно). Данные представлены на рисунке 3.8.

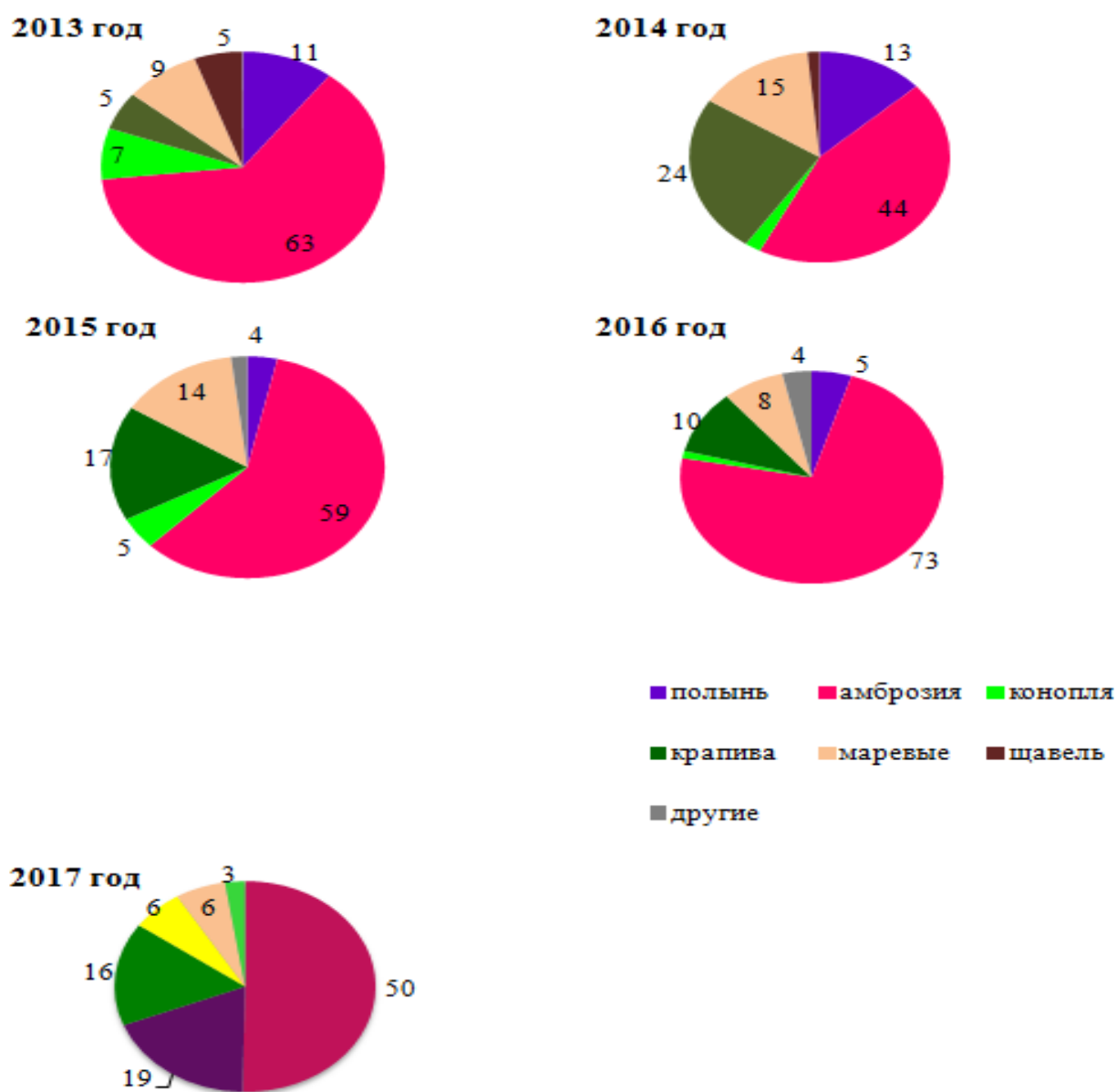


Рис. 3.8. Удельный вес основных таксонов третьей волны палинации в г. Самаре в 2013-2017 гг.

В 2015-2016 гг. отмечался значительный рост содержания п.з. амброзии в третий период пыления (59% и 73%, соответственно) ($\chi^2=1719,5$, $p=0,0001$). В 2016 г. был отмечен наиболее длительный период пыления амброзии – с 30 мая по 22 сентября. Содержание п.з. амброзии в 2017 г. было в 3,5 раза меньше, чем 2016 г., что связано с ее активным скашиванием в пределах городской территории. Для региона характерно доминирование амброзии над п.з. полыни. Соотношение п.з. полыни к амброзии в атмосфере г. Самары составило 1:7

(2013 г.), 1:3 (2014 г.), 1:17 (2015 г.), 1:18 (2016 г.), 1:2 (2017 г.), что показано на рисунке 3.9.

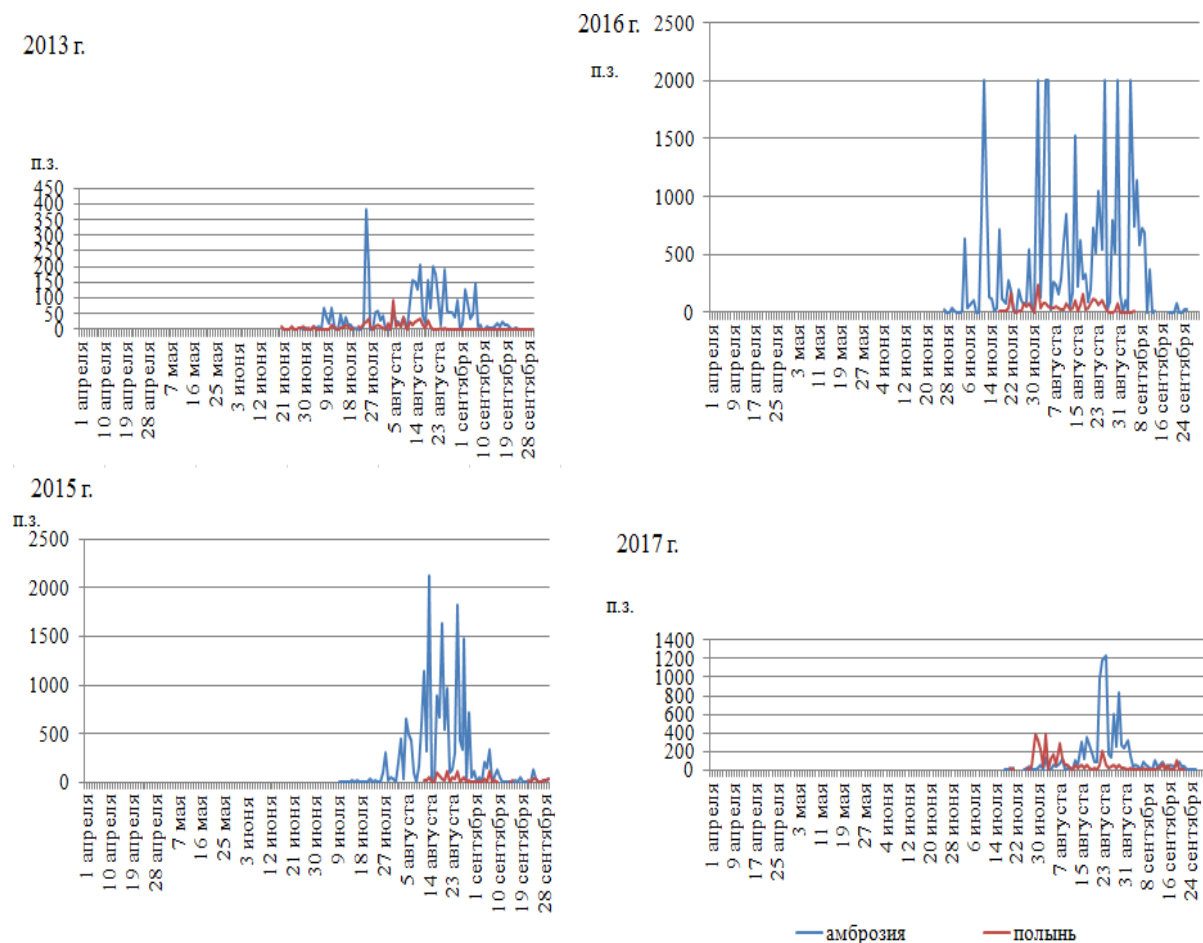


Рис. 3.9. Динамика пыления амброзии и полыни в г. Самаре

Для характеристики пыления отдельных таксонов используют показатель продолжительности основного периода пыления (ОПП) – промежуток времени, в течение которого содержание пыльцы в атмосфере составляет 95% от суммарного годового содержания данного таксона. Исходя из этого, нами были определены начальные даты первичного появления первых п.з. и основной период пыления. По нашим данным у всех древесных таксонов на протяжении всего периода наблюдения прослеживался четкий график пыления с резким началом и окончанием присутствия п.з. в воздухе. При этом даты старта и завершения палинации совпадали с ОПП. Напротив, травы имели во все года наблюдения размытый как начальный период с постепенным нарастанием числа п.з. в спектре, так и завершающий, продолжительностью до конца

сентября с длительной регистрацией минимального количества пыльцы ежедневно, что показано в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Даты начала и длительности ОПП в г. Самаре (2013-2017 гг.)

таксон	Дата начала ОПП					Длительность ОПП (дни)				
	2013	2014	2015	2016	2017	2013	2014	2015	2016	2017
тополь	19 апреля	18 апреля	21 апреля	8 апреля	11 апреля	18	11	18	19	19
береза	20 апреля	25 апреля	29 апреля	15 апреля	24 апреля	49	31	17	15	33
амброзия	8 июля	18 июля	22 июля	27 июня	18 июля	75	57	66	88	67
злаки	4 мая	9 мая	13 мая	6 мая	22 мая	108	85	94	64	116
сосновые	14 мая	16 мая	15 мая	8 мая	9 мая	32	15	23	29	45
клен	20 апреля	21 апреля	29 апреля	18 апреля	30 апреля	22	14	12	22	15
лещина	10 апреля	7 апреля	7 апреля	7 апреля	11 апреля	23	16	18	3	7
ольха	10 апреля	7 апреля	7 апреля	6 апреля	11 апреля	20	11	15	3	17
полынь	25 июня	30 июля	12 августа	20 июля	20 июля	56	27	50	43	62
ива	10 апреля	25 апреля	15 апреля	7 апреля	11 апреля	14	31	30	17	29
маревые	19 июня	9 июля	10 июля	15 июня	4 июля	98	66	63	84	77
крапива	24 июня	20 июня	24 июня	30 мая	1 июня	75	45	52	74	87
вяз	21 апреля	21 апреля	28 апреля	16 апреля	28 апреля	16	13	11	13	20
ясень	24 апреля	21 апреля	3 мая	21 апреля	4 мая	23	8	6	15	14
щавель	10 июня	6 июня	29 июня	2 июня	11 июня	75	42	27	19	5
осока	1 мая	-	10 мая	7 мая	8 мая	18	-	23	7	12
дуб	1 мая	20 апреля	2 мая	18 апреля	4 мая	17	1	7	9	13
конопля	27 июня	17 июля	14 июля	26 июня	17 июня	73	58	32	41	69

При анализе аэропалинологической ситуации в разных районах города было показано, что в Ленинском районе преобладали п.з. ивы в 2013 г. ($\chi^2=8,1$, $p=0,0173$), в 2014 г. ($\chi^2=2926,2$, $p=0,0001$); березы в 2013 г. ($\chi^2=91,2$, $p=0,0001$), 2014 г. ($\chi^2=459,9$, $p=0,0001$), 2015 г. ($\chi^2=3440,9$, $p=0,0001$); злаков в 2013 г. ($\chi^2=169,6$, $p=0,0001$), 2014 г. ($\chi^2=343,1$, $p=0,0001$), 2015 г. ($\chi^2=262,1$, $p=0,0001$);

крапивы в 2013 г. ($\chi^2=38,5$, $p=0,0001$), 2014 г. ($\chi^2=610,0$, $p=0,0001$), 2015 г. ($\chi^2=2015,8$, $p=0,0001$); в Советском – п.з. амброзии в 2013 г. ($\chi^2=1731,3$, $p=0,0001$), 2014 г. ($\chi^2=6949,0$, $p=0,0001$), 2015 г. ($\chi^2=8119,0$, $p=0,0001$), 2016 г. ($\chi^2=11367,6$, $p=0,0001$); полыни в 2013 г. ($\chi^2=233,3$, $p=0,0001$), 2014 г. ($\chi^2=30,8$, $p=0,0001$), 2015 г. ($\chi^2=140,9$, $p=0,0001$), что отражено на рисунке 3.10.

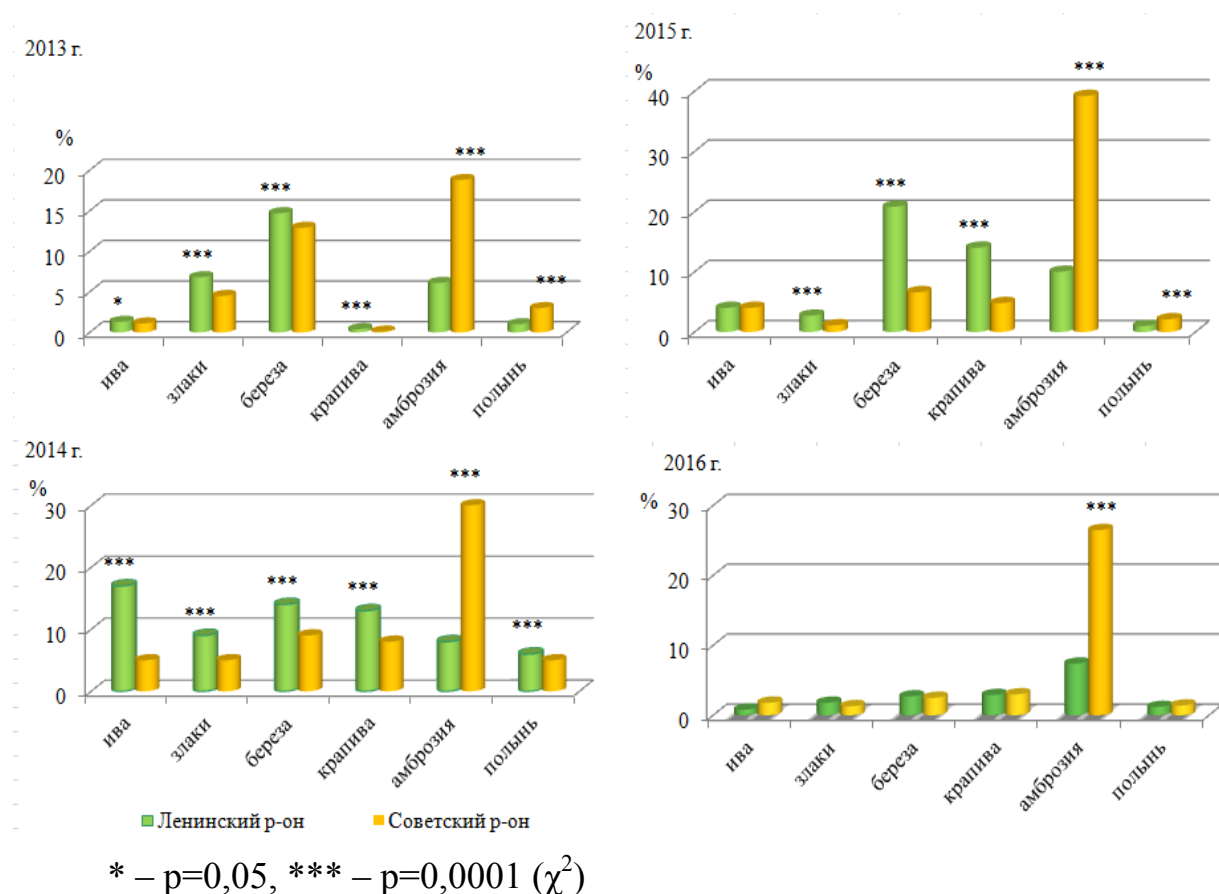


Рис. 3.10. Частота встречаемости основных таксонов пыльцы в разных районах г. Самары (2013-2016 гг.)

Таким образом, в результате проведенного исследования изучены условия развития поллиноза в г. Самаре, определены доминантные таксоны пыльцевого спектра, играющие ведущую роль в развитии заболевания у населения региона.

3.2. Календарь пыления для г. Самары (2013-2017 гг.)

На основании ежедневных наблюдений был составлен календарь

содержания пыльцы в воздухе. Концентрация содержащейся в воздухе пыльцы показана цветом в зависимости от степени выраженности, причем для не древесных и древесных растений классы концентрации различны.

Концентрация пыльцы (пыльцевые зерна в 1 м³) для древесных растений: незначительная – от 1 до 100, умеренная – от 101 до 1000, высокая – более 1000 пыльцевых зерен в 1 м³. Концентрация пыльцы для не древесных растений: незначительная – от 1 до 30, умеренная – от 31 до 100, высокая – более 100 пыльцевых зерен в 1 м³. Такие календари имеют практическое значение, т.к. с их помощью врач аллерголог-иммунолог может связать приступы обострения поллиноза с цветением определенных растений и ограничить число диагностических проб с различными аллергенами.

Проведенный анализ показал, что пыльца 18 семейств доминирует в аэропалинологическом спектре, обладает аллергенной активностью и способна стать причиной развития поллиноза – тополя, березы, сосновых, клена, лещины, ольхи, ивы, вяза, ясеня, дуба, амброзии, злаковых, полыни, крапивы, маревых, щавеля, осоки, конопли, что показано на рисунке 3.11.

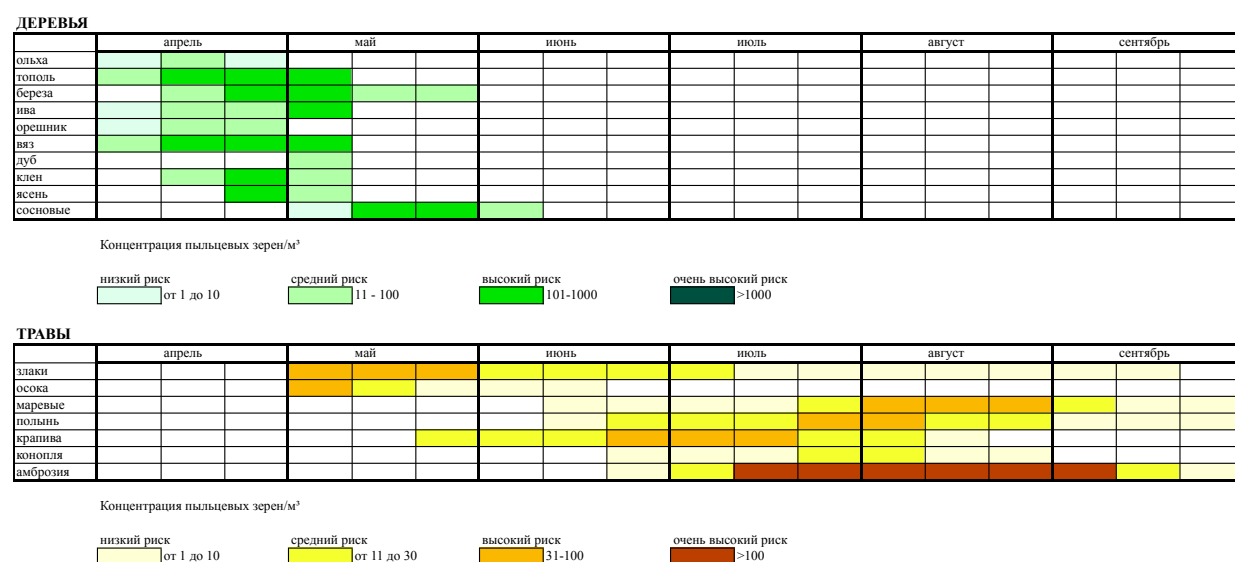


Рис. 3.11. Календарь пыления для г. Самары за 2013-2017 гг.

При составлении календаря пыления сведения о количественном

содержании пыльцы усредняли за декаду. Как видно из календаря, пыление деревьев начинается уже с первой декады апреля, когда в воздухе появляются пыльцевые зерна ольхи, тополя, ивы, орешника, вяза. С третьей декады апреля по первую декаду мая наблюдался умеренный уровень содержания п.з. деревьев: тополя (260 п.з./м³), березы (218 п.з./м³), ивы (203 п.з./м³), вяза (303 п.з./м³), клена (316 п.з./м³), ясеня (332 п.з./м³).

С первой декады мая по третью декаду июня в воздухе города в высоких концентрациях в основном регистрируется пыльца сосны – 118 п.з./м³, осоки (47 п.з./м³), а с третьей декады июня по вторую декаду июля – крапивы (97 п.з./м³). Обращает на себя внимание раннее пыление злаков, которое регистрируется в высоких количествах с первой по третью декады мая (47 п.з./м³), а затем продолжается в умеренных количествах (17 п.з./м³) по первую декаду июля. С третьей декады июня появляются пыльцевые зерна полыни в умеренных количествах (20 п.з./м³). Первые п.з. амброзии регистрируются в умеренных концентрациях в первой декаде июля (25 п.з./м³), а со второй декады июля по первую декаду сентября отмечаются в воздухе в очень высоком количестве (420 п.з./м³) и до конца вегетационного периода амброзия является главным продуцентом пыльцы.

Таким образом, результаты аэропалинологических исследований показали, что причиной развития поллиноза в г. Самаре чаще всего является пыльца амброзии, тополя, березы, полыни, злаков, маревых. Аллергены перечисленных видов растений в первую очередь должны применяться для диагностики и проведения АСИТ поллиноза на территории г. Самары.

3.3. Этиологическая структура поллиноза

Аллергологическое обследование проведено среди 199 детей (средний возраст 9±3,8 года) и 211 взрослых (средний возраст 30±9,8 лет), методом прик-теста с применением диагностических аллергенов (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь).

Наибольшее число больных имеют сенсibilизацию к сорным травам – 80,2%. Частота результатов положительных кожных проб к пыльце луговых трав и деревьев не различалась – 62,7% и 57,3%, соответственно ($\chi^2=2,5$, $p=0,2924$). Данные по частоте встречаемости сенсibilизации среди детей и взрослых не различались, что показано в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Результаты скарификационных кожных проб у больных поллинозом (%)				
Группа аллергенов	Всего	Возрастные группы		Уровень значимости различий $p(\chi^2)$
	n=410	Дети 3-18 лет n=199	Взрослые 19-69 лет n=211	
Пыльца деревьев	57,3	61,8	53,1	0,2030
Пыльца луговых трав	62,7	59,8	65,4	0,5029
Пыльца сорных трав	80,2	76,4	83,9	0,1622

Результаты проведения кожного тестирования по отдельным аллергенам представлены на рисунке 3.12.

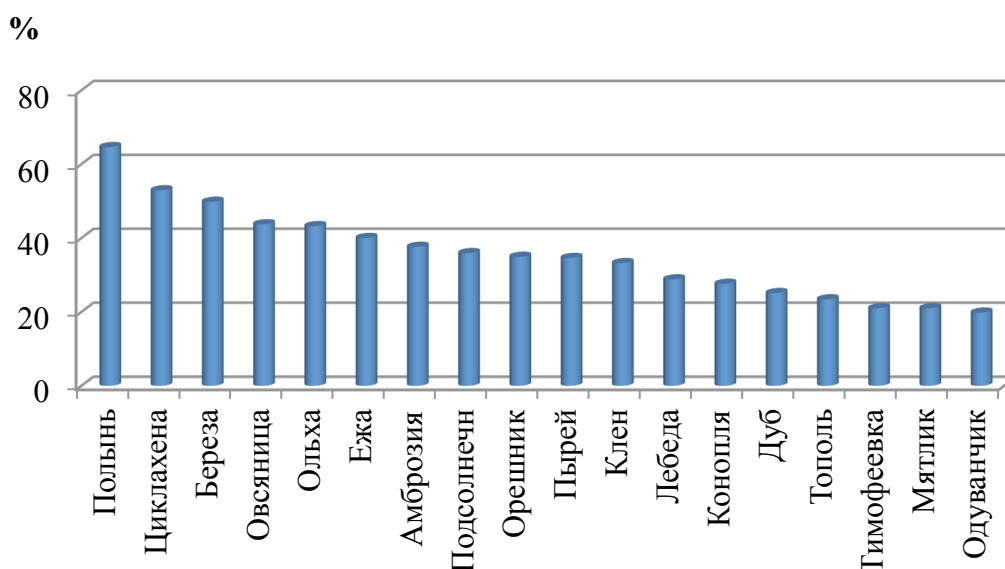
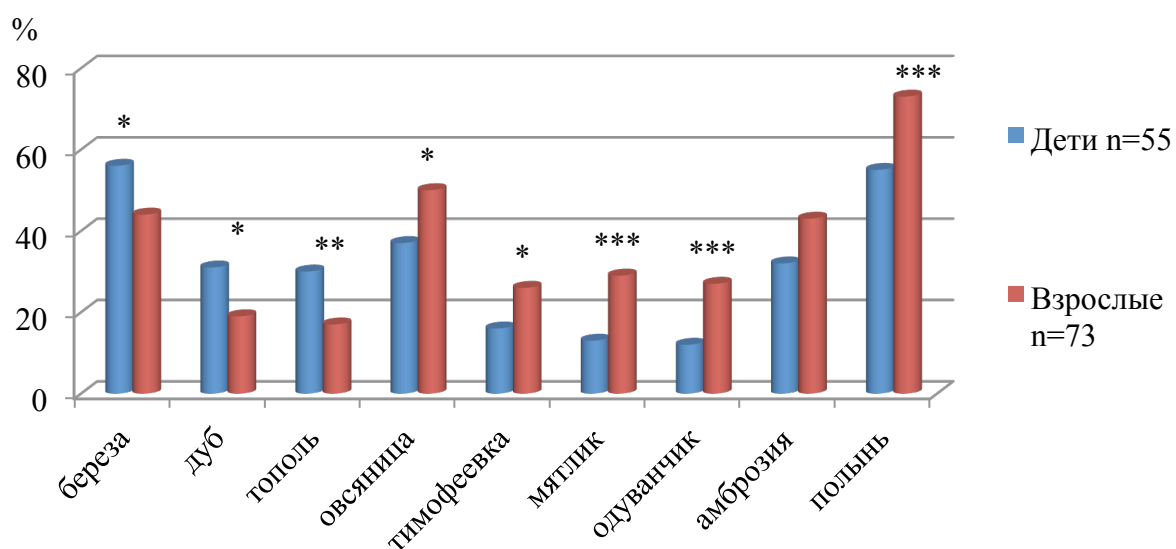


Рис. 3.12. Частота выявления положительных кожных проб у больных
ПОЛЛИНОЗОМ

Как видно из рисунка, наибольшее число больных имеет повышенную чувствительность к аллергенам пыльцы полыни (64,6%), циклахены (52,9%), березы (49,8%). По данным кожных проб сенсibilизация к пыльце амброзии встречается в 1,7 раза реже, чем к пыльце полыни – 37,6% и 64,6%, соответственно ($\chi^2=70,7$, $p=0,0001$). Сравнительная характеристика частоты положительных кожных проб у детей и взрослых представлена в таблице 3.5.

Отмечена неодинаковая частота сенсibilизации к пыльце разных таксонов растений среди детей и взрослых. Сенсibilизация к пыльце березы, дуба, тополя чаще наблюдалась среди детей. Положительные результаты кожного тестирования с аллергенами овсяницы, тимopheевки, одуванчика, полыни чаще регистрировались среди взрослых пациентов, что показано на рисунке 3.13.



Примечание. При сравнении детей и взрослых
 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (χ^2)

Рис. 3.13. Сравнительная характеристика частоты сенсibilизации у детей и взрослых

Сильные и гиперергические реакции кожных проб (3+ и 4+) зарегистрированы у 56,2% обследованных, слабые и умеренные реакции (2+) отмечены у 43,8% больных ($\chi^2=11,2$, $p=0,0037$).

Таблица 3.5

Частота положительных кожных проб к отдельным аллергенам
у детей и взрослых

Аллергены	Все	Возрастные группы		Уровень значимости различий $p(\chi^2)$
	n=410	Дети 3-18 лет n=199	Взрослые 19-69 лет n=211	
Древесные растения				
Ольха	43,2%	47,7%	38,9%	0,1931
Береза	49,8%	56,3%	43,6%	0,0371
Клен	33,2%	38,2%	28,4%	0,1110
Дуб	25,1%	31,2%	19,4%	0,0237
Орешник	34,9%	40,7%	29,4%	0,0556
Тополь	23,4%	30,2%	17,1%	0,0075
Луговые травы				
Ежа	40,0%	42,2%	37,9%	0,6745
Овсяница	43,7%	37,2%	49,8%	0,0371
Тимофеевка	21,0%	15,6%	26,1%	0,0334
Пырей	34,6%	39,2%	30,3%	0,1691
Мятлик	21,0%	12,6%	28,9%	0,0003
Сорные травы				
Полынь	64,6%	55,3%	73,5%	0,0006
Амброзия	37,6%	32,2%	42,7%	0,0903
Лебеда	28,8%	24,6%	32,7%	0,1959
Подсолнечник	35,9%	31,2%	40,3%	0,1564
Конопля	27,6%	27,1%	28,0%	0,9826
Циклахена	52,9%	49,2%	56,4%	0,3495
Одуванчик	19,8%	11,6%	27,5%	0,0003

Высокая и очень высокая степень гиперчувствительности наиболее часто наблюдалась у больных с полисенсibilизацией – у 83,5% детей и 90,4% взрослых ($\chi^2=4,6$, $p=0,1007$).

Гиперергическая реакция при постановке кожных проб с аллергеном полыни (30,5%) отмечалась чаще, чем с аллергеном березы (14,4%) ($\chi^2=12,9$, $p=0,0016$). Частота резко положительных КП ($\geq 3+$) с аллергеном амброзии полыннолистной составила 2%, с аллергеном полыни – 66% ($\chi^2=45,6$, $p=0,0001$).

У большинства больных отмечена поливалентная сенсibilизация к различным группам пылевых аллергенов – 77,6% пациентов, моносенсibilизация регистрировалась у 22,4% обследованных, что показано на рисунке 3.14.

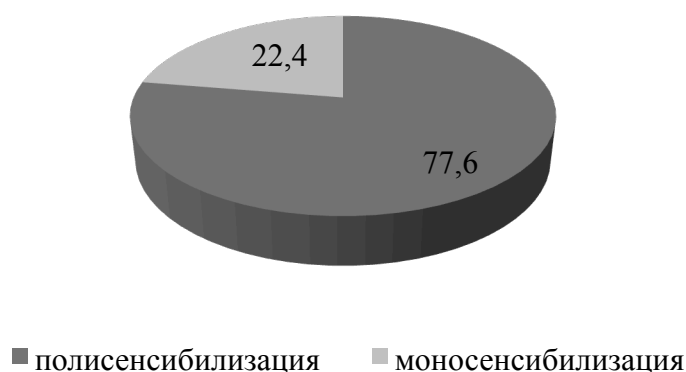


Рис. 3.14. Удельный вес моносенсibilизации и полисенсibilизации у больных поллинозом (%)

Таким образом, в этиологическом спектре преобладает сенсibilизация к сорным травам (80,2%). По данным кожного тестирования, наиболее распространенными пылевыми аллергенами являются полынь (64,6%), циклахена (52,9%) и береза (49,8%). Преобладают гиперергические реакции (56,2%), частота которых выше у больных с сенсibilизацией к пыльце полыни, чем к березе. По количеству этиологически-значимых факторов превалируют варианты полисенсibilизации (77,6%) к различным видам пылевых

аллергенов.

3.4. Клиническая характеристика больных поллинозом

Клинико-функциональное обследование проведено 275 больным с поллинозом, из которых 93 пациента – дети в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст $10 \pm 3,2$ года) и 182 взрослых пациента (средний возраст $31 \pm 9,6$ лет). Данные о распределении больных по полу и возрасту представлены на рисунке 3.15.

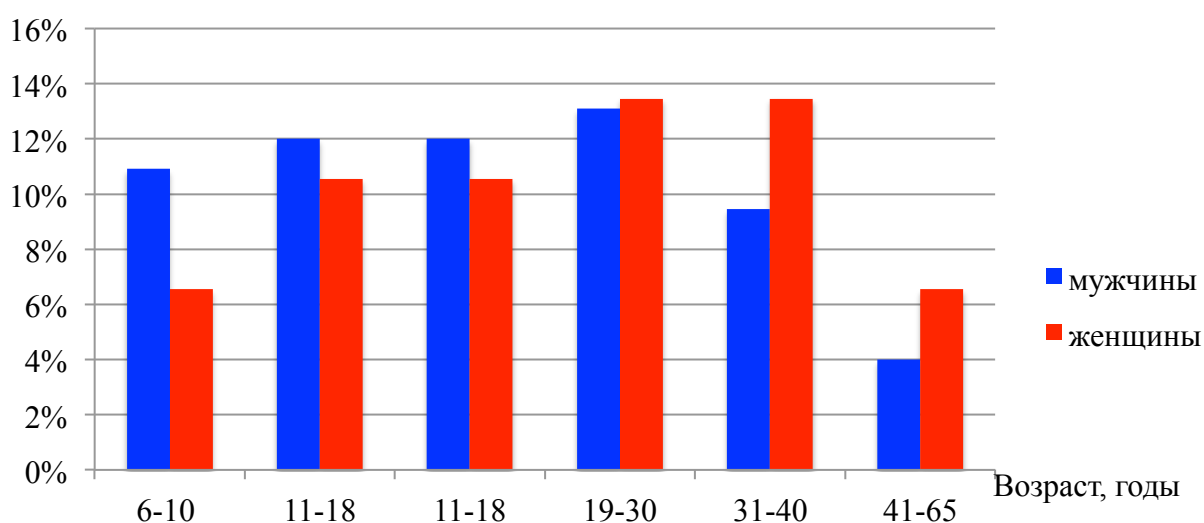


Рис. 3.15. Распределение пациентов по полу и возрасту

Все пациенты на первом приеме заполняли анкету обследования больного с поллинозом. По заполнению пациентами форм с баллами (от 0 до 3, от отсутствия симптомов до выраженных постоянных проявлений) подсчитывалось их общее количество. Клиническая диагностика осуществлялась в соответствии с международными рекомендациями. По заполнению пациентами форм с баллами (от 0 до 3, от отсутствия симптомов до выраженных постоянных проявлений) подсчитывалось их общее количество. Среднее количество баллов в общей группе составило $11 \pm 3,9$ (при максимуме в

27 баллов). Общее количество баллов более 18 зафиксировано у 8,0% пациентов.

Дополнительно оценивалась частота (встречаемость) симптомов, которая в среднем составила $6 \pm 1,8$ (из 9 параметров). Частота 8-9 симптомов отмечалась в 18,9% случаев. Суммарные симптомы АР с количеством баллов свыше 6 фиксировалась у 200 пациентов (72,7%), в 65,6% у детей и 76,4% взрослых, соответственно ($\chi^2=3,6$, $p=0,1647$). Различные кожные проявления с постоянной, тяжелой симптоматикой (3 балла) составили 11,8% у детей и 3,3% у взрослых ($\chi^2=7,7$, $p=0,0210$). Клиническая картина проявлений поллиноза характеризовалась разной локализацией и вариантами сочетания различных нозологий, что отражено в таблице 3.6.

Наиболее частыми клиническими проявлениями пыльцевой аллергии являются аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, кожные проявления (атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек). Изолированные формы ринита диагностированы с небольшой частотой у 6 детей (6,5%) и 24 взрослых (13,2%) ($\chi^2=2,9$, $p=0,2378$). В нозологических вариантах преобладают сочетанные клинические формы поллиноза с вовлечением в патологический процесс нескольких органов-мишеней.

Наиболее часто наблюдается сочетание ринита и конъюнктивита – у 146 пациентов (53,1%), ринита и конъюнктивита и бронхиальной астмы – у 55 пациентов (20,0%). Симптомы кожных проявлений в различных сочетаниях с другими нозологиями более часто встречались у детей, чем у взрослых – в 29,0% и 3,8%, соответственно ($\chi^2=36,0$, $p=0,0001$). Симптомы аллергического конъюнктивита и заложенность носа регистрировались у большого числа пациентов общей группы с одинаковой частотой – 83,3% и 80,7%, соответственно ($\chi^2=0,6$, $p=0,7395$). Проявления бронхиальной астмы (БА) в сочетании с другими нозологиями были у 36,6% детей и 23,6% взрослых ($\chi^2=5,1$, $p=0,0778$).

Таблица 3.6

Клинические варианты протекания поллиноза у пациентов г. Самары

№	Клинические проявления поллиноза	Число пациентов	
		Абсолютное количество (n)	%
1	Ринит + конъюнктивит	146	53,1
2	Ринит + конъюнктивит + бронхиальная астма	55	20,0
3	Ринит	30	10,9
4	Ринит + конъюнктивит + кожные проявления (атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек)	18	6,5
5	Ринит + конъюнктивит + бронхиальная астма + кожные проявления (атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек)	10	3,6
6	Ринит + бронхиальная астма	10	3,6
7	Ринит + кожные проявления (атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек)	4	1,5
8	Ринит + бронхиальная астма + кожные проявления (атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек)	2	0,7
	Итого:	275	100,0

Анализ течения заболевания показал, что наибольшее число обращений по поводу обострения поллиноза в г. Самаре приходится на июль-сентябрь – 59%. В апреле частота обострений поллиноза составила 16%, в мае – 15%, в июне – 10% от числа всех обращений за период палинации.

Таким образом, в клинике поллиноза наблюдается 3 периода обострения, соответственно трем пикам концентрации пыльцы в воздухе. Наибольшая частота обострений заболевания приходится на летне-осенний период, связанный с пылением сорных трав. Превалирующей клинической формой поллиноза в г. Самаре является риноконъюнктивальный синдром, который

регистрируется у 83,3% больных, бронхиальная астма встречается у 27,9% всех пациентов, различные кожные проявления – в 12,4% случаев.

3.5. Оценка эффективности АСИТ аллергеном из пыльцы полыни в г. Самаре

Специфическая иммунотерапия была проведена 133 пациентам в возрасте от 3 до 55 лет, из них детей было 59 человек (средний возраст $10 \pm 3,9$ года), взрослых – 74 пациента (средний возраст $34 \pm 8,8$ лет). У всех пациентов, включенных в исследование, пыльцевая аллергия проявлялась сезонным аллергическим ринитом, у 26% больных отмечались симптомы БА.

АСИТ проводили пероральными аллергенами «Осенняя смесь пыльцевая» («Севафарма», Чехия), предсезонным методом. Средняя курсовая доза вводимого аллергена составила 80172 PNU. Проведено 2 курса АСИТ. Первый курс завершили 133 пациента, второй – 95 пациентов.

После первого курса АСИТ отличные и хорошие результаты получены у 46/133 (34,6%) пациентов, удовлетворительные – у 72/133 (54,1%) детей и взрослых (рис. 3.16).

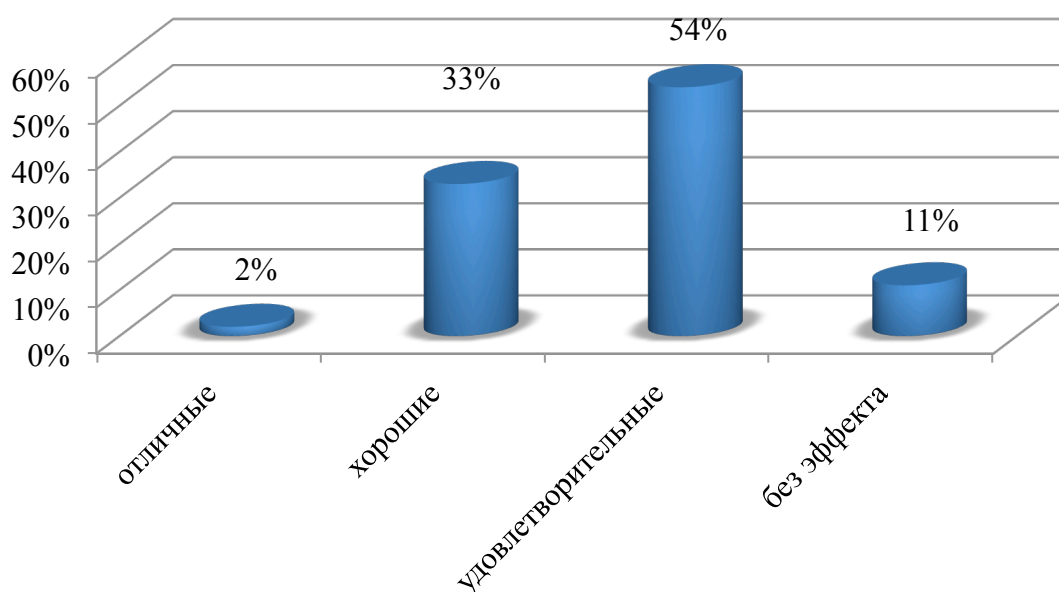


Рис. 3.16. Результаты эффективности первого курса АСИТ у больных поллинозом

В целом по группе отмечено уменьшение частоты и интенсивности симптомов по сравнению с началом лечения с 13(10; 16) до 8 (8; 11) баллов ($W=12885,5$, $p=0,0001$), потребности в применении лекарственных средств с 3 (3; 5) до 2 (1; 3) баллов ($W=13411,0$, $p=0,0001$). У 15/133 (11,3%) пациентов после 1 курса АСИТ состояние осталось без значимого эффекта. Данные представлены на рисунке 3.17.

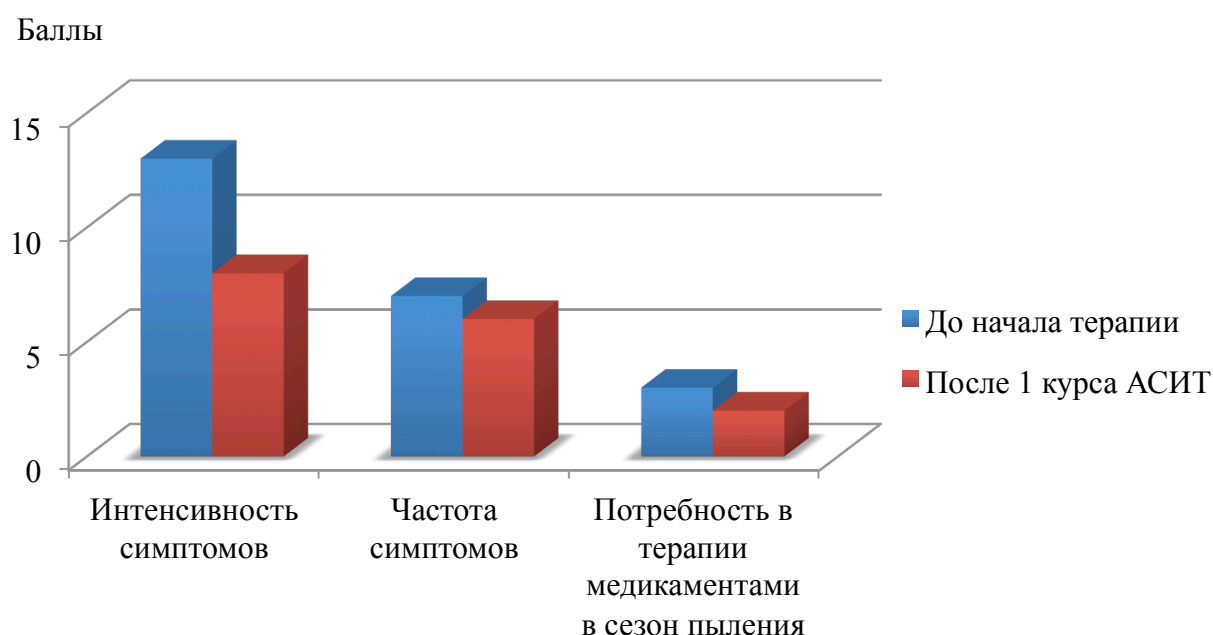


Рис. 3.17. Оценка клинических проявлений поллиноза после 1 курса АСИТ

После 2 курса АСИТ отличные и хорошие результаты получены у 41/95 (43,1%) пациентов, удовлетворительные – у 45/95 (47,4%) больных (рис. 3.18).

Интенсивность симптомов в сезон пыления по сравнению с первым курсом иммунотерапии уменьшилась до 7 (5; 10) баллов ($W=8099,5$, $p=0,0100$), потребность в лекарственных препаратах не изменилась и составила 2 (1; 3) балла ($W=8417,0$, $p=0,0738$), соответственно. Терапия была неэффективной у 9/95 (9,5%) больных, что показано на рисунке 3.19.

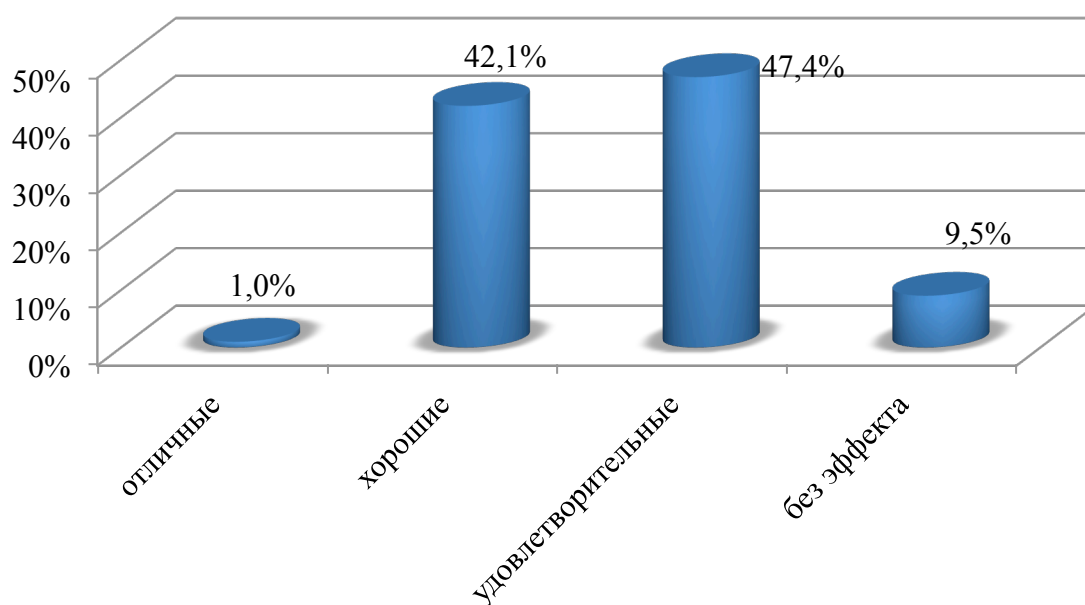


Рис. 3.18. Результаты эффективности второго курса АСИТ у больных
ПОЛЛИНОЗОМ

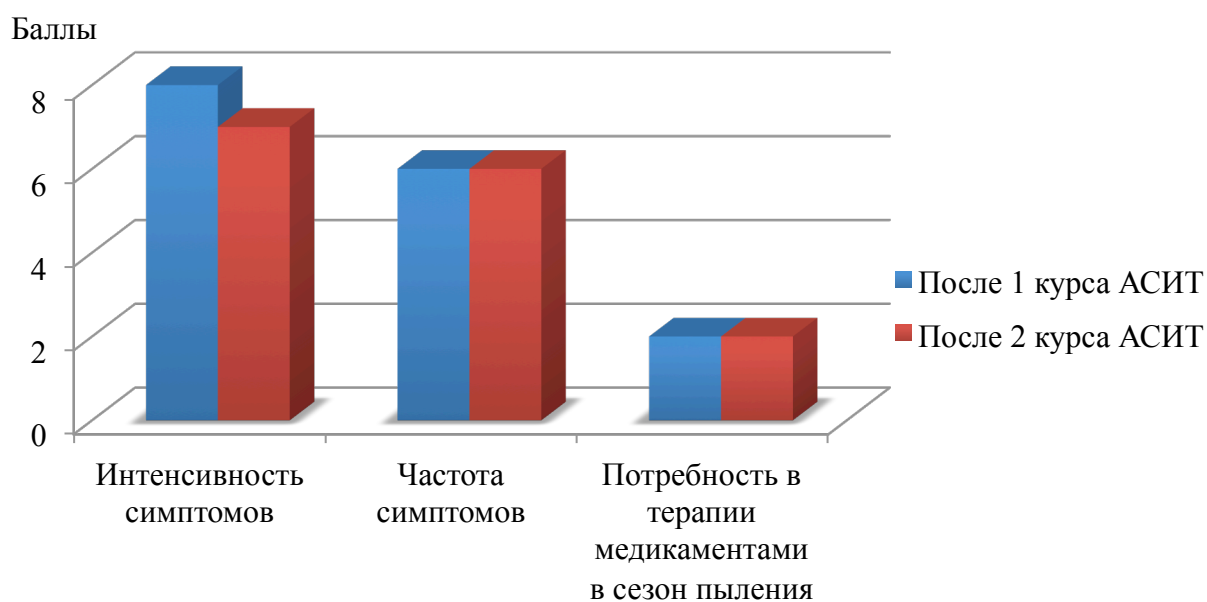


Рис. 3.19. Оценка клинических проявлений поллиноза после 2 курса АСИТ

Таким образом, в результате 2-х курсов АСИТ аллергеном полыни («Осенняя смесь трав») в г. Самаре получены отличные и хорошие результаты

лечения у 43,1% больных, удовлетворительные – у 47,4%, неудовлетворительные – у 9,5% пациентов. В целом, аллерген-специфическая иммунотерапия показала низкую эффективность.

3.6. Компонентная аллергодиагностика sIgE профиля больных поллинозом

Компонентная аллергодиагностика с использованием ImmunoCap ISAC проводилась 50 пациентам с поллинозом и доказанной сенсibilизацией к пыльце полыни для определения особенности sIgE профиля, из которых 26 пациентов после проведенных 2-х курсов аллерген-специфической иммунотерапии (17 пациентов – с удовлетворительными результатами и 9 пациентов – с неудовлетворительными). Для пациентов с низкой эффективностью проведенной АСИТ компонентная аллергодиагностика кроме определения особенности sIgE профиля проводилась с целью установления причин недостаточной результативности иммунотерапии.

В сыворотке крови данных пациентов проведено определение специфических IgE-АТ к аллергокомпонентам амброзии и полыни: амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*) – nAmb a 1, полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*) – nArt v 1, nArt v 3, и определение sIgE-АТ к нативному аллергенному экстракту амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*) – Amb.trifida.

По результатам установлено наличие сенсibilизации к аллергокомпоненту nArt v 1 у 74% пациентов (37/50), аллергокомпоненту полыни nArt v 3 – у 14% (7/50), аллергокомпоненту амброзии полыннолистной nAmb a 1 – у 34% (17/50), нативному аллергенному экстракту Amb.trifida – у 78% пациентов (39/50). Изолированная сенсibilизация к аллергокомпоненту nArt v 1 составила 6%.

Частота выявления sIgE-АТ к аллергокомпоненту nArt v 1 и нативному аллергенному экстракту Amb.trifida не различалась и составила 78% ($\chi^2=0,1$, $p=0,9292$), что в 2,3 раза выше, по сравнению с частотой определения sIgE-АТ к

аллергокомпоненту nAmb a 1 – 78% и 34%, соответственно ($\chi^2=19,6$, $p=0,0001$), что показано на рисунке 3.20.

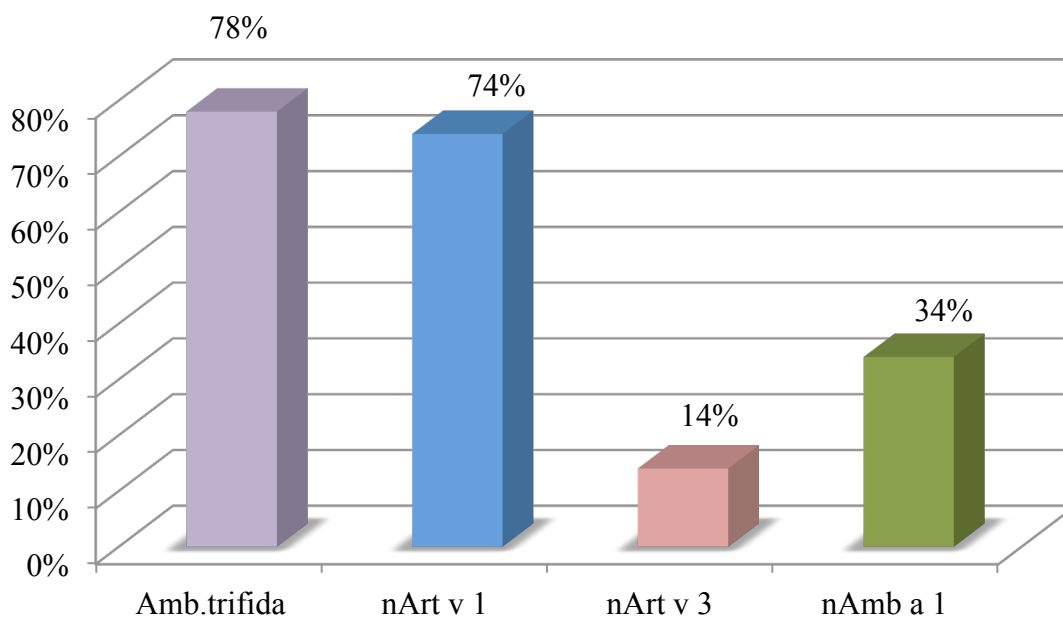


Рис. 3.20. Частота выявления sIgE-АТ у 50 больных с сенсibilизацией к пыльце полыни в г. Самаре

У пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни выявлено преобладание высокой аллергореактивности в отношении аллергокомпонентов nArt v 1 и nArt v 3, которая диагностировалась в 2,6 раза чаще, чем средняя степень сенсibilизации – 72% и 28%, соответственно ($\chi^2=13,8$, $p=0,0006$).

У пациентов с сенсibilизацией к пыльце амброзии частота выявления высокой и средней степени аллергореактивности sIgE к аллергокомпоненту nAmb a 1 и нативному аллергенному экстракту Amb.trifida не различалась – 65-64% и 35-36%, соответственно ($\chi^2=2,9$, $p=0,2299$), что показано в таблице 3.7.

У 42% (21/50) больных с сенсibilизацией к пыльце полыни (nArt v 1) определялись только sIgE-АТ к нативному аллергенному экстракту Amb.trifida, без выявления sIgE-АТ к аллергокомпоненту nAmb a 1, что отражено на рисунке 3.21.

Таблица 3.7

Классы аллергореактивности у пациентов с сенсibilизацией к разным
аллергенам

sIgE	$\leq 2+$	$\geq 3+$	χ^2	p
nArt v 1, nArt v 3	28% (11/39)	72% (28/39)	14,8	0,0006
nAmb a 1	35% (6/17)	65% (11/17)	2,9	0,2298
Amb.trifida	36% (14/39)	64% (25/39)	2,9	0,2298

Корреляционная связь между эффективностью АСИТ и уровнем sIgE-АТ к аллергокомпоненту nArt v 1 установлена не была ($r_s=0,02$, $p=0,5590$). Корреляция между определением sIgE-АТ к нативному аллергенному экстракту Amb.trifida и эффективностью АСИТ также не выявлена ($r_s=0,03$, $p=0,5622$).

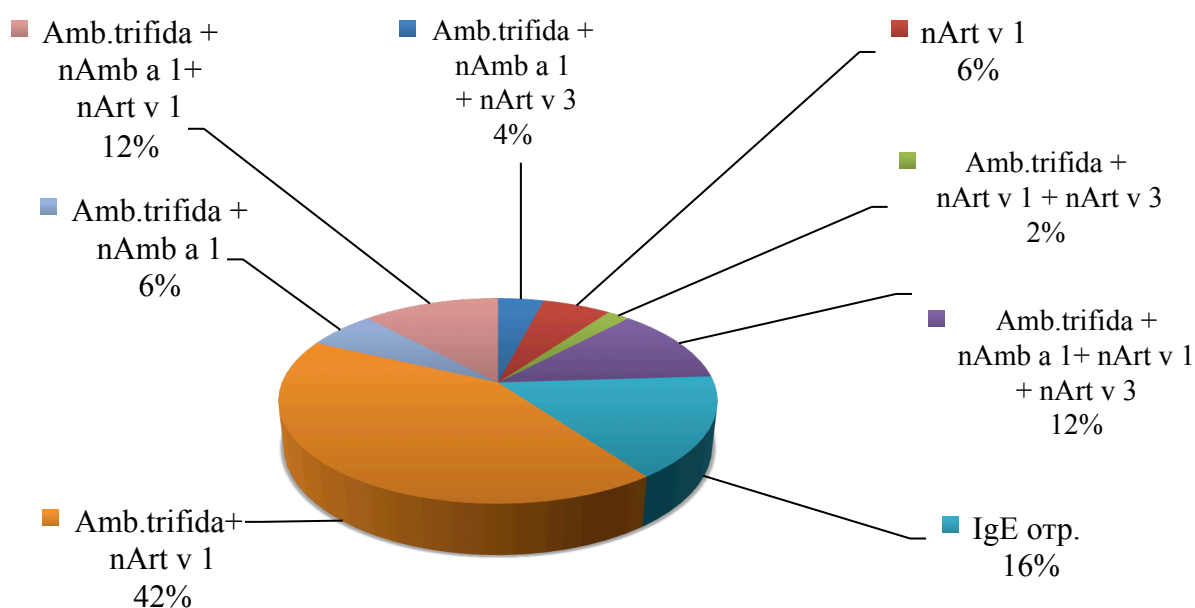


Рис. 3.21. sIgE профиль 50 пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни в
г. Самаре

Выявление высокой доли пациентов с наличием сенсibilизации к аллергокомпоненту полыни (78%) по данным литературы позволяло прогнозировать положительный эффект от проводимой АСИТ. Однако эффективность АСИТ у данной группы пациентов составила 88% хороших и

отличных результатов (Манжос М. В. и соавт., 2008). В нашем исследовании корреляционная связь между эффективностью АСИТ и уровнем sIgE-АТ к аллергокомпоненту nArt v 1 не установлена ($r_s=0,02$, $p=0,5590$). Корреляция между содержанием sIgE-АТ к нативному аллергенному экстракту Amb.trifida и эффективностью АСИТ также не выявлена ($r_s=0,03$, $p=0,5622$).

С целью выявления причин высокой частоты неудовлетворительных результатов АСИТ аллергенами полыни проведена аллергокомпонентная диагностика с выявлением sIgE у 26 пациентов с низкой эффективностью терапии. Результаты исследования показали, что у 11,5% пациентов (3/26) показано лечение только аллергеном полыни, у 65,4% пациентов (17/26) – необходима АСИТ двумя аллергенами – полыни и амброзии, у 3/26 (11,5%) пациентов – аллергеном амброзии, а 3/26 (11,5%) больных не нуждались в проведении АСИТ (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Выбор аллергена для смеси АСИТ в зависимости от профиля sIgE
сенсibilизации у 26 пациентов после 2-х курсов АСИТ с
удовлетворительными и неудовлетворительными результатами

Диагностические аллергены				Пациенты		Необходимый аллерген в смеси для АСИТ
nAmb a 1	Amb.trifida	nArt v 1	nArt v 3	n	P (%)	
полож.	отр.	отр.	отр.	0	0	
полож.	полож.	отр.	отр.	2	7,7	амброзия полыннолистная
полож.	полож.	полож.	полож.	6	23,1	амброзия полыннолистная и полынь
отр.	отр	отр.	отр.	3	11,5	АСИТ не требуется
отр.	отр	полож.	полож.	3	11,5	полынь
полож.	полож.	отр.	полож.	1	3,8	амброзия полыннолистная
отр.	полож.	полож.	полож.	11	42,3	полынь и амброзия трехраздельная
				26	100	

Было показано, что проведение АСИТ аллергеном полыни без учета дополнительного сенсibilизирующего фактора (амброзия трехраздельная) приводит к недостаточной эффективности такой терапии. Анализ данных аллергологического анамнеза пациента, клинических проявлений, результатов кожного тестирования и ImmunoCap ISAC позволяет решать вопросы диагностики истинной аллергии и выбора препарата для проведения АСИТ.

Таким образом, сочетание данных аллергологического анамнеза пациента, клинических проявлений, результатов КП и тестов ImmunoCap позволяет решать вопросы диагностики истинной аллергии и выбора препарата для проведения АСИТ.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время аллергические заболевания характеризуются глобальным ростом. Данная тенденция в последние десятилетия приобретает характер эпидемии. По данным ВОЗ у 5% взрослых и 15% детей выставлен диагноз того или иного аллергического заболевания [19]. В разных странах мира число больных аллергическим ринитом составляет 10-25% населения [45]. В РФ поллинозом страдает 10% детей и 20-30% взрослого населения [60]. Поллиноз значительно влияет на качество жизни пациента, общую активность, профессиональную деятельность, социальную жизнь, часто приводит к увеличению материальных затрат [31, 64, 128].

По данным недавних исследований аэроаллергены продолжают играть ключевую роль в патогенезе аллергических заболеваний, чему уделяется повышенное внимание во всем мире [85, 106]. Роль пыльцевого фактора в развитии поллиноза признана ведущей в государствах Европы и Северной Америки, где функционируют специальные станции по подсчету в воздухе п.з. [90, 143].

Проблема поллинозов имеет ярко выраженный региональный характер. Распространенность аллергических реакций на пыльцу растений обусловлена разнообразием флоры, сроками цветения, степенью аллергенности их пыльцы. Зная календарь пыления растений на отдельной территории, можно установить причинные пыльцевые аллергены.

Среднее Поволжье включает в себя Республику Татарстан, Самарскую, Саратовскую, Ульяновскую и Пензенскую области. Самара – город Среднего Поволжья, расположенный на левом низменном берегу напротив Самарской Луки. Особенности местного климата являются его засушливый характер. Также для территории характерны низкие температуры зимой и непредсказуемость протекания вегетационного периода [27, 29].

За период с 1916 г. по настоящее время на территории г. Самары активно расселяются такие растения как амброзия трехраздельная, лебеда татарская,

марь белая, циклахена и др. [28]. *Ambrosia artemisiifolia* – полыннолистная амброзия на территории Самарской области спорадически встречается как сорное растение. Распространение вида *Ambrosia psilostachya* – амброзии голометельчатой также достаточно редкое в отличие от *Ambrosia trifida* – амброзии трехраздельной, которая распространена на территории Самарской области повсеместно, встречается часто по берегам рек, на полях, вдоль дорог, в населенных пунктах области [58]. По данным Россельхознадзора амброзия трехраздельная занимает до 46% от общего числа земель в Самарской области и 86% в г. Самаре [47].

По литературным данным пыльца амброзии является основным источником аллергенного белка в США [120, 121], Канаде [89], в некоторых частях Европы, Азии и Австралии [94, 108, 154, 170]. Вид *Ambrosia trifida* регистрируется с разной степенью распространенности во Франции [107], Венгрии, Польше, Великобритании, Нидерландах, США, Канаде, Китае [120, 170]. Венгрия является одной из стран Европы с наибольшей концентрацией пыльцы амброзии, которая в период с 1997 по 2001 гг. составила от 77 до 87% от общего количества пыльцы в наиболее продуктивном месяце [136]. Также большой проблемой для лиц молодого возраста амброзия является в Италии по данным R. Asero [78]

Течение поллиноза в г. Самаре, как и во многих других регионах, имеет четко выраженную сезонность обострений, сопряженную с периодами нарастания концентрации пыльцы в окружающей среде. Продолжительность сезона пыления с 2013 по 2017 гг. составляла в среднем 6 месяцев (с апреля по сентябрь) или $167 \pm 3,84$ дней.

Некоторые авторы высказывают предположения насчет удлинения сезона вегетации и усиления воздействия пыльцы [111], которые связывают с глобальным потеплением, прогнозируемым повышением температуры воздуха, более ранним цветением и увеличением количества пыльцы в воздухе [101]. В своем исследовании за 30-летний период A. Menzel отметил удлинение

вегетационного периода на 0,36 дней/год (наступление весны на 6,3 дней раньше обычного и увеличение осеннего периода на 4,3 дня) [138].

Нами зарегистрировано три периода нарастания концентрации пыльцы: два основных и один промежуточный. Данные особенности пыления растений характерны для многих регионов РФ, однако каждый период отличается доминирующими таксонами и концентрацией пыльцы, характерными для конкретной местности.

Первая волна пыления (весенняя) регистрировалась в первую-третью декаду апреля, и была связана с пылением древесных таксонов. Основными таксонами весеннего периода палинации в разные годы были п.з. тополей – 41,4% в 2013 г., клена, ивы и березы в 2014 г. – 25,3%, 34,7% и 24,0%, соответственно. В 2015 г. среди древесных таксонов лидером была пыльца березы (25,9%), а в 2016 г. – пыльца ясеня (31,0%) ($\chi^2=301,9$, $p=0,0001$). Первыми регистрируемыми п.з. весной была пыльца ольхи, лещины и ивы. Немного позднее отмечалось массовое поступление в воздух п.з. тополей и березы. Максимальная суточная концентрация пыльцы за весенний период в отдельные дни достигала 6564 п.з./м³ в 2015 г.

Древесные таксоны, составляющие основной объем пыльцы в первом периоде палинации, массово участвуют в формировании природных и антропогенных насаждений в различных районах РФ, что находит отражение в картине аэропалинологических данных. Например, за 4-летний период (2010-2013 гг.) наблюдения установлено, что в аэропалинологическом спектре г. Перми п.з. березы занимают доминирующее положение – до 65%. Они регистрируются массово в период цветения и единично на протяжении всего сезона пыления, что коррелировало с эпидемиологическими данными о наиболее высокой распространенности сенсibilизации к березе среди всех пыльцевых аллергенов у детей [43]. Основу аэропалинологического спектра аллергенной пыльцы в г. Уфе составляет пыльца древесных таксонов (45-52%), но в спектре присутствует и пыльца трав (48-55%) [67]. В Республике Башкортостан пыльца березы по итогам шестилетнего исследования превалирует в спектре, занимает

до 42% со среднемноголетним суммарным содержанием пыльцы в 166 п.з./м³ [55].

В пыльцевом спектре г. Москвы за 1992-1998 гг. были выявлены пыльцевые зерна представителей 42 таксонов, важнейшие из которых береза, ольха, лещина, тополь. Весенний пик пыления на территории средней полосы РФ наиболее мощный и продолжительный. Он связан в первую очередь с цветением березы, п.з. которой обладают ярко выраженными аллергенными свойствами [26].

Сравнительный анализ пыльцевого мониторинга в г. Самаре и в некоторых регионах Поволжья и Московской области в течение сезона 2014 г. показал, что в г. Самаре длительность периодов цветения деревьев и концентрация пыльцевых зерен на 1 м³ воздуха существенно ниже в сравнение с Московской областью. В 2014 г. в Московской области максимальное количество п.з. берёзы составило 10361 п.з./м³ (22 апреля 2014 г.). В г. Самаре в этот период пиковая концентрация п.з. березы отмечена 3 мая и соответствовала показателям Волгоградской области (1 мая 2014 г.) – 2808 п.з./м³ и 2243 п.з./м³, соответственно. В Саратовской области пиковая концентрация п.з. березы в этот период была в 6 раз ниже, чем в г. Самаре – 451 п.з./м³ (29 апреля) [17].

Вторая волна пыления (весенне-летняя) охватывала период с первой декады мая по третью декаду июня и определялась присутствием в воздухе пыльцы сосновых (сосна, ель, пихта и лиственница) – 35% и 37% (2013, 2014 гг., соответственно) ($\chi^2=7,9$, $p=0,0193$), злаковых культур – 30% и 32% (2013, 2014 гг., соответственно) ($\chi^2=9,4$, $p=0,0092$), березы – 22% и 18% (2013, 2014 гг., соответственно) ($\chi^2=42,1$, $p=0,0001$). В 2015 г., так же как и в 2016 г. из древесных таксонов в пыльцевом спектре доминировало семейство сосновых – 71% и 40% ($\chi^2=1241,8$, $p=0,0001$). В 2016 г. в значительном количестве в весенне-летнем периоде палинации были зарегистрированы п.з. осоки (34,4%), пыльца которой в остальные годы практически отсутствовала в спектре.

Одним из важных таксонов второй волны палинации являются п.з. крапивы. В г. Самаре максимальная концентрация п.з. крапивы в 2014 г. была в 2 раза ниже, чем в Саратовской и Волгоградской областях – 512 п.з., 1041 п.з. и 1032 п.з. в 1 м³ воздуха, соответственно, и наблюдалась в первой декаде июля [33].

Характерным для региона является раннее пыление злаков (первая декада мая), которое продолжается в течение длительного периода, до августа и накладывается на период пыления березы (вторая декада апреля – третья декада мая). Для аэропалинологической ситуации в г. Самаре свойственен длительный период очень высокого риска развития поллиноза с третьей декады июля по третью декаду августа, который характеризуется пылением сорных трав (амброзии, полыни и маревых). Результаты мониторинга в г. Самаре показали, что амброзия является основным аллергеном третьей волны палинации. Удельный вес п.з. амброзии составил в 2013 г. – 62,9%, в 2014 г. – 44,3%, в 2015 г. – 59,0%, в 2016 г. – 73%, в 2017 г. – 50% от общего числа п.з. за данный период. В 2015-2016 гг. в г. Самаре зарегистрирован значительный рост содержания п.з. амброзии – до 59,0% и 73,0% от общего числа п.з. в летне-осеннем периоде пыления. В 2016 г. максимальная концентрация амброзии составила 2000 п.з. (25 июля), а сам период пыления был наиболее длительным (с 30 мая по 22 сентября) за все годы наблюдения.

Начало пыления амброзии в г. Самаре приходится на вторую декаду июля и продолжается до конца сентября. В 2013 г. максимальная концентрация амброзии отмечалась 25 июля и составила 384 п.з./м³, в 2014 г. – в первой декаде августа (712 п.з./м³). В Саратовской и Волгоградской областях в 2014 г. максимальная концентрация п.з. амброзии была в 2 раза меньше, чем в Самарском регионе – 315 п.з./м³ и 304 п.з./м³, соответственно [33].

Полученные в ходе исследования данные сопоставимы с результатами наблюдения других авторов. По данным Е. Э. Северовой максимальная концентрация пыльцы амброзии в регионе в 2010 г. составила 319 п.з./м³ и

наблюдалась в начале сентября, что было ниже, чем в аналогичный период в г. Краснодаре – 1308 п.з./м³ [59].

Пыльца полыни доминирует в г. Саратове: пик палинации в 2014 г. зафиксирован в августе – 209 п.з., в 2015 г. – 264 п.з. (конец июля) [33]. В г. Самаре в 2015 г. максимальная концентрация полыни составила 116 п.з./м³ и регистрировалась 25 августа.

В Нижегородской области сезон 2015 г. характеризовался низкими концентрациями пыльцы сорных трав (максимум 6 пыльцевых зерен полыни в конце июля, 5 п.з. маревых в начале августа), в отличие от 2014 г., когда полынь пылила достаточно активно (127 п.з. с максимумом в начале августа) [33].

По данным ряда авторов, амброзия в 2002-2003 гг. в центральной Хорватии концентрация пыльцы амброзии составляла более 30 п.з./м³ в течение 19-45 дней в 2002 г. [148]. В городе Лион (Франция) в период с 1987 по 1993 гг. показатель количества пыльцы амброзии варьировал от 19 до 126 п.з./м³, а в период с 1994 по 2001 гг. достиг максимума от 143 до 403 п.з./м³ [130].

В результате исследования подтвержден пространственно-неоднородный уровень загрязнения воздуха пылью древесных и травянистых растений в г. Самаре. Это связано с особенностями городской планировки, в том числе соотношением между заполненной строениями и отведенной для зеленых насаждений площади, расположением автодорог и интенсивностью движения транспорта, а также составом преобладающих древесных и травянистых растений и разной вероятностью заноса пыльцы извне.

При анализе аэропалинологической ситуации в разных районах города было показано, что в Ленинском районе в удельном весе преобладают п.з. ивы, березы, крапивы. В Советском районе в удельном весе преобладают п.з. амброзии, с ежегодным приростом концентрации. В 2015 г. наблюдалось увеличение концентрации п.з. амброзии более чем в 6 раз по сравнению с 2014 г. с 2702 п.з./м³ до 17228 п.з./м³, соответственно ($\chi^2=246,6$, $p=0,0001$).

По результатам исследования за период 2013-2017 гг. был составлен

ориентировочный календарь пыления для г. Самары, для составления которого были отобраны 18 таксонов – 10 древесных (тополь, береза, сосновые, клен, лещина, ольха, ива, вяз, ясень, дуб) и 8 травянистых (амброзия, злаковые, полынь, крапива, маревые, щавель, осока, конопля). Пыльца этих растений доминирует в воздухе на территории г. Самары и обладает аллергенными свойствами.

Результаты постановки кожных аллергологических тестов 410 больным с применением диагностических аллергенов (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь, 18 наименований) показали, что самой частой причиной поллиноза в г. Самаре является пыльца полыни, положительные кожные пробы к которой встречаются у 64,6% пациентов. При этом чаще всего наблюдается гиперергическая реакция (30,5%). Сенсибилизация к пыльце амброзии выявляется значительно реже – у 37,6% больных, что не согласуется с данными аэропалинологических наблюдений.

Циклахена образует вторую по этиологической значимости группу пыльцевых аллергенов – повышенная чувствительность к ней выявляется у 52,9% пациентов. Пыльца березы вызывает сенсибилизацию в регионе у 49,8% больных.

По данным ряда авторов, пыльца полыни является главной причиной поллиноза в г. Саратове и в г. Пензе. При этом в последние годы в г. Саратове отмечается увеличение числа больных с положительными кожными пробами к циклахене (до 68%) и амброзии (до 49%), что может быть связано с изменением концентрации аллергенов [6, 39].

В Республике Башкортостан преобладает сенсибилизация к пыльце деревьев (лещина, ольха, береза, дуб). На втором месте – сенсибилизация к пыльце сорных трав (лебеда), на третьем – сенсибилизация к пыльце злаков [55].

У жителей г. Москвы в последние годы на первом месте среди пыльцевых аллергенов стоит пыльца деревьев (51,7%), затем злаковых (39,1%) и сорных трав (36,8%) [6].

Отмечена неодинаковая частота сенсибилизации к разным таксонам растений среди детей и взрослых. Среди детей чаще наблюдается сенсибилизация к пыльце березы, дуба, тополя – 56,3-43,6%; 31,2-19,4%; 30,2-17,1%, соответственно. Среди взрослых пациентов чаще встречаются положительные пробы с аллергенами амброзии, одуванчика – 42,7-32,2%; 27,5-11,6%, соответственно.

Выявлена высокая частота гиперергических проб (более 3+) – 56,2%. При постановке кожных проб с пылью полыни гиперергическая реакция отмечалась чаще, чем с пылью березы – 30,5-14,4%, соответственно ($\chi^2=12,9$, $p=0,0016$). Моносенсибилизация диагностирована у 22,4% пациентов, что позволяет предполагать высокие результаты АСИТ и рекомендовать ее к широкому применению в работе аллергологических кабинетов региона.

Результаты клинико-функционального обследования показали, что наиболее частым проявлением пыльцевой аллергии является риноконъюнктивальный синдром, который регистрируется у 83,3% пациентов. Изолированные поражения при поллинозе встречаются сравнительно редко – пыльцевой ринит диагностирован у 10,9% больных. Преобладают клинические формы поллинозов с вовлечением в аллергический процесс двух-трех и более органов. Наибольшая частота обострений заболевания приходится на летне-осенний период, связанный с пылением сорных трав.

Пыльцевая бронхиальная астма – наиболее серьезное осложнение поллиноза, диагностирована у 27,9% пациентов. По данным ряда авторов пыльца амброзии чаще вызывает астму, чем любая другая пыльца [79, 104].

Специфическая иммунотерапия была проведена 133 пациентам в возрасте от 3 до 55 лет с диагнозом АР. У всех пациентов пыльцевая аллергия проявлялась сезонным аллергическим ринитом, у 26% больных отмечались симптомы БА. АСИТ проводили пероральными аллергенами («Севафарма», Чехия), предсезонным методом. Средняя курсовая доза вводимого аллергена составила 80172 PNU, что соответствует минимальной эффективной дозе

стандартного аллергена «Осенняя смесь пыльцевая», обуславливающей высокие клинические результаты слАСИТ [37].

После первого курса АСИТ отличные и хорошие результаты получены у 34,6% пациентов, удовлетворительные – у 54,1% детей и взрослых. В целом по группе отмечено уменьшение шкалы симптомов по сравнению с началом лечения с 13(10; 16) до 8 (8; 11) баллов ($W=12885,5$, $p=0,0001$), потребности в применении лекарственных средств с 3 (3; 5) до 2 (1; 3) баллов ($W=13411,0$, $p=0,0001$). У 11,3% пациентов первый курс АСИТ не привел к положительной динамике симптомов, состояние осталось без значимого эффекта.

После 2 курса АСИТ отличные и хорошие результаты получены у 43,1% пациентов, удовлетворительные – у 47,4% больных. Интенсивность симптомов в сезон пыления по сравнению с первым курсом иммунотерапии уменьшилась до 7 (5; 10) баллов ($W=8099,5$, $p=0,0100$), потребность в лекарственных препаратах не изменилась и составила 2 (1; 3) балла ($W=8417,0$, $p=0,0738$).

При сравнении полученных данных с результатами ранее проведенных исследований клинической эффективности АСИТ аллергеном «Осенняя смесь трав» показано, что эффективность АСИТ в г. Самаре в 2 раза ниже, чем в г. Пензе – отличные и хорошие результаты по окончании 1 курса лечения получены у 34,6% и 84% пациентов, соответственно [38]. Обращает на себя внимание наличие в г. Самаре высокой доли пациентов с отсутствием эффекта от проводимой иммунотерапии – 9,5%, чего не было зарегистрировано в г. Пензе. Вероятно, это связано с различными аэропалинологическими характеристиками данных регионов и доминированием в атмосфере г. Пензы в летне-осенний период пыльцы полыни, в то время как в г. Самаре в атмосфере преобладают пыльцевые зерна амброзии, а пыльцевые зерна полыни находятся лишь на 13 месте в рейтинге аллергенных растений.

Дифференциальный диагноз между сенсibilизацией к пыльце амброзии и к пыльце полыни является частой проблемой в районах, где присутствуют оба растения, т.к. они имеют одинаковые сроки пыления и высокую степень

перекрестной реактивности (Amb a 1, Art v 6 и Art v 1) [137].

Для установления истинной сенсibilизации у больных с проявлениями аллергии в летне-осенний период проведено определение sIgE-АТ к аллергокомпонентам амброзии и полыни – амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*) – nAmb a 1, полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*) – nArt v 1, nArt v 3, и к нативному аллергенному экстракту амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*) – Amb.trifida. По результатам установлено наличие sIgE к аллергокомпоненту nArt v 1 у 74% пациентов (37/50), аллергокомпоненту nArt v 3 – у 14% (7/50), аллергокомпоненту nAmb a 1 – у 34% (17/50), нативному аллергенному экстракту Amb.trifida – у 78% пациентов (39/50). Изолированная сенсibilизация к аллергокомпоненту nArt v 1 диагностирована у 6% пациентов.

Частота выявления sIgE к аллергокомпоненту nArt v 1 и нативному аллергенному экстракту Amb.trifida не различалась и составила 78% ($\chi^2=0,1$, $p=0,9292$), что в 2,3 раза выше, по сравнению с частотой определения sIgE к аллергокомпоненту nAmb a 1 – 78% и 34%, соответственно ($\chi^2=19,6$, $p=0,0001$).

У пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни выявлено преобладание высокой (3+ и выше) аллергореактивности sIgE к аллергокомпоненту nArt v 1 и nArt v 3, которая диагностировалась в 2,6 раза чаще, по сравнению с умеренной (2+) степенью аллергореактивности – 72% и 28%, соответственно ($\chi^2=13,8$, $p=0,0006$). У пациентов с сенсibilизацией к пыльце амброзии частота выявления высокой (3+ и более) и средней (2+) степени аллергореактивности sIgE к аллергокомпоненту nAmb a 1 и к нативному аллергенному экстракту Amb.trifida не различалась – 65-64% и 35-36%, соответственно ($\chi^2=2,9$, $p=0,2299$).

У 32% (16/50) пациентов с отрицательными результатами КП с аллергеном амброзии полыннолистной в 26% (13/50) выявлены положительные sIgE-АТ к нативному аллергенному экстракту Amb.trifida. Во многих работах обсуждаются вопросы перекрестной внутривидовой реактивности между *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida* [113, 115, 120, 156, 163]. Исследования,

проведенные в США с применением методов компонентной диагностики, также показали наличие значительной перекрестной реактивности между двумя этими видами амброзии [103, 169]. Отмечено, что аллерген Amb a 1 доминирует также и для Т-клеточных эпитопов [149].

Результаты других исследований показали, что существуют аллергенные различия между мажорными и минорными аллергенами *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*, которые могут быть клинически значимыми. Это следует учитывать как при диагностике, так и при проведении иммунотерапии, которая должна выполняться с использованием видов амброзии, присутствующих в конкретной географической области [77].

С целью выявления причин высокой частоты удовлетворительных и неудовлетворительных результатов АСИТ, проведена аллергокомпонентная диагностика sIgE у 26 пациентов с низкой эффективностью терапии. Результаты исследования выявили, что только у 11,5% пациентов (3/26) показано лечение одним аллергеном полыни, у 65,4% пациентов (17/26) – необходима АСИТ двумя аллергенами – полыни и амброзии, у 3/26 (11,5%) пациентов – аллергеном амброзии, а 3/26 (11,5%) больных не нуждались в проведении АСИТ.

Таким образом, для повышения эффективности АСИТ важно сочетание данных аэропалинологических исследований, аллергологического анамнеза, клинических проявлений, результатов КП и тестов ImmunoCap.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенной работе охарактеризован аэропалинологический режим, установлено три периода подъема концентрации пыльцы в воздушном бассейне г. Самары, составлен календарь пыления важнейших аллергенных растений за период 2013-2017 гг. и определена их значимость в этиологии поллиноза. Установленные закономерности аэропалинологического режима в атмосфере г. Самары позволяют прогнозировать обострение поллиноза и разработать рекомендации по его предупреждению.

В результате исследования установлены особенности клинико-аллергологических проявлений у пациентов с поллинозом в г. Самаре, дана оценка эффективности специфической иммунотерапии при применении аллергена из пыльцы полыни («Осенняя смесь пыльцевая», «Севафарма», Чехия).

У пациентов с поллинозом, проживающих в г. Самаре определен спектр, частота встречаемости sIgE к аллергенам полыни, амброзии полыннолистной и амброзии трехраздельной (nArt v 1, n Art v 3, nAmb a 1, Amb.trifida) и показано, что диагностика *in vitro* имеет более высокую клиническую значимость в сравнении с КП в связи с возможностью определения как sIgE к аллергокомпоненту nAmb a 1, так и к Amb t, коммерческие диагностикумы которой для кожных алерготестов отсутствуют.

Выявленные в работе закономерности указывают на необходимость введения в лечебные смеси для АСИТ тех видов растений, которые присутствуют в конкретной географической области. Для пациентов с поллинозом в г. Самаре актуально использование аллергенов полыни и двух видов амброзии: полыннолистной и трехраздельной.

ВЫВОДЫ

1. Основное количество (93,0%) определяемой в атмосфере г. Самары пыльцы принадлежит 12 таксонам, которые в порядке своей аэропалинологической значимости располагаются следующим образом: амброзия, береза, тополь, клен, ясень, вяз, сосна, злаки, ива, полынь, маревые, крапива. В Ленинском районе в удельном весе преобладают пыльцевые зерна деревьев (березы, тополя, ивы), в Советском районе – пыльцевые зерна амброзии. Для флоры региона характерно наличие раннецветущих злаков, цветение которых начинается в первой декаде мая и совпадает с пылением березы.
2. По данным кожного тестирования у населения г. Самары преобладает сенсibilизация к сорным травам (80,2%), из них к полыни – в 64,6%, к амброзии полыннолистной – в 37,6% случаев. Пыльца полыни, циклахены и березы является основным этиологическим фактором развития поллиноза у

населения г. Самары.

3. Особенностью клинико-аллергологических проявлений поллиноза в г. Самаре является преобладание риноконъюнктивального синдрома, который встречается у 83,3% пациентов. Бронхиальная астма выявлена у 27,9% пациентов, кожные проявления (атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек) диагностированы у 12,4% больных поллинозом.
4. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном полыни с учетом хороших и отличных результатов после двух курсов составила 43,1%, у 47,4% пациентов получены удовлетворительные результаты лечения. У 9,5% пациентов проведение аллерген-специфической иммунотерапии не привело к изменению клинической картины и потребности в лекарственных препаратах. В целом, аллерген-специфическая иммунотерапия показала низкую эффективность.
5. Региональная особенность sIgE-профиля пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни заключается в сочетанной сенсibilизации большинства пациентов к алергокомпоненту полыни nArt v 1 (74%) и нативному алергенному экстракту Amb.trifida (78%). У 42% обследованных sIgE-АТ к нативному алергенному экстракту Amb.trifida диагностировались изолированно, без выявления sIgE-АТ к алергокомпоненту nAmb a 1. Моносенсibilизация к алергокомпоненту nArt v 1 составила 6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Составленный календарь пыления растений для г. Самары позволяет прогнозировать течение болезни и своевременно организовывать рациональные лечебно-профилактические мероприятия для пациентов с поллинозом. Учитывая пространственную неоднородность флоры г. Самары, проводить аэропаллинологические наблюдения целесообразно в нескольких районах города.
2. При диагностике поллиноза следует учитывать наличие общих сроков пылевых сезонов и максимальной концентрации пыльцы в воздухе для деревьев и злаков.

3. Врачу аллергологу-иммунологу необходимо индивидуально подходить к выбору методов специфической иммунотерапии, учитывая анамнез, жалобы пациента и клинические проявления заболевания. В качестве критериев выбора препарата для АСИТ дополнительным методом может стать компонентная алергодиагностика, которая позволяет определить истинную сенсibilизацию к отдельным алергокомпонентам.
4. При прогнозировании эффективности АСИТ к сорным травам в г. Самаре необходимо определение уровней специфических IgE к мажорным алергенам полыни, амброзии полыннолистной и амброзии трехраздельной, участвующих в развитии заболевания.
5. При проведении АСИТ необходимо учитывать наличие сенсibilизации к пыльце *Ambrosia trifida* и введение данного экстракта в лечебные смеси.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты работы внедрены в лечебно-профилактические учреждения области, используются в учебном процессе на кафедре экологии, ботаники и охраны природы ФГАУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», на кафедре внутренних болезней медицинского университета «Реавиз» в рамках преподавания курсов «Иммунология» и «Клиническая иммунология» для студентов лечебного и стоматологического факультетов, в рамках курсов повышения квалификации для врачей, а также в работе врачей аллергологов- иммунологов г. Самары.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Предполагается дальнейшее мониторингирование содержания пыльцевых зерен различных деревьев и трав в воздухе г. Самары с оценкой аэропалинологической ситуации.

Учитывая отсутствие алергена из пыльцы *Ambrosia trifida* в коммерческих наборах, производимых в РФ, является актуальным разработка и производство данного экстракта для диагностики и лечения поллиноза.

При появлении смеси для проведения АСИТ с компонентом амброзии трехраздельной возможно повторное проведение терапии пациентов с

сенсibilизацией к пыльце полыни и амброзии с оценкой эффективности специфической иммунотерапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, Е. В. Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии [Текст] / Е. В. Агафонова, И. Д. Решетникова, Р. С. Фассахов // Практическая медицина. – 2016. – № 3 (95). – С. 7–12.
2. Адо, А. Д. Частная аллергология [Текст] / А. Д. Адо. – М. : Медицина, 1976. – 512 с.
3. Аллергия у детей: от теории – к практике [Текст] / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой ; Союз педиатров России, Науч. центр здоровья детей РАМН. – Москва : Союз педиатров России, 2011. – 667 с. : ил., табл.
4. Аллергология [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – [Москва] : NYCOMED, cop. 2008– . – Режим доступа: <http://www.allergology.ru>. – Загл. с экрана.
5. Аллергология и иммунология [Текст] / ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. – Москва : Союз педиатров России, 2008. – 246, [1] с.
6. Астафьева, Н. Г. Пыльцевая аллергия в Саратовской области [Текст] / Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, Д. Ю. Кобзев // Российский аллергологический журнал. – № 1. – 2010. – С. 17–25.
7. Астафьева, Н. Г. Растения и аллергия [Текст] / Н. Г. Астафьева, В. А. Адо, Л. А. Горячкин ; под ред. К. А. Кузьминой. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1986. – 335, [1] с.
8. Багамаева, З. Г. Поллиноз у детей и подростков в Республике Дагестан [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / З. Г. Багамаева. – Астрахань, 2010. – 19 с.
9. Балаболкин, И. И. Влияние экологических факторов на распространенность и течение аллергических болезней у детей [Текст] / И. И.

Балаболкин, А. А. Ефимова, Н. В. Авдеев, М. М. Бржезовский, Е. В. Иродова, В. Б. Гервазиева // Иммунология. – 1991. – № 4. – С. 34–36.

10. Безрукова, Е. В. Клинико-иммунологическая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при сочетанных формах сенсibilизации у больных поллинозом [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Е. В. Безрукова. – Москва, 2011. – 22 с.

11. Бокиджонов, Г. К. Распространенность поллинозов у взрослого населения в северном Таджикистане [Текст] / Г. К. Бокиджонов, М. Н. Джураев, Н. И. Каримова // Здравоохранение Таджикистана. – 2014. – № 4 (323). – С. 5–10.

12. Боков, Д. О. Аллергенный профиль полного экстракта пыльцы березы (*Betula Pendula* ROTH): изучение методологических подходов к идентификации и количественному определению мажорного белка Bet v 1 методом ВЭЖХ/МС/МС [Текст] / Д. О. Боков, В. В. Смирнов // Химия растительного сырья. – 2014. – № 2. – С. 213–218.

13. Борисова, Е. А. Новые и редкие адвентивные виды Ивановской, Владимирской и Костромской областей [Текст] / Е. А. Борисова // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. – 2006. – Т.111, вып. 6. – С. 63–66.

14. Борисюк, С. Б. Поллинозы в Оренбургской области [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / С. Б. Борисюк. – Челябинск, 2003. – 22 с.

15. Бурдули, Н. Н. Региональные особенности сенсibilизации больных с поллинозом в республике Северная Осетия-Алания [Текст] / Н. Н. Бурдули, Т. М. Гатагонова, С. А. Кцоева, З. С. Брциева, А. А. Кцоева // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 20, № 30. – С. 101–104.

16. Вахнина, О. А. Пыльцевая аллергия в Республике Коми : клинико-эпидемиологическое исследование [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / О. А. Вахнина. – Москва, 2016. – 22 с.

17. Гамова, И. В. Пыльцевой мониторинг: сравнительный анализ пыления деревьев в Центральном и Поволжском регионах Башкортостан [Текст] / И. В. Гамова, Ю. Р. Логунова, Е. А. Петранина, О. К. Холдаенко // Перспективы развития современной медицины : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Воронеж, 8 дек. 2014 г. – Воронеж, 2014. – С. 56–59.
18. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц; пер. с англ. д-ра физ.-мат. наук Ю. А. Данилова ; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
19. Горячкина, Л. А. Поллиноз [Текст] / Л. А. Горячкина, Е. В. Передкова, Н. Г. Астафьева // Клиническая аллергология и иммунология / под ред. Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – Москва : Миклош, 2009. – С. 351–362.
20. Григорьев, С. Г. Многомерные методы статистического анализа категоризованных данных медицинских исследований [Текст] : учеб. пособие / С. Г. Григорьев, О. В. Киреев, В. И. Кувакин, В. В. Левандовский, В. Р. Лядов, В. И. Юнкеров, Р. В. Мизерене, М. С. Николаевич ; под ред. д-ра мед. наук проф. В. И. Кувакина; Воен.-мед. акад. – Санкт-Петербург, 1998. – 103 с.
21. Григорьева, В. В. Распространенность аллергических заболеваний в Краснодарском крае [Текст] / В. В. Григорьева, Н. А. Ханферян, Т. В. Сундатова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 3–4. – С. 23–27.
22. Гурина, Н. С. Аэропаллинологические исследования и региональные особенности поллинозов [Текст] : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.05 / Н. С. Гурина. – Саратов, 1978. – 144 с.
23. Дмитриев, А. В. О находках карантинного сорняка амброзии трехраздельной *Ambrosia trifida* L. в Чувашской республике [Текст] / А. В. Дмитриев, Е. И. Коноваленко // Научные труды Государственного природного заповедника «Присурский». – 2013. – Т. 28. – С. 51–52.

24. Ефимова, М. Р. Общая теория статистики [Текст] / М. Р. Ефимова, Е. В. Петрова, В. Н. Румянцев. – Москва : ИНФРА-М, 1997. – 412, [1] с.
25. Знаменская, Л. К. Спектр причинно-значимых аллергенов, вызывающих поллиноз у жителей Симферополя [Текст] / Л. К. Знаменская // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, № 4 (64). – С. 60–64.
26. Изучение динамики пыльцевого дождя в связи с проблемой палинологического мониторинга атмосферы [Электронный ресурс] : [краткий отчет по] НИР / рук. НИР Н. Р. Мейер-Меликян, участники НИР: И. Ю. Бовина, Г. П. Гапочка, С. В. Полевова, Е. Э. Северова // Российский фонд фундаментальных исследований. – Электрон. дан. – Москва : РФФИ, сор. 1997–2018. – Режим доступа: http://www.rfbr.ru/rffi/ru/project_search/o_146570. – Загл. с экрана.
27. Кавеленова, Л. М. К методологии использования городской растительности в биомониторинге условий урбосреды [Текст] / Л. М. Кавеленова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 228–238.
28. Кавеленова, Л. М. Экологические основы теории и практики системы фитомониторинга урбосреды в условиях лесостепи [Текст] : дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.16 / Л. М. Кавеленова. – Самара, 2003. – 399 с.
29. Кавеленова, Л. М. Экологические особенности некоторых местных и интродуцированных древесных растений в городских насаждениях лесостепи Среднего Поволжья (на примере г. Самары) [Текст] / Л. М. Кавеленова, Н. В. Малыхина, С. А. Розно, Ю. В. Смирнов, Е. А. Осипова, Р. В. Кузнецов // Вестник Самарского университета. Естественнауч. сер. – 2007. – № 8 (58). – С. 89–96.
30. Кестин [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Москва : АЛВОГЕН ФАРМА, сор. 2010– . – Режим доступа: <http://kestine.ru>. – Загл. с экрана.
31. Курбачева, О. М. Лечение аллергического ринита с позиций

доказательной медицины [Текст] / О. М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 42–51.

32. Курбачева, О. М. Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллерген-специфическая иммунотерапия [Текст] / О. М. Курбачева, Ф. Муажон, К. С. Павова, М. Храбрина // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 32–39.

33. Логунова, Ю. Р. Особенности палинации сорных трав в Поволжье в 2014–2015 годах [Текст] / Ю. Р. Логунова, О. К. Холдаенко, И. В. Гамова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 433.

34. Лусс, Л. В. Аллергия – болезнь цивилизации: эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизмы развития [Текст] / Л. В. Лусс // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 3–13.

35. Ляховская, Л. Ф. Влияние Саратовского водохранилища на изменение мезоклиматических условий в прибрежной зоне Самарской области [Текст] / Л. Ф. Ляховская, А. С. Яицкий // Эколого-географические проблемы регионов России: материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 75-летию Кафедры географии и методики ее преподавания ПГСГА, 16 янв. 2012 г. – Самара : Изд-во ПГСГА, 2012. – С. 183–186.

36. Манжос, М. В. Распространенность симптомов аллергического ринита среди школьников и взрослого населения Пензенской области [Текст] / М. В. Манжос, Е. С. Феденко, В. Н. Талышева, И. А. Кулакова // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 3–7.

37. Манжос, М. В. Распространенность, клинико–аллергологическая характеристика и специфическая иммунотерапия аллергического ринита и бронхиальной астмы среди населения Пензенской области [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36 / М. В. Манжос. – Москва, 2009. – 44 с.

38. Манжос, М. В. Результаты лечения поллиноза пероральными аллергенами «Осенняя смесь трав» («Севафарма», Чехия) [Текст] / М. В. Манжос, Б. А. Молотиллов, Е. С. Феденко, Т. М. Желтикова // Российский

аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – Прил. 1. – С. 171–172.

39. Манжос, М. В. Этиологическая структура поллиноза в Пензенской области и эффективность специфической иммунотерапии [Текст] / М. В. Манжос, Б. А. Молотиллов, Н. И. Баранова, А. В. Никишин // Нижегородский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 139–142.

40. Маругин, И. В. Аллергический ринит у детей Ростовской области [Текст] / И. В. Маругин // Российская оториноларингология. – 2010. – № 1 (44). – С. 73–77.

41. Матвеева, Л. П. Распространенность и основные факторы риска развития поллиноза у детей Удмуртской Республики [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Л. П. Матвеева. – Ижевск, 2006. – 25 с.

42. Мейер-Меликян, Н. Р. Принципы и методы аэропаллинологических исследований [Текст] / Н. Р. Мейер-Меликян, Е. Э. Северова, Г. П. Гапочка, С. В. Полевова, П. И. Токарев, И. Ю. Бовина. – Москва, 1999. – 48 с.

43. Минаева, Н. В. Аэропаллинологические особенности пыления березы в г. Перми и их медицинское значение [Текст] / Н. В. Минаева, Л. В. Новоселова, К. В. Плахина, Е. Н. Новожилова, М. В. Ременникова // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – № 2. – С. 113–128.

44. Мокроносова, М. А. Компонентная диагностика – новая эра в клинической аллергологии [Текст] / М. А. Мокроносова, Е. С. Коровкина // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 10. – С. 4–8.

45. Назарова, Е. В. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению [Текст] / Е. В. Назарова, Н. И. Ильина // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №7. – С. 18–24.

46. Намазова-Баранова, Л. С. Контроль аллергического ринита у детей: современные подходы и новые возможности [Текст] / Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Вознесенская // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 47–52.

47. Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории Российской Федерации [Электронный ресурс] / М-во сел. хоз-ва

Рос. Федерации. Федер. служба по ветеринар. и фитосанитар. надзору. – Электрон. дан. – Москва, 2016. – 55 с. – Режим доступа: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf>. – Загл. с экрана.

48. Ненашева, Г. И. Прикладные аспекты аэропалинологических исследований на примере Алтайского края [Текст] / Г. И. Ненашева, Н. В. Репин, К. Н. Репина // Известия Алтайского государственного университета. – 2011. – Вып. 3 (71), т.1. – С. 84–87.

49. Ненашева, Г. И. Результаты мониторинга некоторых таксонов аэропалинологического спектра Барнаула [Текст] / Г. И. Ненашева, А. Н. Новикова // География и природопользование Сибири. – 2012. – № 14. – С. 146–148.

50. Ненашева, Н. М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36 / Н. М. Ненашева. – Москва, 2008. – 47 с.

51. Никонорова, М. В. Клинико-иммунологическая характеристика специфической иммунотерапии аллергоидами [Текст] / М. В. Никонорова, Л. А. Горячкина // Первый республиканский съезд иммунологов и аллергологов (г. Душанбе, 5–7 июня 1991 г.) : тез. докл. – Душанбе, 1991. – С. 212–213.

52. Об утверждении единого перечня карантинных объектов Европейского Экономического Союза [Электронный ресурс] : решение Совета Евразийской экономической комиссии № 158 от 30.11.2016. – Электрон. дан. – Москва, 2016. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01413200/cncd_06032017_158. – Загл. с экрана.

53. Переведенцев, Ю. П. Мониторинг современных изменений климата Среднего Поволжья [Текст] / Ю. П. Переведенцев, К. М. Шанталинский, Б. Г. Шерстюков, Э. П. Наумов // Ученые записки Казанского университета. Сер.: Естественные науки. – 2010. – Т. 152, № 3. – С. 251–260.

54. Пикалова, Е. В. Биология популяций *Ambrosia trifida* L. в условиях

Оренбургской области [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.01 / Е. В. Пикалова. – Оренбург, 2015. – 22 с.

55. Почуева, Н. Н. Этиология поллинозов в Стерлитамакском районе республики Башкортостан [Текст] / Н. Н. Почуева, Р. Г. Курманов // Вестник Башкирского университета. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 1034–1036.

56. Рябчинская, Н. А. Палинологический мониторинг аэрозолей биологического происхождения воздушного пространства Барнаула [Текст] / Н. А. Рябчинская // Труды молодых ученых Алтайского государственного университета. – 2014. – № 11. – С. 142–145.

57. Садовничая, Л. Т. Этиологическая структура амброзийного поллиноза у детей Ставропольского края [Текст] / Л. Т. Садовничая // Авиценна. – Ставрополь, 2003. – № 3–4. – С. 16–17.

58. Саксонов, С. В. Флора Волжского бассейна [Текст]. Т. 1. Путеводитель по Самарской флоре, 1851–2011 / С. В. Саксонов, С. А. Сенатор ; Рос. акад. наук, Ин-т экологии Волж. бассейна [и др.]. – Тольятти : Кассандра, 2012. – 511, [1] с.

59. Северова, Е. Э. Особенности пыления амброзии (*Ambrosia* sp., *compositae*) в г. Ростов-на Дону по результатам аэропалинологического мониторинга: первые результаты [Текст] / Е. Э. Северова, А. К. Батанова, О. Н. Демина // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. – 2015. – Т. 120, вып. 6. – С. 65–68.

60. Северова, Е. Э. Таксономический состав аэропалинологического спектра г. Москвы [Текст] / Е. Э. Северова, С. В. Полевова, Н. Р. Мейер-Меликян, И. Ю. Бовина // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. – 2000. – Т. 105, вып. 1. – С. 44–50.

61. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 255, [1] с.

62. Серегин, А. П. Очаги амброзии трехраздельной во Владимирской области [Текст] / А. П. Серегин // Защита и карантин растений. – 2010. – № 12.

– С. 33–34.

63. Спрыгин, И. И. Растительный покров Средневолжского края [Текст] / И. И. Спрыгин // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 32–112.

64. Томилова, А. Ю. Когнитивные функции и качество жизни у детей с аллергическим ринитом [Текст] : (пособие для врачей) / А. Ю. Томилова, Л. С. Намазова, Л. М. Кузенкова, С. В. Балканская, В. В. Ботвиньева, Н. И. Вознесенская. – Москва : ГУ НЦЗД РАМН, 2007. – 55 с.

65. Трифонова, Т. А. Клинико-экономическая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом [Текст] / Т. А. Трифонова, Л. Ю. Попова, Г. Д. Алеманова, Е. В. Бобкова // Практическая медицина. – 2015. – № 7 (92). – С. 78–83.

66. Фрадкин, В. А. Проведение диагностики аллергии тестом укола в кожу (прик-тест) [Текст] : методические рекомендации / В. А. Фрадкин, Н. И. Рошаль, Б. Н. Райкис. – Москва, 1985. – 25 с. [405].

67. Шаймухаметова, Л. Х. Качественный и количественный состав пыльцы в атмосфере г. Уфа (2011-2012 гг.) [Текст] / Л. Х. Шаймухаметова, Э. И. Гандалипова // Экологический сборник : труды молодых ученых Поволжья : [доклады молодежной научной конференции "Актуальные проблемы экологии Волжского бассейна", Тольятти, 11-12 марта 2015 г.]. Вып. 5 / РАН, Ин-т экологии Волж. бассейна [и др] ; под ред. С. А. Сенатора, О. В. Мухортовой, С. В. Саксонова. – Тольятти : ИЭВБ РАН : Кассандра, 2015. – С. 396–399.

68. Шамгунова, Б. А. Календарь цветения аллергенных растений Астрахани [Текст] / Б. А. Шамгунова, Л. В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 201–204.

69. Шамгунова, Б. А. Клинико-эпидемиологические и иммуногенетические особенности пыльцевой аллергии в Астраханской области [Текст]

: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.09 / Б. А. Шамгунова. – Саратов, 2012. – 43 с.

70. Шамгунова, Б. А. Свойства пылевых аллергенов и их клиническое значение [Текст] : (обзор) / Б. А. Шамгунова, Б. Н. Левитан, А. Р. Сартова, Л. Г. Ярилина, С. В. Сучков // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 21–27.

71. Ярилин, А. А. Иммунология [Текст] : учебник ... для последипломного образования врачей по специальности «Аллергология и иммунология» / А. А. Ярилин. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.

72. Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens [Text] / M. Akdis, C. A. Akdis // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 133 (3). – P. 621–631.

73. Allergic Rhinitis and its Impact on Astma (ARIA): 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) [Text] / World Health Organization, GA(2)LEN, AllerGen [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63. – Sup.86. – P. 8–160.

74. Arshad, S. H. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study [Text] / S. H. Arshad, S. M. Tariq, S. Matthews, E. Hakim // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108 (2). – E. 33.

75. Asero, R. Concomitant sensitization to ragweed and mugwort pollen: who is who in clinical allergy? [Text] / R. Asero, E. Bellotto, A. Ghiani, R. Aina, D. Villalta, S. Citterio // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2014. – Vol. 113(3). – P. 307–313.

76. Asero, R. Artemisia and Ambrosia hypersensitivity: co-sensitization or co-recognition? [Text] / R. Asero, N. Wopfner, P. Gruber, G. Gadermeier, F. Ferreira // Clinical & Experimental Allergy. – 2006. – Vol. 36 (5). – P. 658–665.

77. Asero, R. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic

differences between short and giant ragweed [Text] / R. Asero, B. Weber, G. Mistrello, S. Amato, E. Madonini, O. Cromwell // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2005. – Vol. 116 (5). – P. 1036–1041.

78. Asero, R. The changing pattern of ragweed allergy in the area of Milan, Italy [Text] / R. Asero // Allergy. – 2007. – Vol. 62 (9). – P. 1097–1099.

79. Bacsı, A. Subpollen particles: carriers of allergenic proteins and oxidases [Text] / A. Bacsı, B. K. Choudhury, N. Dharajiya, S. Sur, I. Boldogh // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 118 (4). – P. 844–850.

80. Berger, U. Individual pollen exposure measurements: are they feasible? [Text] / U. Berger, M. Kmenta, K. Bastl // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 14 (3). – P. 200–205.

81. Bernstein, I. L. Allergy diagnostic testing: an update practice parameter [Text] / I. L. Bernstein, J. T. Li, D. I. Bernstein, R. Hamilton, S. Spector, R. Tan, S. Sicherer, D. Golden, D. A. Khan, R. A. Nicklas, J. M. Portnoy, J. Blessing-Moore, L. Cox, D. M. Lang, J. Oppenheimer, C. C. Randolph, D. E. Schuller, S. A. Tilles, D. V. Wallace, E. Levetin, R. Weber // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2008. – Vol. 100. – Suppl. 3. – P. 1–148.

82. Bernstein, I. L. In vitro cross-allergenicity of major aeroallergenic pollens by the radioallergosorbent technique [Text] / I. L. Bernstein, M. Perera, J. Gallagher, J. G. Michael, S. G. Johansson // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1976. – Vol. 57 (2). – P. 141–152.

83. Blomme, K. Prevalence of allergic sensitization versus allergic rhinitis symptoms in an unselected population [Text] / K. Blomme, P. Tomassen, H. Lapeere, W. Huvenne, M. Bonny, F. Acke // International Archives of Allergy and Immunology. – 2013. – Vol. 160 (2). – P. 200–207.

84. Borres, M. P. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology [Text] / M. P. Borres, M. Ebisawa, P. A. Eigenmann // Pediatric Allergy and Immunology. – 2011. – Vol. 22 (5). – P. 454–461.

85. Bosch-Cano, F. Human exposure to allergenic pollens: A comparison between urban and rural areas [Text] / F. Bosch-Cano, N. Bernard, B. Sudre, F.

Gillet, M. Thibaudon, H. Richard, P.-M. Badot, P. Ruffaldi // *Environmental Research*. – 2011. – Vol. 111 (5). – P. 619–625.

86. Bousquet, J. MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation [Text] / J. Bousquet, H. J. Schunemann, J. Fonseca, H. Schunemann, J. Fonseca, B. Samolinski, C. Bachert, G. Canonica, T. Casale, A. Cruz et al. // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, is. 11. – P. 1372–1392.

87. Bousquet, P. J. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I) [Text] / P. J. Bousquet, C. Castelli, J. P. Daures, J. Heinrich, R. Hooper, J. Sunyer, M. Wjst, D. Jarvis, P. Burney // *Annals of Epidemiology*. – 2010. – Vol. 20. – P. 797–803.

88. Breiteneder, H. A classification of plant food allergens [Text] / H. Breiteneder, C. Radauer // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 113 (5). – P. 821–830.

89. Breton, M. C. Relationship between climate, pollen concentrations of Ambrosia and medical consultations for allergic rhinitis in Montreal, 1994-2002 [Text] / M. C. Breton, M. Garneau, I. Fortier, F. Guay, J. Louis // *Science of the Total Environment*. – 2006. – Vol. 370 (1). – P. 39–50.

90. Broniatowski, D. A. National and local influenza surveillance through Twitter: an analysis of the 2012-2013 influenza epidemic [Electronic resource] / D. A. Broniatowski, M. J. Paul, M. Dredze // *PLoS One*. – Electron. dan. – 2013. – Vol. 8 (12). – E83672. – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083672>. – Title of screen.

91. Brożek, L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines –2016 revision [Text] / L. Brożek, J. Bousquet, I. Agache, A. Agarwal, C. Bachert, S. Bosnic-Anticevich, R. Brignardello-Petersen, G. Canonica, T. Casale, N. Chavannes, J. Correia de Sousa, A. Cruz, C. Cuello-Garcia, P. Demoly, M. Dykewicz, I. Etxeandia-Ikobaltzeta, I. Florez, W. Fokkens, J. Fonseca, P. Hellings, L. Klimek // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140 (4). – P. 950–958.

92. Bullock, J. Assessing and controlling the spread and the effects of common ragweed in Europe [Electronic resource] : final report : ENV.B2/ETU/2010/0037 / European Commission; J. Bullock, D. Chapman, S. Schaffer, D. Roy, M. Girardello, T. Haynes. – Electron. dan. – Cop. 2012. – 456 p. – Mode of access: http://ec.europa.eu/environment/nature/invasivealien/docs/Final_Final_Report.pdf. – Title of screen.

93. Bush, R. K. The Impact of Climate Change on Ragweed Pollination [Text] / R. K. Bush // Current Allergy and Asthma Reports. – 2011. – Vol. 11, is. 5. – P. 341.

94. Buters, J. *Ambrosia artemisiifolia* (ragweed) in Germany – current presence, allergological relevance and containment procedures [Text] / J. Buters, B. Alberternst, S. Nawrath, M. Wimmer, C. Traidl-Hoffmann, U. Starfinger, H. Behrendt, C. Schmidt-Weber, K.-C. Bergmann // Allergo Journal International. – 2015. – Vol. 24, is. 4. – P. 108–120.

95. Caillaud, D. Effects of airborne birch pollen levels on clinical symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis [Text] / D. Caillaud, S. Martin, C. Segala, J.P. Besancenot, B. Clot, M. Thibaudon // International Archives of Allergy and Immunology. – 2014. – Vol. 163 (1). – P. 43–50.

96. Caillaud, D. M. Nonlinear short-term effects of airborne Poaceae levels on hay fever symptoms [Text] / D. M. Caillaud, S. Martin, C. Segala, J. P. Besancenot, B. Clot, M. Thibaudon // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 130. – P. 812–814.

97. Calderon, M. A. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence [Text] / M. A. Calderon, L. Cox, T. B. Casale, P. Moingeon, P. Demoly // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 129 (4). – P. 929–934.

98. Canis, M. IgE reactivity patterns in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed and mugwort pollens [Text] / M. Canis, S. Becker, M. Gröger, M. F. Kramer // American Journal of Rhinology & Allergy. – 2012. – Vol. 26 (1). – P. 31–35.

99. Canonica, G. W. A WAO-ARIA-GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics [Text] / G. W. Canonica, I. J. Ansotegui, R. Pawankar, P. Schmid-Grendelmeier, M. van Hage, C. Eo Baena-Cagnani, G. Melioli, C. Nunes, G. Passalacqua, L. Rosenwasser, H. Sampson, Joaquin Sastre // World Allergy Organ J. – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 17.

100. Cecchi, L. Long distance transport of ragweed pollen as a potential cause of allergy in central Italy [Text] / L. Cecchi, M. Morabito, M. P. Domeneghetti, A. Crisci, M. Onorari, S. Orlandini // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2006. – Vol. 96 (1). – P. 86–91.

101. Chapin III, F. S. Responses of Arctic tundra to experimental and observed changes in climate [Text] / F. S. Chapin III, G. R. Shaver, A. Giblin, K. J. Nadelhoffer, J. A. Laundre // Ecology. – 1995. – Vol. 76. – P. 694–711.

102. Chapoval, S. P. HLA-DQ6 and HLA-DQ8 transgenic mice respond to ragweed allergens and recognize a distinct set of epitopes on short and giant ragweed group 5 allergens [Text] / S. P. Chapoval, T. Neeno, C. J. Krco, E.V. Marietta, J. Harders, C.S. David // Journal of Immunology. – 1998. – Vol. 161. – P. 2032–2037.

103. Christensen, L. H. Short ragweeds is highly cross-reactive with other ragweeds [Text] / L. H. Christensen, H. Ipsen, H. Nolte, J. Maloney, H. S. Nelson, R. Weber, K. Lund // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2015. – Vol. 115, is. 6. – P. 490–495.

104. Corsico, R. An epidemiological survey on the allergological importance of some emerging pollens in Italy [Text] / R. Corsico, P. Falagiani, R. Ariano, D. Berra, C. Biale, F. Bonifazi, P. Campi, V. Feliziani, G. Frenguelli, M. Galimberti, M. T. Gallesio, G. Liccardi, A. Loreti // Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. – 2000. – Vol. 10 (3). – P. 155–161.

105. Cox, L. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update [Text] / L. Cox, H. Nelson, R. Lockey, C. Calabria, T. Chacko, I. Finegold, M. Nelson, R. Weber, D. I. Bernstein, J. Blessing-Moore, D. A. Khan, D. M. Lang, R. A. Nicklas, J. Oppenheimer, J. M. Portnoy, C. Randolph, D. E. Schuller, S. L. Spector, S. Tilles, D. Wallace // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol.

127. –S.1–55.

106. D'Amato, G. European allergenic pollen types [Text] / G. D'Amato, F. M. Spieksma // *Aerobiologia*. – 1992. – Vol. 8. – P. 447–450.

107. Déchamp, C. Ambrosia pollinosis [Text] / C. Déchamp // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2013. – Vol. 30 (4). – P. 316–327.

108. Diana, J. B. Ragweed in Australia [Text] / J. B. Diana, V. Delpech, J. Beard, P. Bass, R. S. Walls // *Aerobiologia*. – 2000. – Vol. 16, is. 1. – P. 107–111.

109. Durham, S. R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial [Text] / S. R. Durham, W. Emminger, A. Kapp, J. G. de Monchy, S. Rak, G. K. Scadding, P. A. Wurtzen, J. S. Andersen, B. Tholstrup, B. Riis, R. Dahl // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 129. – P. 717–725.

110. El-Qutob, D. Vaccine development and new attempts of treatment ragweed allergy [Text] / D. El-Qutob // *Therapeutic Advances in Vaccines*. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 41–47.

111. Emberlin, J. The effects of patterns in climate and pollen abundance on allergy [Text] / J. Emberlin // *Allergy*. – 1994. – Vol. 49. – P. 15–20.

112. Farrokhi, S. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of Iran: based on skin prick test reactivity [Text] / S. Farrokhi, M. K. Gheybi, A. Movahed, R. Tahmasebi, D. Iranpour, A. Fatemi, R. Etemadan, M. Gooya, S. Zandi, H. Ashourinejad, S. Alavizadeh, S. Khoddami // *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2015. – Vol. 14 (2). – P. 133–138.

113. Ferreira, F. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy [Text] / F. Ferreira, M. Wolf, M. Wallner // *Yonsei Medical Journal*. – 2014. – Vol. 55 (4). – P. 839–852.

114. Gadermaier, G. Biology of weed pollen allergens [Text] / G. Gadermaier, A. Dedic, G. Obermeyer, S. Frank, M. Himly, F. Ferreira // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2004. – Vol. 4 (5). – P. 391–400.

115. Gaspar-López, A. Prevalence of pollinosis in patients with allergic

asthma, rhinitis and conjunctivitis in the South of Mexico City 2007-2013 [Text] / A. Gaspar-López, E. López-Rocha, K. Rodríguez-Mireles // Revista Alergia Mexico. – 2014. – Vol. 61 (3). – P. 147–152.

116. Ghosh, B. Cloning the cDNA encoding the AmbtV allergen from giant ragweed (*Ambrosia trifida*) pollen [Text] / B. Ghosh, M. P. Perry, D. G. Marsh // Gene. – 1991. – Vol. 101(2). – P. 231–238.

117. Grewling, Ł. Mesoscale atmospheric transport of ragweed pollen allergens from infected to uninfected areas [Text] / Ł. Grewling, P. Bogawski, D. Enerowicz., M. Czarnecka-Operacz, B. Šikoparija, C. A. Skjøth, M. Smith // International Journal of Biometeorology. – 2016. – Vol. 60 (10). – P. 1493–1500.

118. Hamaoui-Laguel, L. Effects of climate change and seed dispersal on airborne ragweed pollen loads in Europe [Text] / L. Hamaoui-Laguel, R. Vautard, L. Liu, F. Solmon, N. Viovy, D. Khvorostyanov, F. Essl, I. Chuine, A. Colette, M. A. Semenov, A. Schaffhauser, J. Storkey, M. Thibaudon, M. M. Epstein // Nature Climate Change. – 2015. – Vol. 5. – P. 766–771.

119. Hamilton, R. G. Molecular allergy diagnostics: analytical features that support clinical decisions [Text] / G. R. Hamilton, J. Kleine-Tebbe // Current Allergy and Asthma Reports. – 2015. – Vol. 15 (9). – P. 57.

120. Harrison, S. K. Postdispersal predation of giant ragweed (*Ambrosia trifida*) seed in no-tillage corn [Text] / S. K. Harrison, E. E. Regnier, J. T. Schmoll // Weed Science. – 2003. – Vol. 51. – P. 955–964.

121. Howard, L. E. *Ambrosia* pollen in Tulsa, Oklahoma: aerobiology, trends, and forecasting model development [Text] / L. E. Howard, E. Levetin // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2014. – Vol. 113 (6). – P. 641–646.

122. Huang, S. K. Human T-cell responses to ragweed allergens: Amb V homologues [Text] / S. K. Huang, D. G. Marsh // Immunology. – 1991. – Vol. 73 (3). – P. 363–365.

123. Jahn-Schmid, B. Humoral and cellular cross-reactivity between Amb a 1, the major ragweed pollen allergen, and its mugwort homolog Art v 6 [Text] / B. Jahn-Schmid, M. Hauser, N. Wopfner, P. Briza, U. E. Berger, R. Asero, C. Ebner, F.

Ferreira, B. Bohle // Journal of Immunology. – 2012. – Vol. 188 (3). – P. 1559–1567.

124. Jutel, M. International consensus on allergy immunotherapy [Text] / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini, A. W. Burks, M. Calderon, W. Canonica, L. Cox, P. Demoly, A. J. Frew, R. O'Hehir, J. Kleine-Tebbe, A. Muraro, G. Lack, D. Larenas, M. Levin, H. Nelson, R. Pawankar, O. Pfaar, R. van Ree, H. Sampson, A. F. Santos, G. Du Toit, T. Werfel, R. Gerth van Wijk, L. Zhang, C. Akdis // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 136 (3). – P. 556–568.

125. Kadocsa, E. Lawn grass (Poaceae) causing hayfever in the South Plain of Hungary. Results of aeropalinologic and allergologic studies 1989-95 [Text] / E. Kadocsa, M. Juhász // Orvosi Hetilap. – 1997. – Vol. 138 (14). – P. 851–854.

126. King, T. P. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee [Text] / T. P. King, D. Hoffman, H. Lowenstein, D. G. Marsh, T. A. Platts-Mills, W. Thomas // International Archives of Allergy and Immunology. – 1994. – Vol. 105 (3). – P. 224–233.

127. Kmenta, M. Development of personal pollen information-the next generation of pollen information and a step forward for hay fever sufferers [Text] / M. Kmenta, K. Bastl, S. Jager, U. Berger // Int J. Biometeorol. – 2014. – Vol. 58. – P. 1721–1726.

128. Koberlein, J. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis [Text] / J. Koberlein, C. K. Anna, J. Sieber, R. Mosges // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. – 2013. – Vol. 31 (2). – P. 148–156.

129. König, V. A model for the determination of pollen count using google search queries for patients suffering from allergic rhinitis [Electronic resource] / V. König, R. Mosges // Journal of Allergy. – Electron. dan. – 2014. – Vol. 2014, № 381983. – Published online. – Mode of access: [https://doi: 10.1155/2014/381983](https://doi.org/10.1155/2014/381983). – Title of screen.

130. Laaidi, K. Airborne pollen of Ambrosia in Burgandy (France) 1996–1997 [Text] / K. Laaidi, M. Laaidi // Aerobiologia. – 1999. – Vol. 15, is. 1. – P. 65–69.

131. Léonard, R. A new allergen from ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) with homology to Art v 1 from mugwort [Text] / R. Léonard, N. Wopfner, M. Pabst, J. Stadlmann, B. O. Petersen, J. Ø. Duus, M. Himly, C. Radauer, G. Gadermaier, E. Razzazi-Fazeli, F. Ferreira, F. Altmann // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – Vol. 285 (35). – P. 27192–27200.

132. Loureiro, G. Reactividade cutânea a aeroalergénios numa população alérgica da Cova da Beira [Text] / G. Loureiro, B. Blanco, M. A. São Braz, C. Pereira // *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. – 2003. – Vol. 9. – P. 107–116.

133. Lu, D.W. Investigations on ragweed pollens in the air in Qingdao District and its allergenicity [Text] / D.W. Lu // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 1992. – Vol. 26 (4). – P. 216–218.

134. Luengo, O. Component resolved diagnosis: when should it be used? [Text] / O. Luengo, V. Cardona // *Clinical and Translational Allergy*. – 2014. – Vol. 4. – P. 28.

135. Macharadze, D. Ragweed allergy in the south of Russia – in the Chechen republic [Text] / D. Macharadze, H. Janaeva, K. Avilov // *Georgian Med News*. – 2017. – Vol. (266). – P. 93–99.

136. Makra, L. Meteorological variables connected with airborne ragweed pollen in southern Hungary [Text] / L. Makra, M. Juhasz, E. Borsos, R. Beczi // *International Journal of Biometeorology*. – 2004. – Vol. 49 (1). – P. 37–47.

137. Matricardi, P. M. EAACI Molecular Allergology User's Guide [Text] / P. M. Matricardi, J. Kleine-Tebbe, H. J. Hoffmann, R. Valenta, C. Hilger, S. Hofmaier, R. C. Aalberse, I. Agache, R. Asero, B. Ballmer-Weber, D. Barber, K. Beyer, T. Biedermann, M. B. Bilò, S. Blank, B. Bohle, P. P. Bosshard, H. Breiteneder, H. A. Brough, L. Caraballo, J. C. Caubet, R. Cramer, J. M. Davies, N. Douladiris, M. Ebisawa, P. A. Elgenmann, M. Fernandez-Rivas, F. Ferreira, G. Gadermaier, M. Glatz, R. G. Hamilton, T. Hawranek, P. Hellings, K. Hoffmann-Sommergruber, T. Jakob, U. Jappe, M. Jutel, S. D. Kamath, E. F. Knol, P. Korosec, A. Kuehn, G. Lack, A. L. Lopata, M. Mäkelä, M. Morisset, V. Niederberger, A. H. Nowak-Węgrzyn, Papadopoulos N.G., Pastorello E.A., Pauli G., Platts-Mills T., Posa

D., Poulsen L.K., Raulf M., Sastre J., Scala E., J.M. Schmid, P. Schmid-Grendelmeier, M. van Hage, R. van Ree, S. Vieths, R. Weber, M. Wickman, A. Muraro, M. Ollert // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2016. – Vol. 27. – P. 1–250.

138. Menzel, A. Trends in phonological phases in Europe between 1951 and 1996 [Text] / A. Menzel // *International Journal of Biometeorology*. – 2000. – Vol. 44. – P. 76–81.

139. Metzler, W. J. Determination of the three-dimensional solution structure of ragweed allergen Amb t V by nuclear magnetic resonance spectroscopy [Text] / W. J. Metzler, K. Valentine, M. Roebber, M. S. Friedrichs, D. G. Marsh, L. Mueller // *Biochemistry*. – 1992. – Vol. 31. – P. 5117–5127.

140. Moingeon, P. Identification of the cysteine protease Amb a x as a novel major allergen from short ragweed pollen (*Ambrosia artemisiifolia*) [Text] / P. Moingeon, J. Bouley, M. Mignon, V. Baron-Bodo, V. Bordas, L. Bussi eres, M.-N. Couret, A. Lautrette, T. Batard, R. Groeme, H. Chabre, E. Nony // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133, ins. 2. – Suppl. – P. AB101.

141. M soges, R. What Google (R) knows about the pollen season [Text] / R. M soges, M. Adrian, E. el Hassan, V. K nig // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66. – P. 707–708.

142. Nowak, D. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany [Text] / D. Nowak, J. Heinrich, R. Jorres, G. Gadermaier, A. Dedic, B. Niggemann, B. Maderegger, P. Gruber, F. Ferreira, O. Scheiner, K. Hoffmann-Sommergruber // *European Respiratory Journal*. – 1996. – Vol. 9 (12). – P. 2541–2552.

143. Nuti, S. V. The use of google trends in health care research: a systematic review [Electronic resource] / S. V. Nuti, B. Wayda, I. Ranasinghe, S. Wang, R. P. Dreyer, S. I. Chen, K. Murugiah // *PLoS One*. — Electron. dan. – 2014. – Vol. 9 (10). – E109583. – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109583>. – Title of screen.

144. Oberhuber, C. Prevalence of IgE-binding to Art v 1, Art v 4 and Amb a 1 in mugwort-allergic patients [Text] / C. Oberhuber, Y. Ma, N. Wopfner, G. Gadermaier, A. Dedic, B. Niggemann, B. Maderegger, P. Gruber, F. Ferreira, O. Scheiner, K. Hoffmann-Sommergruber // International Archives of Allergy and Immunology. – 2008. – Vol. 145 (2). – P. 94–101.

145. Oliveira, S. Pollen sensitisation prevalence on rhinitis patients-immunology attendance-Funchal Hospital [Text] / S. Oliveira, R. Camara, I. Camara, M. Carvalho, F. Borges // Allergy. – 2003. – Vol. 58. – Sup. 74. – P. 395.

146. Oswalt, M. L. Ragweed as an example of worldwide allergen expansion / [Text] / M. L. Oswalt, G. D. Marshall // Allergy, Asthma, and Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 4 (3). – P. 130–135.

147. Park, H. S. Are there any links between Hop Japanese pollen and other weed pollens or food allergens on skin prick tests? [Text] / H. S. Park, K. S. Jung, S. Y. Jee, S. H. Hong, H. Y. Kim, D. H. Nahm // Allergy and Asthma Proceedings. – 2001. – Vol. 22 (1). – P. 43–46.

148. Peternel, R. Variation in ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) pollen concentration in central Croatia, 2002- 2003 [Text] / R. Peternel, J. Culig, L. Srnec, I. Vukusić, I. Hrga // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. – 2005. – Vol.12. – P. 11–6.

149. Pham, J. Sequence conservation predicts T cell reactivity against ragweed allergens [Text] / J. Pham, C. Oseroff, D. Hinz, J. Sidney, S. Paul, J. Greenbaum, R. Vita, E. Phillips, S. Mallal, B. Peters, A. Sette // Clinical & Experimental Allergy. – 2016. – Vol. 46 (9). – P. 1194–1205.

150. Ree, R. van. How far can we simplify in vitro diagnostics for grass pollen allergy? A study with 17 whole pollen extracts and purified natural and recombinant major allergens [Text] / R. van Ree, W.A van Leeuwen, R. C. Aalberse // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1998. – Vol. 102. – P. 184–190.

151. Reed, S. D. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature [Text] / S. D. Reed, T. A. Lee, D. C. McCrory // Pharmacoeconomics. – 2004. – Vol. 22. – P. 345–361.

152. Roebber, M. Immunochemical and genetic studies of Amb.t. V (Ra5G), an Ra5 homologue from giant ragweed pollen [Text] / M. Roebber, D. G. Klapper, L. Goodfriend, W. B. Bias, S. H. Hsu, D. G. Marsh // *Journal of Immunology*. – 1985. – Vol. 134 (5). – P. 3062–3069.

153. Šaulienė, I. The impact of pollen load on quality of life: a questionnaire-based study in Lithuania [Text] / I. Šaulienė, L. Šukienė, D. Kainov, J. Greičiuvienė // *Aerobiologia*. – 2016. – Vol. 32, is. 2. – P. 157–170.

154. Scevkova, J. Influence of airborne pollen counts and length of pollen season of selected allergenic plants on the concentration of sIgE antibodies on the population of Bratislava, Slovakia [Text] / J. Scevkova, J. Dušička, M. Hrubíško, K. Mičieta // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2015. – Vol. 22 (3). – P. 451–455.

155. Schmid-Grendelmeier, P. Recombinant allergens. For routine use or still only science? [Text] / P. Schmid-Grendelmeier // *Hautarzt*. – 2010. – Vol. 61 (11). – P. 946–953.

156. Stefanic, E. Airborne ragweed pollen concentration in north-eastern Croatia and its relationship with meteorological parameters [Text] / E. Stefanic, V. Kovacevic, Z. Lazanin // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2005. – Vol. 12. – P. 75–79.

157. Stemeseder, T. Marker allergens of weed pollen – basic considerations and diagnostic benefits in the clinical routine: part 16 of the series molecular allergology [Text] / T. Stemeseder, W. Hemmer, T. Hawranek, G. Gadermaier // *Allergo Journal International*. – 2014. – Vol. 23 (8). – P. 274–280.

158. Stępańska, D. Co-occurrence of *Artemisia* and *Ambrosia* pollen seasons against the background of the synoptic situations in Poland [Text] / D. Stępańska, D. Myszkowska, E. Leśkiewicz, K. Piotrowicz, K. Borycka, K. Chłopek, K. Grewling, Ł. Kasprzyk, I. Majkowska-Wojciechowska, B. Malkiewicz, M. Nowak, M. Piotrowska-Weryszko, K. Puc, M. Weryszko-Chmielewska // *International Journal of Biometeorology*. – 2017. – Vol. 61(4). – P. 747–760.

159. Stewart, G. A. Allergen structure and function [Text] / G. A. Stewart, C.

Robinson // Allergy: principles and practice / N. F. Adkinson, J. W. Yunginger, W. W. Busse [et al.], eds. – 6th ed. – Philadelphia: Mosby, 2003. – P. 585–609.

160. Storkey, J. A process-based approach to predicting the effect of climate change on the distribution of an invasive allergenic plant in Europe [Electronic resource] / J. Storkey, P. Stratonovitch, D. S. Chapman, F. Vidotto, M. A. Semenov // PLoS One. – Electron. dan. – 2014. – Vol. 9 (2). – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088156>. – Title of screen.

161. Suphioglu, C. What are the important allergens in grass pollen that are linked to human allergic diseases? [Text] / C. Suphioglu // Clinical & Experimental Allergy. – 2000. – Vol. 30. – P. 1335–1341.

162. Tosi, A. Time lag between Ambrosia sensitisation and Ambrosia allergy: a 20-year study (1989-2008) in Legnano, northern Italy [Text] / A. Tosi, B. Wüthrich, M. Bonini, B. Pietragalla-Köhler // Swiss Medical Weekly. – 2011. – Vol. 141. – W13253.

163. Valenta, R. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area [Text] / R. Valenta, T. Twaroch, I. Swoboda // Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 17. – P. 88–92.

164. Verini, M. Sensitization to environmental antigens in asthmatic children from a central Italian area [Text] / M. Verini, N. Rossi, A. Verrotti, G. Pelaccia, A. Nicodemo, F. Chiarelli // Science of the Total Environment. – 2001. – Vol. 270 (1–3). – P. 63–69.

165. Wallner, M. Specific immunotherapy in pollen allergy [Text] / M. Wallner, P. Briza, J. Thalhamer, F. Ferreira // Current Opinion in Molecular Therapeutics. – 2007. – Vol. 9 (2). – P. 160–167.

166. Wayne, P. Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) is increased in CO₂-enriched atmospheres [Text] / P. Wayne, S. Foster, J. Connolly, F. Bazzaz, P. Epstein // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2002. – Vol. 88. – P. 279–282.

167. Wedner, H. J. Allergic reactivity to *Parthenium hysterophorus* pollen: an

ELISA study of 582 sera from the United States Gulf Coast [Text] / H. J. Wedner, P. Wilson, W. H. Lewis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1989. – Vol. 84 (2). – P. 263–271.

168. White Book on Allergy [Electronic resource] / World Allergy Organization (WAO); ed. by R. Pawankar, S.T. Holgate, G. W. Canonica, R. F. Lockey. – Electron. dan. – Cop. 2011. – 210 p. – Mode of access: <http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy.pdf>. – Title of screen.

169. White, J. F. Key pollen allergens in North America [Text] / J. F. White, D. I. Bernstein // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2003. – Vol. 91. – P. 425–435.

170. Yin, P. P. Impacts of *Ambrosia trifida* invasion plant biodiversity [Text] / P. P. Yin, J. D. Li, H. Yin // *Journal of Northwest Agriculture and Forestry University*. – 2010. – Vol. 23. – P. 565–569.

171. Zemmer, F. Ragweed pollen observed in Turkey: detection of sources using back trajectory models [Text] / F. Zemmer, F. Karaca, F. Ozkaragoz // *Science of The Total Environment*. – 2012. – Vol. 430. – P. 101–108.

172. Zhu, X. T cell epitope mapping of ragweed pollen allergen *Ambrosia artemisiifolia* (Amb a 5) and *Ambrosia trifida* (Amb t 5) and the role of free sulfhydryl groups in T cell recognition [Text] / X. Zhu, J. L. Greenstein, B. L. Rogers, M. C. Kuo // *Journal of Immunology*. – 1995. – Vol. 155 (10). – P. 5064–5073.

173. Ziska, K. The potential influence of rising atmospheric carbon dioxide (CO₂) on public health: pollen production of the common ragweed as a test case [Text] / K. Ziska, F. Caulfield // *World Journal of Research and Review*. – 2000. – Vol. 12. – P. 449–457.

174. Ziska, L. H. Cities as harbingers of climate change: common ragweed, urbanization, and public health [Text] / L. H. Ziska, D. E. Gebhard, D. A. Frenz, S. Faulkner, B. D. Singer, J. G. Straka // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2003. – Vol. 111. – P. 290–295.