



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Tomasz Rosada

**Analiza uczuleń na komponenty alergenowe wybranych zwierząt
futerkowych na podstawie wyników testów molekularnych
ImmunoCAP ISAC oraz Allergy Xplorer-ALEX.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:
dr hab. n. med. Natalia Ukleja – Sokołowska, prof. UMK

Bydgoszcz 2024r.

Quod scimus, gutta est, ignoramus mare...

*Dziękuję mojemu Promotorowi,
dr hab. n. med. Natalii Ukleji-Sokołowskiej, prof. UMK,
której wiedza i doświadczenie były moim drogowskazem,
a wyrozumiałość i otwartość sprawiły,
że tworzenie pracy było przyjemnością.*

SPIS TREŚCI

1	WSTĘP	6
1.1	Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023- część 1. Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4).....	7
1.2	Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023- część 2. Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4).....	19
1.3	Rosada T, Lis K, Bartuzi Z, Grzešek-Kaczyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. Journal of Clinical Medicine. 2024 May 30;13(11):3239.....	29
1.4	Rosada T, Bartuzi Z, Grzešek-Kaczyńska M, Rydzyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Treatment of Allergies to Fur Animals. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jun 29;25(13):7218.....	52
2	CELE I METODOLOGIA BADANIA	72
2.1	CELE BADANIA:.....	72
2.2	METODOLOGIA BADANIA.....	72
2.3	ANALIZA STATYSTYCZNA.....	74
3	WYNIKI	76
3.1	IMMUNOCAP ISAC.....	76
3.1.1	Charakterystyka grupy badanej	76
3.1.1.1	Badana populacja (BP)	76
3.1.1.2	Grupa uczulonych na min. jeden alergen zwierząt (UZ)	77
3.1.1.3	Grupy wiekowe badanych	79
3.1.2	Otrzymane wyniki	79
3.1.2.1	Ogólna analiza profilu uczuleniowego badanych.....	79
3.1.2.2	Analiza profilu uczuleniowego badanych z uwzględnieniem komponent alergenowych	80
3.1.2.3	Odsetek uczuleń na komponenty alergenowe poszczególnych zwierząt	81
3.1.2.4	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na psa	82
3.1.2.5	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na kota	83
3.1.2.6	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na konia	85
3.1.2.7	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na mysz	87
3.1.2.8	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na krowę	88
3.1.2.9	Odsetek występowania asIgE w poszczególnych „parach” lipokalin i albumin surowicy	89
3.1.2.10	Monosensytyzacja wśród uczulonych na zwierzęta futerkowe.....	90
3.1.2.11	Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych	91
3.1.2.12	Analiza statystyczna z uwzględnieniem stężeń i poziomów asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych i zależności pomiędzy nimi	91
3.2	ALLERGY XPLOER - ALEX.....	110
3.2.1	Charakterystyka grupy badanej	110
3.2.1.1	Badana populacja (BP)	110
3.2.1.2	Grupa uczulonych na min. jeden alergen zwierząt (UZ)	111
3.2.1.3	Grupy wiekowe badanych	113
3.2.2	Otrzymane wyniki	113
3.2.2.1	Ogólna analiza profilu uczuleniowego badanych.....	113
3.2.2.2	Analiza profilu uczuleniowego badanych z uwzględnieniem komponent alergenowych	114
3.2.2.3	Odsetek uczuleń na komponenty alergenowe poszczególnych zwierząt	117
3.2.2.4	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na psa	119
3.2.2.5	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na kawie domową	120
3.2.2.6	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na kota	122
3.2.2.7	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na mysz	123
3.2.2.8	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na królika.....	124
3.2.2.9	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na szczura	126
3.2.2.10	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na krowę	127
3.2.2.11	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na kozę	128
3.2.2.12	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na konia	130
3.2.2.13	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na świnię	131

3.2.2.14	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na chemicznika dżungarskiego	132
3.2.2.15	Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na owcę.....	134
3.2.2.16	Odsetek występowania asIgE w poszczególnych „parach” lipokalin i albumin surowicy	135
3.2.2.17	Monosensytyzacja wśród uczulonych na zwierzęta futerkowe.....	136
3.2.2.18	Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych.....	136
3.2.2.19	Analiza statystyczna z uwzględnieniem stężeń i poziomów asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych i zależności pomiędzy nimi	138
4	DYSKUSJA	164
4.1	CZĘSTOŚĆ UCZULEŃ NA ZWIERZĘTA FUTERKOWE.....	164
4.2	OGÓLNA ANALIZA PROFILU UCZULENIOWEGO BADANYCH.....	164
4.3	ANALIZA PROFILU UCZULENIOWEGO BADANYCH W OPARCIU O KOMPONENTY ALERGENOWE ZWIERZĄT	166
4.4	PŁEĆ A ALERGIA NA ZWIERZĘTA FUTERKOWE	167
4.5	WIEK A ALERGIA NA ZWIERZĘTA FUTERKOWE	168
4.6	CHARAKTERYSTYKA UCZULEŃ NA POSZCZEGÓLNE ALERGENY	170
4.6.1	Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny kota.....	170
4.6.2	Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny psa	175
4.6.3	Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny konia	178
4.6.4	Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny bydła domowego (krowa).....	183
4.6.5	Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny myszy domowej	185
4.6.6	Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny innych zwierząt	189
4.7	ALERGIE KRZYŻOWE W PRZYPADKU UCZULENIA NA ZWIERZĘTA FUTERKOWE – ANALIZA KOMPONENTOWA	196
4.8	MONOSENSYTYZACJA NA ALERGENY ZWIERZĄT FUTERKOWYCH	201
4.9	UCZULENIE NA ALERGENY SWOISTE GATUNKOWO	205
4.10	ZNACZENIE EKSTRAKTÓW ALERGENOWYCH W ANALIZIE PROFILU UCZULENIOWEGO NA ZWIERZĘTA.....	206
4.11	OCENA PRZYDATNOŚCI ANALIZOWANYCH METOD DIAGNOSTYCZNYCH W UCZULENIU NA ZWIERZĘTA	210
4.12	IMMUNOCAP ISAC I ALLERGY XPLOER – ALEX. METODY ALTERNATYWNE CZY KOMPLEMENTARNE?	215
5	OGRANICZENIA PREZENTOWANEGO BADANIA	219
5.1	BADANIE RETROSPEKTYWNE.....	219
5.2	NIEKOMPATYBILNOŚĆ WYNIKÓW	220
5.3	ZMIANA SKŁADU TESTÓW	220
5.4	OGRANICZENIA EPIDEMIOLOGICZNE.....	220
6	WNIOSKI	221
7	STRESZCZENIE.....	223
7.1	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	223
7.2	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	226
8	PIŚMIENNICTWO	231
9	ZAŁĄCZNIKI.....	241
9.1	WYKAZ TABEL.....	241
9.2	WYKAZ RYCIN	242
9.3	ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ	247
9.4	OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI	248

1 WSTĘP

Alergia na zwierzęta futerkowe jest istotnym problemem klinicznym. Ekspozycja na alergeny zwierzęce, warunkująca rozwój procesów immunologicznych i powstawanie objawów klinicznych, nie ogranicza się wyłącznie do kontaktu ze zwierzętami domowymi, takimi jak kot czy pies, ale może wynikać również z narażenia zawodowego. Zwierzęta domowe, gospodarskie, laboratoryjne czy hodowane w celach hobbystycznych mogą być przyczyną alergii. Dla niektórych, ekspozycja na alergeny zwierząt wiąże się z rozwojem chorób alergicznych, których objawy znacząco obniżają jakość życia, a czasami mogą prowadzić do ciężkich schorzeń upośledzających normalne funkcjonowanie.

We wstępie do rozprawy przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący uczulenia na zwierzęta futerkowe. Uwzględniono takie elementy, jak charakterystyka komponent alergenowych wybranych zwierząt, dostępne metody diagnostyczne oraz możliwości terapeutyczne.

Wstęp teoretyczny, obejmujący ww. elementy, stanowi cykl czterech publikacji naukowych, o łącznej punktacji ministerialnej 320 pkt. [IF 8,3 pkt].

1. **Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 1.** Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4).
2. **Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 2.** Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4).
3. **Rosada T, Lis K, Bartuzi Z, Grzešk-Kaczyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024.** Journal of Clinical Medicine. 2024 May 30;13(11):3239.
4. **Rosada T, Bartuzi Z, Grzešk-Kaczyńska M, Rydzyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Treatment of Allergies to Fur Animals.** International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jun 29;25(13):7218.

Wkład poszczególnych autorów w powstawanie ww. publikacji przedstawiono w Aneksie.

Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023 – część 1

Allergens of furry animals. State of knowledge in 2023 – part 1

TOMASZ ROSADA¹, MARCELINA BARTUZI², NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA¹

¹ Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Katedra i Klinika Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

* Autor do korespondencji

Streszczenie

Zwierzęta, takie jak psy i koty, na stałe zagościły w naszych domach. Wiele osób nie wyobraża sobie życia bez ulubionego czworonożca. Niestety pojawienie się zwierząt w otoczeniu człowieka związane jest z ekspozycją na liczne alergeny.

Alergia na zwierzęta futerkowe w chwili obecnej jest relatywnie częstą postacią uczulenia i dotyczy zarówno dorosłych, jak i dzieci. Możliwość diagnostyki uczulenia na konkretne białka, które znajdują się w wydzielinach zwierząt i wiedza na temat roli biologicznej tych alergenów umożliwia wydanie pacjentom bardziej szczegółowych i adekwatnych zaleceń. Właściwa interpretacja oznaczeń komponentowych stanowi jednak nadal wyzwanie dla lekarza praktyka.

W pierwszej części przeglądu alergenów zwierząt futerkowych, które są zaakceptowane przez podkomitet ds. nomenklatury alergenów WHO/IUIS, scharakteryzowano czynniki alergizujące psa, kota, świnki morskiej, chomika, dzungarskiego, chomika syryjskiego, myszy domowej oraz szczura.

W pracy poglądowej przedstawiono kompendium informacji o poznanych alergenach, które, mamy nadzieję, okaże się przydatne w codziennej pracy lekarza alergologa.

Słowa kluczowe: alergia, pies, kot, świnka morska, chomik, mysz domowa, szczur, komponenty alergenowe, Fel d 1

Summary

Furry animals, such as dogs and cats, are permanently settled in our homes. Many people cannot imagine life without their favorite pet. Unfortunately, the appearance of animals in the human environment is associated with exposure to numerous allergens.

Allergy to fur animals is currently a relatively common form of sensitization and affects both adults and children. The possibility of diagnosing sensitization to specific proteins that are found in animal secretions and knowledge about the biological role of these allergens allows patients to give more detailed and adequate recommendations. However, the correct interpretation of sensitization to allergen components is still a challenge for the clinician.

In the first part of the review the allergens (accepted by the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Committee) of dog, cat, guinea pig, jungle hamster, Syrian hamster, house mouse and rat were characterized.

The review article presents a compendium of information about the known allergens, which, we hope, will prove useful in the daily work of an allergist.

Key words: allergy, dog, cat, guinea pig, hamster, house mouse, rat, allergen components, Fel d 1

© *Allergia Astma Immunologia* 2023, 28(4) 95-104

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Tomasz Rosada

Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. Jana Bizziela w Bydgoszczy
ul. Ujejskiego 75 85-168 Bydgoszcz
e-mail: tomaszrosada@poczta.onet.pl

1. Wstęp

Alergologia jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną wiedzy. Co roku opisywane są nowe, potencjalnie uczulające białka. Niekiedy okazuje się, że te nowo odkryte alergeny pełnią ważną rolę w etiopatogenezie alergii, a fakt, że do tej pory nie były poznane wyjaśnia trudności diagnostyczne i terapeutyczne u chorych [1, 2].

Alergia na zwierzęta futerkowe jest istotnym problemem w praktyce lekarza alergologa. Jest relatywnie częsta, dotyczy zarówno dorosłych jak i dzieci. Co istotne, może także stać się poważnym problemem dla osób zawodowo zajmujących się zwierzętami, np. weterynarzy, pracowników ogrodów

zoologicznych, stadnin czy hodowców zwierząt. Wiedza o alergenach zwierząt futerkowych rośnie, a coraz więcej pacjentów ma dostęp do oznaczeń poszczególnych komponent alergenowych. Jednak jednym z największych wyzwań, przed którymi staje lekarz praktyk, jest właściwa kwalifikacja do metod diagnostycznych oraz odpowiednia interpretacja wyników diagnostyki komponentowej.

Zestawienie rodzin białek, do których należą poszczególne, poznane do tej pory, alergeny zwierząt futerkowych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Rodziny białek, do których należą poszczególne, poznane dotychczas, alergeny zwierząt futerkowych.

RODZINY BIAŁEK	PRZYKŁADOWE ALERGENY WYBRANYCH ZWIERZĄT FUTERKOWYCH									
lipokality	Can f 1	Can f 2	Can f 4	Can f 6	Fel d 4	Fel d 7	Cav p 1	Cav p 2	Cav p 3	Cav p 6
	Phod s 1	Mes a 1	Mus m 1	Rat n 1	Ory c 1	Ory c 2	Ory c 4	Bos d 2	Equ c 1	Equ c 2
albuminy surowicy	Can f 3	Fel d 2	Cav p 4	Bos d 6	Equ c 3					
kalikreiny	Can f 5									
cystatyny	Can f 8	Fel d 3								
uteroglobulina	Fel d 1									
immunoglobuliny	Fel d 5	Fel d 6	Bos d 7							
lipofiliny	Ory c 3									
kazeiny	Bos d 8	Bos d 9	Bos d 10	Bos d 11	Bos d 12					
lizozymy	Equ c 6	Equ a 6								
Inne	Can f 7	Fel d 8	Bos d 3	Bos d 4	Bos d 5	Bos d 13	Equ c 4			

2. Alergeny psa

Pies domowy (łac. *Canis familiaris* lub *Canis lupus familiaris*) to jedno z najpopularniejszych zwierząt domowych. Swoją popularność zawdzięcza przede wszystkim wrodzonym zdolnościom wchodzenia w interakcje z człowiekiem i tworzenia z nim swoistej „więzi” psycho-emocjonalnej. Warto podkreślić również potencjał terapeutyczny psów, co sprowadza się przede wszystkim do tzw. kynoterapii, która nie jest sposobem leczenia, ale metodą wzmacniającą efektywność podjętych działań leczniczych, takich jak rehabilitacja czy terapia psychologiczna. Dogoterapia nazywamy więc zajęcia motywacyjne, podczas których głównym motywatorem jest odpowiednio przeszkolony pies.

Niestety, u niektórych osób, po kontakcie z psem, obserwuje się objawy nadwrażliwości. Problem ten, przede wszystkim z uwagi na rozpowszechnienie gatunku, a tym samym zwiększoną ekspozycję na alergeny psa, staje się coraz bardziej istotny klinicznie.

Europejskie badanie pokazało, że przez 15 lat uczulenie na koty i psy wzrosło z 8% w 1992 r. do 26-27% w roku 2007, natomiast w polskim badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), przeprowadzonym przez Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego stwierdzono, że częstość deklarowanych objawów alergii na psa wynosi 9,2% badanej populacji, natomiast dodatnie testy skórne stwierdza się u 0,5% badanych [5, 6, 7]. Warto dodać, że częstość nadwrażliwości zmienia się z wiekiem, od 5% u dzieci w wieku od 7 do 8 lat, do 10% u dzieci w wieku od 11 do 12 lat. Odsetek uczulenia jest większy w grupie chorych z rozpoznaną astmą atopową [8].

Najprostszą drogą do uniknięcia objawów byłoby wykluczenie narażenia na uczulające alergeny. Jednak nieposiadanie psa we własnym miejscu zamieszkania wcale nie chroni przed uciążliwymi dolegliwościami u osób predysponowanych. Z uwagi na rosnącą popularność psów, jako zwierząt domowych, a także łatwość przemieszczania niewielkich molekuł o potencjale alergogennym, np. na powierzchni ubrań właścicieli psów, alergeny te występują w miejscach,

gdzie zwierzęta na co dzień nie przebywają lub nawet tam, gdzie nigdy nie były.

Do ekspozycji na alergeny dochodzi najczęściej drogą wziewną lub kontaktową, co ma przełożenie na spektrum objawów obserwowanych u osób uczulonych na alergeny psa. O uczuleniu na psa najczęściej mówi się w aspekcie astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, czy atopowego zapalenia skóry. Wielu autorów próbowało wyjaśnić mechanizm rozwoju atopii i alergii oraz zrozumieć występujące pomiędzy nimi korelacje. Stosunkowo często podnoszony jest temat zależności pomiędzy ekspozycją na alergeny psa, a występowaniem konkretnych objawów klinicznych. Zaproponowano dwie główne hipotezy: alergenową i higieniczną. W pierwszej z nich zakładano, że zwiększone narażenie na alergeny psa wiąże się ze wzrostem częstości występowania objawów chorobowych. Jednak dalsze badania pokazały, że zależność ta nie jest linearna, lecz raczej przyjmuje kształt litery U. Ostatnie doniesienia sugerują, że ekspozycja na zwierzęta domowe, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, może mieć korzystne skutki i może faktycznie zapobiegać rozwojowi zaburzeń atopowych. Mandhane i wsp. dostarczają dalszych dowodów na to, że ekspozycja na alergeny psów, zmniejsza ryzyko uczulenia nie tylko u dzieci, ale także u młodych dorosłych [9]. Do rozwoju tolerancji dochodzi prawdopodobnie wskutek przewlekłej ekspozycji na alergen, co skutkuje produkcją immunoglobulin w klasie G, zwłaszcza IgG4 oraz spadek aslgE, a to prowadzi do nabywania swoistego „wspomnienia” [10, 11, 12]. W ciągu ostatnich dziesięcioleci liczne badania dotyczyły roli ekspozycji na zwierzęta domowe w odniesieniu do atopii, ale opublikowane wyniki były niespójne, a czasami nawet sprzeczne. Druga hipoteza – higieniczna, opiera się bezpośrednio na zasadach równowagi pomiędzy odpowiedzią Th1-zależną, a Th2-zależną. Zgodnie z powyższym wzrost narażenia na składniki bakteryjne, związane z kontaktem ze zwierzętami domowymi, zmniejsza objawy alergiczne poprzez przestrojenie odpowiedzi immunologicznej z Th2 (alergiczej) na Th1 (infekcyjnej) [13, 14, 15].

Alergeny psa przedstawiono w Tabeli 2. Poniżej zamieszczono krótkie opisy większości z nich.

Tabela 2. Alergeny psa [16].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Can f 1	lipokalina	23-25 kDa	wziewna
Can f 2	lipokalina	19 (27) kDa	wziewna
Can f 3	albumina surowicy	69 kDa	wziewna
Can f 4	lipokalina	16 kDa/18 kDa	wziewna
Can f 5	esteraza argininowa, kalikreina prostaty	28 kDa	wziewna
Can f 6	lipokalina	27 kDa/29 kDa	wziewna
Can f 7	białko wydzielnicze najdźrzą E1, białko Niemann-Picka typu C2	16 kDa	wziewna
Can f 8	cystatyna	14 kDa	wziewna

2.1. Can f 1

Can f 1 (lipokalina) to alergen, którego gen u psów ulega ekspresji w tkance nabłonkowej języka. Jest to główny alergen psów, na który uczulonych jest 50–75% osób uczulonych na psy [17, 18]. Białko to wykazuje 25% homologię do Can f 2, Can f 4 i Can f 6 oraz 61% homologię do głównego białka ludzkiego płynu łzowego – ludzkiej lipokaliny łzowej [19].

Lipokaliny to bardzo szeroka grupa białek występująca zarówno u prokariota, jak i eukariota. Największe znaczenie mają jednak lipokaliny ssaków, gdyż to one stosunkowo często odpowiadają za rozwój objawów alergicznych na zwierzęta futerkowe. U osób uczulonych na lipokaliny ssaków możemy spodziewać się krzyżowej reakcji na sierść kota, psa, myszy, szczura, świnki morskiej, chomika, królika, krowy czy konia. Białka te mają charakter wydzielniczy i fizjologicznie pełnią głównie funkcje zapachowe oraz magazynujące i transportowe dla substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie, jak niektóre feromony i hormony steroidowe [20]. Najwyższe ich stężenie występuje przede wszystkim w łupieżu zwierzęcym, ślinie oraz moczu zwierząt futerkowych, a więc spotykane są przede wszystkim w miejscach, gdzie przebywają zwierzęta. Warto jednak zaznaczyć, że z uwagi na swoje właściwości fizykochemiczne mogą być z łatwością przenoszone na bardzo duże odległości, zachowując przy tym swój potencjał alergogenny. Są to białka odporne na wysoką temperaturę, łatwo unoszące się w powietrzu i osiągające wysokie stężenie w kurzu domowym. Z wyjątkiem beta-laktoglobuliny (alergen pokarmowy mleka krowiego) należą do alergenów wziewnych [21, 22].

2.2. Can f 2

Can f 2 (lipokalina) podobnie jak Can f 1 alergen ten został wyizolowany pierwotnie z ekstraktu z włosów i z łupieżu psa. Białko to wytwarzane jest zarówno w tkance nabłonkowej języka, jak i w ślinie przyusznej. Stanowi drugi pod względem częstości wywoływania objawów klinicznych alergen psa [17, 23].

2.3. Can f 3

Can f 3 (albumina surowicy) należy do wielofunkcyjnych, wysoce konserwatywnych, zarówno pod względem sekwencji, jak i struktury przestrzennej,

peptydów. Dzięki swoim fizykochemicznym właściwościom zmiany konformacji jest ona zdolna do wiązania i transportowania wielu różnych substancji. Białko to odpowiada za ok. 35% przypadków alergii na psa i zostało wyizolowane z ekstraktu z wątroby psa, surowicy, gruczołów ślinowych i keratynocytów. Spitzauer i wsp. wykazali, że aż 90% aslgE skierowanych przeciwko alergenom psa, jest swoistych właśnie dla psiej albuminy [24]. Warty podkreślenia jest fakt, że albuminy surowicy są również obecne w sierści zwierząt i jest wysoce prawdopodobne, że kontakt z tą sierścią jest głównym źródłem problemów zdrowotnych związanych z alergią na Can f 3 u ludzi. Ponadto udowodniono, że do rozwoju nadwrażliwości nie jest wymagany bezpośredni kontakt z psem, gdyż ilość alergenu przenoszona na ubraniach właścicieli czworonogów jest wystarczająca do indukowania odpowiedzi immunologicznej [25, 26]. Ciekawym jest, że Can f 3 należy do niewielkiej grupy alergenów, które wykazują ponad 50–60% homologię do białek ludzkich i, co zaskakujące, jest w stanie uwrażliwić osoby z atopią [27, 28]. Fakt, że niektóre albuminy surowicy są w ogóle alergenami jest nieco szokujący, biorąc pod uwagę ich wysoką identyczność sekwencji z albuminami ludzkiej surowicy. Spitzauer zasugerował nawet, że alergię na białka ssaków może wskazywać na granicę między różnicowaniem białek obcych i ludzkich, a albuminy surowicy wydają się być tego najlepszym przykładem [29]. Kolejną niezwykle istotną kwestią, jest reaktywność krzyżowa albumin surowicy psa, która odpowiada za możliwość wystąpienia objawów klinicznych po kontakcie z innymi zwierzętami futerkowymi. W aspekcie wziewnego charakteru ekspozycji na Can f 3, mniejsze znaczenie wydaje się mieć podatność albumin surowicy na obróbkę termiczną, która znacząco obniża ich potencjał alergogenny [25].

2.4. Can f 4

Can f 4 (lipokalina) alergen ten został wyizolowany z ekstraktu z łupieżu psiego. Wykazano, że w ekstrakcie tym występuje cząsteczka, która odpowiada za uczulenie na psa, jednak nie wiąże ona IgE swoistych dla Can f 1, Can f 2 oraz Can f 3 i Can f 5. Po dalszej analizie stwierdzono, że białko to wykazuje duże podobieństwo do lipokaliny o masie cząsteczkowej 18 kDa. Ponadto zgłoszono, że u piętnastu z 25 (60%) badanych pacjentów z alergią na psa wykazano

obecność w surowicy asIgE reagującego z prąkiem 18 kDa w immunoblottingu, czyniąc go potencjalnie ważnym, nowym, psim alergenem. Wśród znanych alergenów psów i krów jedynie albumina surowicy (odpowiednio Can f 3 i Bos d 6) stanowiła dotąd dobrze poznaną reaktywność krzyżową pomiędzy psami, a krowami. Wykazanie reaktywności krzyżowej między Can f 4 i Bos d 9 zapewniła zatem nowe powiązanie immunologiczne pomiędzy sierścią psa i krowy. Biorąc pod uwagę ich stosunkowo niski poziom homologii w zakresie sekwencji aminokwasów, wynoszący 37%, rozległa reaktywność krzyżowa między tymi dwoma białkami wydaje się nieco zaskakująca i prawdopodobnym jest, że wynika ona z podobieństwa w zakresie struktury wyższorzędowych [29, 30, 31].

2.5. Can f 5

Can f 5 (esteraza argininowa, kalikreina prostaty) – alergen ten został wyizolowany z moczu psa i zidentyfikowany jako kalikreina prostaty przez Madssona i wsp. W 2009 r. Zespół ten wykazał również, że alergen ten lub bardzo podobna do niego cząsteczka, o identycznych właściwościach immunogennych, obecna jest również w ekstraktach z sierści psa i psiego łupieżu. Kolejnym sukcesem badaczy było zsyntetyzowanie rekombinowanego antygeny, co otwiera szersze możliwości diagnostyki i dalszych badań. Kalikreina nie była wcześniej opisywana jako alergen zwierzęcy, a poziom zachowania sekwencji aminokwasowej tego białka pomiędzy gatunkami wynosi 53-59%. Fizjologicznie odpowiada za hydrolizę wiązań peptydowych, a głównym miejscem jej produkcji jest gruczoł krokowy, co wiąże się z faktem, że najwyższe jej stężenie stwierdza się w moczu i nasieniu dorosłych samców psów. Potwierdzono, że kastracja samców psów drastycznie zmniejsza produkcję kalikreiny, tak więc interesującą możliwością jest to, że osoby z alergią na psy, w zależności od ich specyficznego profilu uczulenia, mogą być odmiennie wrażliwe na samce i samice psów, a także, że immunogenność samców może być modyfikowana przez wykonanie kastracji. Warty podkreślenia jest również ok. 60% homologia występująca pomiędzy Can f 5, a ludzkim antygenem specyficznym dla prostaty (PSA). Wykazano ponadto, że reakcja krzyżowa wynikająca z tego podobieństwa może mieć znaczenie w patomechanizmie reakcji alergicznej na ludzkie nasienie [31, 32, 33, 34].

2.6. Can f 6

Can f 6 (lipokalina) – scharakteryzowany w 2012 r. przez Nilssona i wsp. alergen psa, występujący u ok. 38% pacjentów z objawami nadwrażliwości na psa, co plasuje to białko na 2. miejscu, w grupie najważniejszych psich alergenów, zaraz po Can f 1. Lipokalina ta wykazuje reaktywność krzyżową z Fel d 4 (alergen kota) i Equ c 1 (alergen konia) wynikającą prawdopodobnie z wysokiej homologii pomiędzy tymi cząsteczkami [35, 36].

2.7. Can f 7

Can f 7 (białko wydzielnicze najądrza E1, białko Niemann-Picka typu C2) – alergen ten uważa się za potencjalnie istotny w rozwoju nadwrażliwości na psa. W próbach przeprowadzonych przez Wang i wsp. wykazano, że 6 z 20 surowic (30%) pobranych od chińskich dzieci z alergią na psa reagowało pozytywnie na Can f 7. Wyniki te wskazują, że Can f 7 jest ważnym psim alergenem u chińskich dzieci i dostarcza nowych danych do dalszych badań dotyczących zastosowania

Can f 7 w diagnostyce i leczeniu pacjentów z objawami alergii na psa [37].

2.8. Can f 8

Can f 8 (cystatyna) – białko homologiczne do alergenu kota – Fel d 3, wyizolowane przez Roesnera i wsp. przy okazji badania pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i nadwrażliwością na alergeny zwierząt. Swoiste IgE dla Can f 8 stwierdzono u ok. 12% pacjentów uczulonych na zwierzęta domowe. Cystatyny typu I działają jako kompetycyjne inhibitory papaino-podobnych proteaz cysteinowych. U ssaków białka te są wysoce konserwatywne i obficie występują we krwi i komórkach nabłonka, w tym w keratynocytach. Podobnie jak albuminy surowicy, tak i cystatyny charakteryzują się dużą homologią wśród wszystkich ssaków, w tym człowieka, stąd możliwe jest występowanie reakcji krzyżowych w odpowiedzi na białka zwierzęcia i białka własne. Postuluje się, że obie ww. grupy białek są odpowiednie do przeprowadzenia badań w kierunku tzw. autoalergii. Ludzka cystatyna A jest głównie zlokalizowana wewnątrzkomórkowo, chociaż wykrywa się ją również w pocie i w hodowlach keratynocytów. W skórze odpowiada za integralność naskórka, stąd uszkodzenie jej ułatwiałoby wnikanie alergenów w głąb skóry i mogłoby np. napędzać i zaostreżać mechanizm rozwoju atopowego zapalenia skóry (AZS) [38, 39, 40].

3. Alergeny kota

Kot domowy (łac. *Felis catus* lub *Felis silvestris catus*) kolejne z najpopularniejszych zwierząt domowych. Potrafi w sposób doskonały zachować równowagę pomiędzy wchodzeniem w interakcje z człowiekiem i tworzeniem z nim więzi, a pozostawaniem niezależnym i dyskretnym.

W przytaczanym już badaniu ECAP przeprowadzonym w populacji polskiej na grupie 22 700 osób w latach 2006-2008 stwierdzono, że subiektywne objawy po kontakcie z kotem podaje 12,8% badanych, natomiast dodatnie testy skórnego stwierdza się u 3,7% analizowanej grupy [7]. Częstość występowania uczuleń na kota różni się w zależności od kraju, czasu narażenia i indywidualnych predyspozycji do atopii. Oszacowano, że w Europie odsetek osób dorosłych zgłaszających się z podejrzeniem alergii na alergeny kota wynosi około 26%. W Stanach Zjednoczonych, w populacji powyżej 6 roku życia, na kota uczulonych jest natomiast 12,1% badanych [41].

Symptomatologia alergii na kota jest bardzo zróżnicowana, mimo że wszystkie znane obecnie alergeny kota klasyfikowane są jako alergeny wziewne. Do najczęstszych jednostek chorobowych powiązanych z alergią na kota zaliczamy astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa, czy alergiczne zapalenie spojówek. Część objawów może być niecharakterystyczna i trudna do powiązania z narażeniem na konkretny czynnik sprawczy, tym bardziej, że objawy mogą pojawić się po przebywaniu w miejscu, w którym kota nigdy nie było. Podaje się, że ilość alergenów kota, wystarczająca do rozwoju alergii i objawów klinicznych, utrzymuje się nawet do 10 lat po usunięciu zwierzęcia z domu. Ponadto wizyta kocięgo właściciela, w miejscu teoretycznie wolnym od kocich alergenów, może dostarczyć alergenów w ilości zdolnej do spowodowania nawet wstrząsu anafilaktycznego u osoby szczególnie podatnej [42, 43, 44].

W Tabeli 3 przedstawiono alergeny kota.

Tabela 3. Alergeny kota [16].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Fel d 1	uteroglobina (łańcuch 1)	38 kDa	wziewna
Fel d 2	albumina surowicy	69 kDa	wziewna
Fel d 3	cystatyna-A	11 kDa	wziewna
Fel d 4	lipokalina	22 kDa	wziewna
Fel d 5	immunoglobulina A	400 kDa	wziewna
Fel d 6	immunoglobulina M	800-1000 kDa	wziewna
Fel d 7	lipokalina	17,5 kDa	wziewna
Fel d 8	białko podobne do lateryny	24 kDa	wziewna

3.1. Fel d 1

Fel d 1 (uteroglobina) – najważniejszy i najlepiej poznany alergen kota. Należy do sekretoglobulin, małych, dimerycznych białek wydzielniczych, występujących jedynie u ssaków. Jest to multifunkcyjna cząsteczka występująca w różnych tkankach, gdzie przyjmuje różne nazwy. Odpowiada m. in. za wiązanie progesteronu, hamowanie fosfolipazy A₂, czy wiązanie fibronektyny. Po raz pierwszy została opisana w 1968 r. jako główne białko płynu wydzielanego do macicy królika w okresie implantacji. Obecnie większość badań skupia się na właściwościach immunomodulacyjnych uteroglobiny, a szczególnie na jej działaniu immunosupresyjnym w trakcie ciąży, co początkowo przypisywano raczej działaniu wywieranemu przez progesteron [45, 46, 47]. Pierwotnie nie występuje w sierści kota, jak wcześniej powszechnie uważano, lecz jest wydzielana przez gruczoły ślinowe, łzowe i okołoodbytnicze kota, a następnie rozprzeczana po sierści w trakcie lizania. Ponadto warto podkreślić, że jest to niewielkie, lepkie białko, które łatwo i długo unosi się w powietrzu, co potencjalizuje jego właściwości alergogenne. Obecnie dostępny jest już rekombinowany Fel d 1, co usprawniło i poprawiło diagnostykę alergii na kota, gdyż wcześniej używano wyłącznie ekstraktów z kociego naskórka, którego skład alergenowy był zmienny i trudny do standaryzacji [48]. Dominację Fel d 1 podkreśla również odkrycie, że ponad 60% wszystkich przeciwciał IgE indukowanych przez koci naskórek jest skierowanych przeciwko temu właśnie alergenowi [49]. W przeprowadzonych próbach wykazano, że w ekstrakcie z łupieżu psów występują alergen, które reagują krzyżowo z sIgE skierowanym przeciwko Fel d 1 [47].

3.2. Fel d 2

Fel d 2 (albumina surowicy) – swoiste IgE skierowane przeciwko temu alergenowi występują u 4-23% pacjentów z alergią na kota. Białko to jest związane z zespołem wieprzowina-kot, gdzie alergię pierwotną wynika z uczulenia na kota. W przebiegu ww. zespołu obserwowane są bardzo ciężkie reakcje alergiczne po spożyciu surowego mięsa wieprzowego. Obserwuje się także alergię zawodową na wieprzowinę u osób uczulonych na kota [50].

Co ciekawe, niektórzy z badanych reagują również na alergen wołowiny, co prawdopodobnie odzwie-

rciedla alergię krzyżową także na Bos d 6 [51, 52]. Chociaż historycznie zespół ten był określany mianem wieprzowina-kot, bardziej poprawna wydawałaby się nazwa "zespół kot-wieprzowina", gdyż pierwotną przyczyną objawów alergii jest wziewna ekspozycja na alergen kota [53]. Alergia krzyżowa pomiędzy albuminami ssaków i ptaków jest bardzo rzadka [54].

3.3. Fel d 3

Fel d 3 (cystatyna A) – alergen ten został wyizolowany ze skóry kota przez Ichikawa i wsp. w 2001r. Należy do rodziny inhibitorów proteaz cysteinowych, a więc enzymów zaangażowanych w wiele procesów fizjologicznych i patologicznych, w tym w wielu etapach kancerogenezy [55, 56].

3.4. Fel d 4

Fel d 4 (lipokalina) – alergen należący do rodziny lipokalin, a więc białek, które są najważniejszymi alergenami takich zwierząt jak psy, krowy, konie czy świnki morskie. Jeden z głównych alergenów kota, dla którego sIgE występuje aż u 62,96% badanych z alergią na kota. Analiza PCR wykazała, że mRNA tego alergenu występowało wyłącznie w śliniance podżuchwowej. Mimo wielu prób nie znaleziono go w śliniance przyusznej, wątrobie, skórze, języku ani w gruczołach okołoodbytniczych. Sekwencja aminokwasowa Fel d 4 jest względnie konserwatywna, przez co wykazuje duże podobieństwo do sekwencji lipokalin innych ssaków, a największe do Equ c 1 (alergen konia). Badania hamowania opublikowane przez Spitzauera i wsp. wykazały, że u 82% badanych wstępna inkubacja surowic osób uczulonych z sierścią psa znacznie zmniejszyła reaktywność surowic na sierść kota, średnio o 87%. Jest możliwe, że te pozornie reagujące krzyżowo epitopy są związane z innym jeszcze niezidentyfikowanym alergenem [57, 58].

3.5. Fel d 5

Fel d 5 (immunoglobulina A) – Adéodoyin i wsp. zidentyfikowali wiązanie asIgE z kocią immunoglobuliną A za pomocą kilku testów immunologicznych i wykazali, że w wiązaniu tym pośredniczą głównie ugrupowania węglowodanowe, zwłaszcza na łańcuchu ciężkim. Immunoglobulina A występuje fizjologicznie w surowicy oraz w ślinie. W postaci dimerycznej (IgA₂) dodatkowo

zawiera 2 łańcuchy: jeden łączy dwie cząsteczki immunoglobuliny A, a drugi stymuluje ich sekrecję i zapobiega ich rozkładowi przez różnorodne enzymy. Dzięki temu IgA2 jest dość odporna na degradujące działanie wielu substancji oraz odgrywa ważną rolę w adhezji i usuwaniu bakterii, zapobiegając w ten sposób ich przenikaniu do organizmu. W przypadku kotów, IgA wraz ze śliną jest rozprowadzana po całej sierści podczas lizania. W przeprowadzonych testach nie obserwowano reaktywności asIgE z deglikozylowaną kocią IgA, podczas gdy przeciwciała kontrolne wskazywało, że deglikozylacja nie zaburza struktury immunoglobuliny. Powyższe wyniki sugerują, że większość epitopów wiążących IgE znajduje się w strukturach węglowodanowych kocięj IgA, jednak nieliczne przypadki reaktywności IgE na deglikozylowane IgA mogą świadczyć o obecności dodatkowych epitopów wiążących IgE. Swoiste IgE przeciwko Fel d 5 występują u blisko 40% pacjentów uczulonych na kota [59]. W kolejnych analizach udowodniono, że węglowodanowym epitopem znajdującym się na IgA jest w istocie α -Gal – galaktoza- α 1,3-galaktozy (ang. galactose- α 1,3-galactose). Warto zaznaczyć, że obecność sIgE skierowanego przeciwko α -Gal może być przyczyną reakcji alergicznych po spożyciu czerwonego mięsa [54].

3.6. Fel d 6

Fel d 6 (immunoglobulina M) – reaguje krzyżowo z Fel d 5, co wynika ze wspólnego wiązania cząsteczki węglowodanowej - α -Gal, który jest epitopem wiążącym IgE dla obu kocich alergenów Ig Fel d 5 i Fel d 6. Epitop α -Gal jest obecny nie tylko na Fel d 5 i Fel d 6, ale także na pasożytach. Ponadto przeciwciała IgE przeciwko α -Gal są indukowane m.in. przez ukłucia kleszczy, dlatego nFel d 5 i nFel d 6 nie są dobrymi markerami w diagnostyce alergii na kota. Epitop α -Gal na IgA Fel d 6 jest też odpowiedzialny za reaktywność IgE anty- α -Gal na nabłonek kota u chorych z parazytozą. Zespół α -Gal obejmuje alergię IgE-zależną na α -Gal objawiającą się anafilaksją o późnym początku po spożyciu mięsa wieprzowego, wołowego lub jagnięcego lub natychmiastową anafilaksją na pozajelitową ekspozycję na leki zawierające α -Gal, takie jak cetuksymab, antytoksyna węża, żelatyna w substytutach osocza i niektóre szczepionki. Mechanizmy, za pomocą których pasożyty indukują również przeciwciała IgE specyficzne dla α -Gal, u osób bez historii alergii na koty, nie są wyjaśnione, ale może to być związane z odżywianiem się krwią śluzówkową, tak jak w przypadku przywry moczowej (łac. *Schistosoma haematobium*) lub tęgoryjczyków żywiących się krwią jelitową (łac. *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*) [54, 60].

3.7. Fel d 8

Fel d 7 (lipokalina) – alergen ten został wyizolowany poprzez ekstrakcję jego mRNA z obszaru tylnego kocięgo języka, zawierającego gruczoły Ebnera, które jako jedyne spośród gruczołów ślinowych produkują ślinę typu surowiczego. Białko to zaliczane jest do lipokalin i wykazuje ok. 63% homologię do głównego alergenu psa Can f 1, jednak ew. reaktywność krzyżowa pomiędzy tymi alergenami wymaga jeszcze potwierdzenia. Fel d 7 jest łatwo wykrywalny w ślinie, a porównanie zdolności hamowania wiązania IgE przez rFel d 7 i nFel d 7 wykazało, że nFel d 7 stanowił około 0,21–0,36% całkowitego białka śliny. Biorąc pod uwagę, że stężenie białka w kocięj ślinie wynosi około 4 mg/ml, pojedyncze liżnięcie (zakładając 100 μ l liżnięcia)

odpowiadałoby aplikacji około 10–20 μ g/ml Fel d 7 na skórę. Z uwagi na to, że 100 μ g antygenu białkowego zastosowanego na lekko uszkodzoną skórę wystarcza do uczulenia myszy, jest prawdopodobne, że może to być droga uczulenia na Fel d 7, co oczywiście nie wyklucza również możliwości uczulenia drogą wziewną [61, 62].

3.8. Fel d 8

Fel d 8 (białko podobne do latoryny) – białko to zostało wyizolowane ze ślinianki podżuchowej i wykazuje duże podobieństwo do głównych alergenów konia, tj. Equ c 4 i Equ c 5, które występują głównie w skórze i ślinie koni, gdzie pełnią rolę związków powierzchniowo czynnych. Ogółem stwierdzono, że aż 47% surowic z dodatnim wynikiem asIgE dla Fel d 8 miało poziom tych asIgE większy niż dla Fel d 1. W przeprowadzonych testach Western Blot nie udało się wykryć Fel d 8 w dwóch komercyjnie dostępnych ekstraktach, ani w kocięj ślinie. Z uwagi na powyższe można założyć, że alergen ten nie jest obecny w kocięj sierści, ale należy również brać pod uwagę, że ilość tego alergenu w ślinie jest bardzo niska lub jest to cząsteczka skrajnie nietrwała, przez co nie udaje się jej oznaczyć dostępnymi metodami. Z uwagi na brak korelacji stężenia asIgE dla Fel d 7 i Fel d 8 rozróżnienie obu tych alergenów jest niezwykle ważne, przede wszystkim w celu poprawy czułości diagnostyki komponentowej dla pacjentów uczulonych na kota [61].

4. Alergeny świnki morskiej

Kawia domowa/świnka morska (łac. *Cavia porcellus*) to gryzoń, który z uwagi na niewielkie wymagania w zakresie opieki, stosunkowo często wybierany jest jako zwierzątko dla początkującego opiekuna lub pierwsze zwierzątko dla dziecka.

Świnki morskie mogą czasami powodować również uciążliwe dolegliwości związane z uczuleniem na ich alergen. Do głównych objawów klinicznych związanych z alergią na świnkę morską zaliczamy: zapalenie błony śluzowej nosa, uczucie zatkanego nosa, katar, uczucie drapania i pieczenia w nosie, zapalenie spojówek, łzawienie i zaczerwienienie oczu, czy suchy, męczący kaszel. Brak dokładnych danych dotyczących częstości uczulenia na kawię, jednak w większości opracowań umieszcza się ten gatunek wśród zwierząt najczęściej wywołujących objawy nadwrażliwości. Warto podkreślić, że alergię na świnkę morską, stosunkowo często występuje u pracowników laboratoryjnych, gdyż zwierzę to jest popularnie wykorzystywane w celach naukowych. W dużym japońskim badaniu epidemiologicznym objawy alergiczne zgłaszano u 31% pracowników narażonych na alergeny świnek morskich [63].

W Tabeli 4 przedstawiono alergen kawy domowej/świnki morskiej.

Tabela 4. Alergeny kawii domowej/ świnki morskiej [16].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Cav p 1	lipokalina	20 kDa	wziewna
Cav p 2	lipokalina	17 kDa	wziewna
Cav p 3	lipokalina	18 kDa	wziewna
Cav p 4	albumina surowicy	66 kDa	wziewna
Cav p 6	lipokalina	18 kDa	wziewna
Cav p 1	lipokalina	20 kDa	wziewna

4.1. Cav p 1

Cav p 1 (lipokalina) – wg. Fahlbusch i wsp. asIgE dla Cav p 1 wyizolowano z ponad 70% surowic pochodzących od osób uczulonych na świnkę morską. Alergen ten stwierdzono zarówno w ekstraktach z sierści kawii, jak i z moczu, jednak autorzy badania zaznaczają, że przed przygotowaniem ekstraktu z sierści nie oczyszczali pobranego materiału, tak więc mógł on zawierać zanieczyszczenia w postaci białek śliny i moczu. Na podstawie analizy składu aminokwasowego opisywane białko zaliczono do lipokalin. Stwierdzono 57% homologię sekwencji Cav p 1 z podsekwencją głównego białka moczu (ang. Major Urinary Proteins – MUP) myszy, które odpowiada przede wszystkim za przenoszenie sygnałów płciowych, poprzez transport i spowolnione uwalnianie do środowiska wysoce lotnych cząsteczek feromonów. MUP 6 scharakteryzowano jako główny alergen myszy Mus m 1. Chociaż masa cząsteczkowa wyizolowanego Cav p 1 jest bardzo podobna do masy cząsteczkowej innych alergenów gryzoni (np. alergen moczu szczura Rat n 1A (masa cząsteczkowa 21 kDa) i Rat n 1B (masa cząsteczkowa 17 kDa)), a ponadto stwierdzono częściową identyczność sekwencji aminokwasowej z alergenem moczu myszy Mus m 1, wyraźnie wykazano, że jest to niezależny immunologicznie, główny alergen świnki morskiej. Próba hamowania asIgE dla Cav p 1 ekstraktem z sierści szczura/kota i ekstraktem z moczu myszy/szczura/kota miała znikomy wpływ na wiązanie asIgE z ekstraktem z sierści świnki morskiej, co wyraźnie potwierdza wcześniejsze określenie Cav p 1 jako głównego alergenu świnki morskiej [64]. Według Swiontek i wsp. Cav p 1 jest rozpoznawany przez 83% osób narażonych na kontakt ze świnką morską, a identyczność sekwencji z innymi znanymi lipokalinami zwierząt domowych wynosi poniżej 47%. Różnice te mogą wynikać z tego, że wyizolowany przez Swiontek i wsp. alergen różnił się o 3 sekwencje aminokwasowe od tego wyizolowanego przez Fahlbusch i wsp., przez co wyróżniono dwa izoalergeny Cav p 1. Swiontek i wsp. stwierdzili, że z uwagi na tak niską homologię do lipokalin innych ssaków, jest mało prawdopodobne, aby Cav p 1 wykazywał znaczącą reaktywność krzyżową IgE z innymi znanymi alergenami [65].

4.2. Cav p 2

Cav p 2 (lipokalina) – alergen został wyizolowany z ekstraktu z gruczołu Hardera, który zlokalizowany jest w obrębie oczodołu, tuż za gałkami ocznymi i odpowiada przede wszystkim za wydzielanie substancji, składającej

się głównie z lipidów i mukopolisacharydów, której podstawową funkcją jest nawilżanie i ochrona powierzchni rogówki. Rekombinowane Cav p 2 było rozpoznawane przez asIgE u 65% pacjentów z alergią na świnkę morską [66].

4.3. Cav p 3

Cav p 3 (lipokalina) – obecność tej cząsteczki stwierdzono w wyciągu z ślinianki podżuchowej kawii domowej. Rekombinowane Cav p 3 było rozpoznawane przez asIgE u 54% pacjentów z alergią na świnkę morską. Chociaż Cav p 2 i Cav p 3 wydają się być niezależnymi alergenami o niskiej identyczności sekwencji aminokwasowej (43%), można zaobserwować ograniczoną reaktywność krzyżową, zależną od indywidualnego profilu IgE badanego pacjenta [66].

4.4. Cav p 4

Cav p 4 (albumina surowicy) – białko surowicy zdolne do wywoływania reakcji krzyżowych [67].

4.5. Cav p 6

Cav p 6 (lipokalina) – alergen wyizolowany z ekstraktu z sierści świnki morskiej, zaliczany do lipokalin. Z uwagi na wysoką homologię z Fel d 4, Can f 6 i Equ c 1, odpowiada za występowanie reakcji krzyżowych u osób uczulonych na kota, psa i konia [65].

5. Alergeny chomika dzungarskiego

Chomicznik dzungarski / chomik dzungarski (łac. *Phodopus sungorus*) to jeden z najmniejszych gryzoni, klasyfikowany jako zwierzę towarzyszące. Naturalnie występuje na wschodnich terenach Rosji i Kazachstanu. Popularne zwierzę laboratoryjne, wykorzystywane przede wszystkim do badań szyszynki oraz rytmów sezonowych i okołodobowych [68]. Popularnie znany jako chomik dzungarski, jednak zgodnie z publikacją „Polskie nazewnictwo ssaków świata” gatunkowi przynależy nazwa „chomicznik dzungarski”, która podkreśla odrębność taksonu od chomików należących do rodzaju *Cricetus*.

Poniżej w Tabeli 5 przedstawiono poznany alergen chomicznika dzungarskiego

Tabela 5. Alergen chomicznik dżungarski / chomik dżungarski [16].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Phod s 1	lipokalina	23 kDa	wziewna, parenteralna

5.1. Phod s 1

Phod s 1 (lipokalina) – dotychczas opisano 3 przypadki ostrej reakcji anafilaktycznej po ugryzieniu przez chomicznika dżungarskiego, jednak u osób uczulonych na chomiki najczęściej obserwowane są łagodne objawy ze strony górnych dróg oddechowych tj. katar sienny, kaszel czy świąd błony śluzowej nosa. Analiza 3 prążków wiążących IgE znalezionych we włosach, moczu i gruczołach ślinowych gryzonia wykazała nowe białko alergenne należące do rodziny lipokalin i pozbawione reaktywności krzyżowej z alergenami innych gryzoni. Torres i wsp. zasugerowali tymczasowe nazwanie tych alergenów jako Pho s 18

kDa, Pho s 21 kDa i Pho s 23 kDa, gdyż może się okazać, że są to różne izofomy tego samego alergenu, a różnice aminokwasowe związane są z miejscem powstawania białka [69, 70].

6. Alergeny chomika syryjskiego

Chomik syryjski / chomiczek syryjski (łac. *Mesocricetus auratus*) naturalnie zamieszkuje środowiska stepowo-pustynne, głównie na pograniczu południowej Turcji i północnej Syrii. Populamy gryzoń domowy.

Poniżej w Tabeli 6 przedstawiono poznane alergeny chomika syryjskiego.

Tabela 6. Alergen chomika syryjskiego [16].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Mes a 1	lipokalina	~20.5kDa, ~24kDa, ~30kDa	wziewna

6.1. Mes a 1

Mes a 1 (lipokalina) – alergen ten znany jest jako specyficzne dla samców białko gruczołów podszczękowych (MSP). W najwyższym stężeniu występuje w ślinie i moczu samców, natomiast w niskim stężeniu spotykane jest również we łzach samic. MSP wyizolowano z ekstraktu sierści chomika, jednak nie jest jasne, czy jest on tam produkowany pierwotnie, czy występuje jako zanieczyszczenie. MSP wydaje się być swoistym alergenem wskazującym na uczulenie na chomika, ponieważ nie jest rozpoznawany przez surowice pacjentów z alergią na kota, psa lub świnkę morską. Homologia Mes a 1 z lipokalinami innych zwierząt futerkowych jest stosunkowo niska (max 42%), a ogólna reaktywność krzyżowa wydaje się bardzo mało prawdopodobna, chociaż nie można wykluczyć istnienia epitopów reagujących krzyżowo. Na podstawie testów hamowania udowodniono brak reaktywności krzyżowej pomiędzy chomikiem syryjskim, a chomicznikiem dżungarskim [71, 72].

co ciekawe jego obecność została potwierdzona nawet w stacjach naukowych na Antarktydzie. Mysz laboratoryjna jest powszechnie wykorzystywana w placówkach naukowo-badawczych jako model zwierzęcy o wysokim stopniu homologii z człowiekiem. Gatunek powszechnie uznawany za bardzo szkodliwy, powodujący straty w plodach rolnych i przechowalniach produktów spożywczych. Mysz uważana jest również za roznosiciela chorób zakaźnych. Mysz domowa jest niesamowitym zwierzęciem do obserwacji, a jej zachowania i obecność może dać sporo radości, przez co spotyka się ją także jako domowe zwierzę hodowlane. Samiec myszy musi być w klatce sam, ponieważ to silnie terytorialne zwierzę, a więc gdy znajdzie się obok niego inny samiec, to będą występować ciągłe walki. Jedynym wyjątkiem jest posiadanie braci z jednego miotu, choć i tu nie możemy być pewni, że wszystko będzie przebiegać spokojnie.

Poniżej przedstawiono obecnie poznane alergeny myszy domowej w Tabeli 7.

7. Alergeny myszy domowej

Mysz domowa (łac. *Mus musculus*) synantropijny gryzoń, występujący wszędzie tam, gdzie żyje człowiek,

Tabela 7 Alergen myszy domowej [16].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Mus m 1	lipokalina i prealbumina moczu	17 kDa	wziewna

7.1. Mus m 1

Mus m 1 (lipokalina / prealbumina moczu) – alergię na myszy może negatywnie wpływać na przebieg wielu chorób alergicznych, a przede wszystkim na astmę oskrzelową, która może pozostawać niekontrolowana lub mieć częste zaostrzenia, pomimo stosowania adekwatnego leczenia. W Baltimore 9-26% dzieci z astmą, zarówno na przedmieściach, jak i w centrum miasta wykazywało oznaki uczulenia na myszy. Alergia na myszy może mieć także charakter choroby zawodowej, np. u pracowników laboratoriów. Oszacowano, że aż 44% personelu pracującego w kontakcie ze zwierzętami laboratoryjnymi zgłasza objawy związane z astmą zawodową lub alergicznym nieżytem nosa i spojówek. Mysie białka moczu (ang. Mouse Urinary Proteins – MUPs) stanowią główny czynnik etiologiczny alergii na myszy. MUPs to rozpuszczalne białka syntetyzowane głównie w wątrobie, które są transportowane przez krew i wydalone z moczem do środowiska, w którym są wyjątkowo stabilne i z łatwością mogą przedostawać się do dróg oddechowych. To specyficzne dla moczu związki o działaniu feromonowym, które wykazują ekspresję specyficzną dla płci lub statusu i wywołują kilka efektów reprodukcyjnych i behawioralnych u innego przedstawiciela tego samego gatunku. W rzeczywistości białka te działają jako stabilizatory feromonów, zapewniając mechanizm powolnego uwalniania

ligandów do środowiska. Mus m 1 jest obecny w nabłonku myszy, moczu, surowicy, ślinie, włosach i łupieżu. Istnieją jednak również IgE przeciwko białkom pochodzenia mysiego, innym niż Mus m 1, tak więc białka surowicy, składniki łupieżu i inne białka moczu także mogą działać jako alergeny. Z pewnością liczba opisanych i dostępnych alergenów myszy jest niewystarczająca [73, 74, 75, 76].

8. Alergeny szczura wędrownego

Szczur wędrowny (łac. *Rattus norvegicus*) – gatunek wysoce synantropijny, razem z człowiekiem skolonizował wszystkie kontynenty oprócz Antarktydy i niewielu wysp. Szczur wędrowny zamieszkuje przede wszystkim osiedla, jednakże na wiosnę przenosi się do ogrodów, na pola oraz nad brzegi stawów, jezior i rzek, a niekiedy nawet pozostaje tam na zimę. Odpowiada przede wszystkim za szkody gospodarcze (ekonomiczne) i zdrowotne, które polegają głównie na przenoszeniu i rozsiwianiu wielu chorób zakaźnych wśród ludzi i zwierząt. Jednym z możliwych patomechanizmów chorobotwórczych może być również nadwrażliwość na alergeny szczura, związana głównie z objawami ze strony dróg oddechowych.

W Tabeli 8 przedstawiono opisane dotychczas alergeny szczura wędrownego.

Tabela 8. Alergen szczura wędrownego [16].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Rat n 1	Lipokalina, alfa-2u-globulina	17 kDa	wziewna

8.1. Rat n 1

Rat n 1 (lipokalina, alfa-2u-globulina) – nazwa α-2u-globulina wywodzi się z obserwacji, że ruchliwość elektroforetyczna białka jest podobna do ruchliwości α2-globuliny surowicy, a litera u oznacza moc. Białko to zaliczane jest do MUPs i stanowi ok. 30% całkowitego białka wydalanego z moczem szczura. Rola α-2u-globuliny w moczu szczura nie jest zrozumiała. Sugerowano, że działa ona jako nośnik substancji zapachowych do oznaczania terytorium. W nerkach jest białkiem transportującym cząsteczki hydrofobowe, takie jak kwasy tłuszczowe [77, 78].76].

9. Podsumowanie

Zwierzęta futerkowe powszechnie występują w naszych domach. Najwięcej dostępnych informacji dotyczy alergenów kota i psa. Alergeny innych zwierząt, w tym gryzoni, są wciąż relatywnie słabo poznane. Pacjenci często zastanawiają się, czy objawy po kontakcie np. z chomikiem, wykluczają posiadanie kota. W odpowiedzi na te pytania przydatna może być znajomość poszczególnych komponent alergenowych i możliwość występowania pomiędzy nimi reakcji krzyżowych. Zwiększenie ilości opisanych komponent alergenowych zwierząt futerkowych, dostępnych do oznaczeń immunologicznych, może pozytywnie wpłynąć na jakość diagnostyki alergii u pacjentów.

Bibliografia:

- Weghofer M, Grote M, Resch Y I wsp. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol*. 2013 Apr 1;190(7):3059-67. doi: 10.4049/jimmunol.1202288. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23460742; PMCID: PMC4582595.
- Rodinkova VV, Yuriev SD, Kryvopustova MV I wsp. Molecular Profile Sensitization to House Dust Mites as an Important Aspect for Predicting the Efficiency of Allergen Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 Mar 22;13:848616. doi: 10.3389/fimmu.2022.848616. PMID: 35392080; PMCID: PMC8980548.
- Pomés A, Schulten V. Cross-reactivity in allergy: A double-edged sword. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):9-11. doi: 10.1111/all.13993. PMID: 31325165; PMCID: PMC6952562.
- Kamath SD, Bublin M, Kitamura K I wsp. Cross-reactive epitopes and their role in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May;151(5):1178-1190. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.827. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36932025.
- Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G I wsp. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009;64:1498-506.
- Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A i wsp. Uczulenie na aeroalergeny u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. *Badanie ECAP. Alergia Astma Immunologia* 2013;18(3):182-7.
- http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf [dostęp 19.07.23 r.]
- Bousquet PJ, Chinn S, Janson C I wsp. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62:301-9.
- Mandhane PJ, Sears MR, Poulton R i wsp. Cats and dogs and the risk of atopy in childhood and adulthood. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):745-50.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.038. Epub 2009 Aug 22. PMID: 19703709.
- Simpson A, Custovic A. Pets and the development of allergic sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 May;5(3):212-20. doi: 10.1007/s11882-005-0040-x. PMID: 15842959.
- Bufford JD, Gem JE. Early exposure to pets: good or bad? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007 Sep;7(5):375-82. doi: 10.1007/s11882-007-0057-4. PMID: 17697647.
- Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, Garcia-Marcos L, Gotua M, Gratzou C, van Hage M, von Mutius E, Riiikjær MA, Rzehak P, Stein RT, Strachan DP, Tsanakas J, Wickens K, Wong GW; ISAAC Phase Two Study Group. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):565-74. doi: 10.1164/rccm.200607-994OC. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17575099.
- Simpson A, John SL, Jury F I wsp. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Aug 15;174(4):386-92. doi: 10.1164/rccm.200509-1380OC. Epub 2006 Apr 13. PMID: 16614348.
- Williams LK, McPhee RA, Ownby DR I wsp. Gene-environment interactions with CD14 C-260T and their relationship to total serum IgE levels in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):851-7. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.007. Epub 2006 Aug 30. PMID: 17030237.
- Platts-Mills TA, Woodfolk JA, Erwin EA I wsp. Mechanisms of tolerance to inhalant allergens: the relevance of a modified Th2 response to allergens from domestic animals. *Springer Semin Immunopathol*. 2004 Feb;25(3-4):271-9. doi: 10.1007/s00281-003-0149-8. Epub 2003 Nov 7. PMID: 15007631.
- <http://allergen.org/index.php> [dostęp: 17.07.2023r.]
- Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB i wsp. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology*. 1997 Dec;92(4):577-86. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00386.x. PMID: 9497502; PMCID: PMC1364166.
- Hilger C, Kuehn A, Hentges F. Animal lipocalin allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Oct;12(5):438-47. doi: 10.1007/s11882-012-0283-2. PMID: 22791068.
- Nakatsuji M, Sugiura K, Suda K i wsp. Structure-based prediction of the IgE epitopes of the major dog allergen Can f 1. *FEBS J*. 2022 Mar;289(6):1668-1679. doi: 10.1111/febs.16252. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34699686.
- Virtanen T. Inhalant Mammal-Derived Lipocalin Allergens and the Innate Immunity. *Front Allergy*. 2022 Jan 27;2:824736. doi: 10.3389/falgy.2021.824736. PMID: 35387007; PMCID: PMC8974866.
- Virtanen T. Lipocalin allergens. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:48-51. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00915.x. PMID: 11298009.
- Mäntyjärvi R, Rautiainen J, Virtanen T. Lipocalins as allergens. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 18;1482(1-2):308-17. doi: 10.1016/S0167-4838(00)00139-4. PMID: 11058771.
- de Groot H, Goei KG, van Swieten P I wsp. Affinity purification of a major and a minor allergen from dog extract: serologic activity of affinity-purified Can f 1 and of Can f 1-depleted extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Jun;87(6):1056-65. doi: 10.1016/0091-6749(91)92150-y. PMID: 2045611.
- Spitzauer S, Schweiger C, Sperr WR i wsp. Molecular characterization of dog albumin as a cross-reactive allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Mar;93(3):614-27. doi: 10.1016/S0091-6749(94)70073-7. PMID: 7512102.
- Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N i wsp. Serum albumins-unusual allergens. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1830(12):5375-81. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.06.016. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23811341; PMCID: PMC4419372.
- Tranter DC. Indoor allergens in settled school dust: a review of findings and significant factors. *Clin Exp Allergy*. 2005 Feb;35(2):126-36. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02149.x. PMID: 15725182.
- Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1399-405. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.019. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17935767.
- Santiago Hda C, Bennuru S, Ribeiro JM i wsp. Structural differences between human proteins and aero- and microbial allergens define allergenicity. *PLoS One*. 2012;7(7):e40552. doi: 10.1371/journal.

- pone.0040552. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22815762; PMCID: PMC3399830.
29. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? *Int Arch Allergy Immunol.* 1999 Dec;120(4):259-69. doi: 10.1159/000024278. PMID: 10640909.
 30. Mattsson L, Lundgren T, Olsson P I wsp. Molecular and immunological characterization of Can f 4: a dog dander allergen cross-reactive with a 23 kDa odorant-binding protein in cow dander. *Clin Exp Allergy.* 2010 Aug;40(8):1276-87. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03533.x. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20545700.
 31. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H i wsp. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb;123(2):362-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.021. Epub 2009 Jan 9. PMID: 19135239.
 32. Weidinger S, Mayerhofer A, Raemisch R i wsp. Prostate-specific antigen as allergen in human seminal plasma allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jan;117(1):213-5. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.040. Epub 2005 Dec 2. PMID: 16387609.
 33. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor C i wsp. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jan;121(1):233-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.008. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18061650.
 34. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor-Vargas C i wsp. Involvement of Can f 5 in a case of human seminal plasma allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(2):143-6. doi: 10.1159/000336388. Epub 2012 May 30. PMID: 22653399.
 35. Nilsson OB, Binnmyr J, Zoltowska A i wsp. Characterization of the dog lipocalin allergen Can f 6: the role in cross-reactivity with cat and horse. *Allergy.* 2012 Jun;67(6):751-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02826.x. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22515174.
 36. Özüyüer Emis SS, Borres MP, Basna R i wsp. Sensitization to molecular dog allergens in an adult population: Results from the West Sweden Asthma Study. *Clin Exp Allergy.* 2023 Jan;53(1):88-104. doi: 10.1111/cea.14216. Epub 2022 Sep 1. PMID: 35984703; PMCID: PMC10087160.
 37. Wang RQ, Wang YJ, Xu ZQ i wsp. Canis familiaris allergen Can f 7: Expression, purification and analysis of B cell epitopes in Chinese children with dog allergies. *Int J Mol Med.* 2019 Mar;43(3):1531-1541. doi: 10.3892/ijmm.2019.4065. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30664181.
 38. Blaydon DC, Nitoiu D, Eckl KM i wsp. Mutations in CSTA, encoding Cystatin A, underlie exfoliative ichthyosis and reveal a role for this protease inhibitor in cell-cell adhesion. *Am J Hum Genet.* 2011 Oct 7;89(4):564-71. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.001. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21944047; PMCID: PMC3188842.
 39. Moosbrugger-Martinz V, Jalili A, Schossig AS i wsp. Epidermal barrier abnormalities in exfoliative ichthyosis with a novel homozygous loss-of-function mutation in CSTA. *Br J Dermatol.* 2015 Jun;172(6):1628-1632. doi: 10.1111/bjd.13545. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25400170.
 40. Roesner LM, Swiontek K, Lentz D i wsp. Patients With Atopic Dermatitis Sensitized to Pet Dander Mount IgE and T-Cell Responses to Mammalian Cystatins, Including the Human Self-Protein. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022 Oct 11;32(5):383-392. doi: 10.18176/jiaci.0737. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34489229.
 41. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A i wsp. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy.* 2018 Jun;73(6):1206-1222. doi: 10.1111/all.13391. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29318625.
 42. Sparkes AH. Human allergy to cats: A review of the impact on cat ownership and relinquishment. *J Feline Med Surg.* 2022 Jan;24(1):43-52. doi: 10.1177/1098612X211013016. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34622709; PMCID: PMC8721548.
 43. Sparkes AH. Human allergy to cats: A review for veterinarians on prevalence, causes, symptoms and control. *J Feline Med Surg.* 2022 Jan;24(1):31-42. doi: 10.1177/1098612X211036793. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34622710; PMCID: PMC8721530.
 44. Jędryś-Klucjasz U. Astma w pytaniach i odpowiedziach i poradnik. *Help-Med, Kraków* 2022.
 45. MILGROM E. Progesterone-binding proteins in plasma and the reproductive tract. In: *Receptors and Hormone action.* Academic Press, 1978. p. 473-490.
 46. PASQUALINI, J. R.; KIND, F. A.; SUMIDA, C. The binding of hormones in maternal and fetal biological fluids. *Hormones and the Fetus* (Pasqualini, JR, ed.), 1985, 1-50.
 47. Grönlund H, Saarne T, Gavvelin G i wsp. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(4):265-74. doi: 10.1159/000250435. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19844127.
 48. van Ree R, van Leeuwen WA, Bulder I i wsp. Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in vitro diagnostics for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Dec;104(6):1223-30. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70017-5. PMID: 10589005.
 49. Kleine-Tebbe J, Kleine-Tebbe A, Jeep S i wsp. Role of the major allergen (Fel d 1) in patients sensitized to cat allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;100(3):256-62. doi: 10.1159/000236421. PMID: 7680928.
 50. UKLEJA-SOKOŁOWSKA, Natalia; BARTUZI, Zbigniew. Nowoczesna diagnostyka alergii na psa i kota. *Alergia Astma Immunologia*, 2016, 21.2.
 51. Weghofer M, Grote M, Resch Y i wsp. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013 Apr 1;190(7):3059-67. doi: 10.4049/jimmunol.1202288. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23460742; PMCID: PMC4582595.
 52. Rodinkova VV, Yuriev SD, Kryvopustova MV i wsp. Molecular Profile Sensitization to House Dust Mites as an Important Aspect for Predicting the Efficiency of Allergen Immunotherapy. *Front Immunol.* 2022 Mar 22;13:848616. doi: 10.3389/fimmu.2022.848616. PMID: 35392080; PMCID: PMC8980548.
 53. Cunha IM, Pinto AR, Bartolomé B i wsp. Food Allergy to Sheep's Milk Proteins with Cow's Milk Tolerance in an Adult Patient. *Acta Médica Portuguesa.* 2023 Jan 2;36(1):68-9.
 54. Weghofer M, Grote M, Resch Y i wsp. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013 Apr 1;190(7):3059-67. doi: 10.4049/jimmunol.1202288. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23460742; PMCID: PMC4582595.
 55. MŁUDZIK, Paulina; MIROWSKI, Marek. Charakterystyka i znaczenie proteinaz cysteinowych

- w procesie nowotworzenia. *Folia Medica Lodziensia*, 2015, 42.2: 93-106.
56. Ichikawa K, Vailes LD, Pomés A i wsp. Molecular cloning, expression and modelling of cat allergen, cystatin (Fel d 3), a cysteine protease inhibitor. *Clin Exp Allergy*. 2001 Aug;31(8):1279-86. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01169.x. PMID: 1152989
 57. Smith W, Butler AJ, Hazell LA i wsp. Fel d 4, a cat lipocalin allergen. *Clin Exp Allergy*. 2004 Nov;34(11):1732-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02090.x. PMID: 15544598.
 58. Spitzauer S, Pandjaitan B, Mühl S i wsp. Major cat and dog allergens share IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jan;99(1 Pt 1):100-6. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70306-3. PMID: 9003217.
 59. Adédoyin J, Grönlund H, Oman H i wsp. Cat IgA, representative of new carbohydrate cross-reactive allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):640-5. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.637. PMID: 17336613.
 60. Popescu FD, Ganea CS, Panaitescu C i wsp. Molecular diagnosis in cat allergy. *World J Methodol*. 2021 May 20;11(3):46-60. doi: 10.5662/wjnm.v11.i3.46. PMID: 34026578; PMCID: PMC8127422.
 61. Smith W, O'Neil SE, Hales BJ i wsp. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):159-70. doi: 10.1159/000322879. Epub 2011 May 17. PMID: 21576986.
 62. Anderson MC, Baer H, Ohman JL Jr. A comparative study of the allergens of cat urine, serum, saliva, and pelt. *J Allergy Clin Immunol*. 1985 Oct;76(4):563-9. doi: 10.1016/0091-6749(85)90776-6. PMID: 4056244.
 63. Aoyama K, Ueda A, Manda F i wsp. Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. *Br J Ind Med*. 1992 Jan;49(1):41-7. doi: 10.1136/oem.49.1.41. PMID: 1733454; PMCID: PMC1039233.
 64. Fahlbusch B, Rudeschko O, Szilagyi U i wsp. Purification and partial characterization of the major allergen, Cav p 1, from guinea pig *Cavia porcellus*. *Allergy*. 2002 May;57(5):417-22. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.13540.x. PMID: 11972481.
 65. Swiontek K, Kler S, Lehnert C i wsp. Component-resolved diagnosis using guinea-pig allergens elucidates allergen sensitization profiles in allergy to furry animals. *Clin Exp Allergy*. 2021 Jun;51(6):829-835. doi: 10.1111/cea.13873. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33797108; PMCID: PMC8251889.
 66. Hilger C, Swiontek K, Kler S i wsp. Evaluation of two new recombinant guinea-pig lipocalins, Cav p 2 and Cav p 3, in the diagnosis of guinea-pig allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Jun;41(6):899-908. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03726.x. Epub 2011 Apr 25. PMID: 21518038.
 67. Curin M, Hilger C. Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergol Select*. 2017 Aug 4;1(2):214-221. doi: 10.5414/ALX01842E. PMID: 30402618; PMCID: PMC6040002.
 68. Diedrich V, Haug E, Dreier C i wsp. What can seasonal models teach us about energy balance? *J Endocrinol*. 2020 Feb;244(2):R17-R32. doi: 10.1530/JOE-19-0502. PMID: 31972543.
 69. Torres JA, Pastor-Vargas C, de las Heras M i wsp. An odorant-binding protein as a new allergen from Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(1):109-12. doi: 10.1159/000324956. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21912180.
 70. Torres JA, de Las Heras M, Maroto AS, Vivanco F, Sastre J, Pastor-Vargas C. Molecular and immunological characterization of the first allergenic lipocalin in hamster: the major allergen from Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *J Biol Chem*. 2014 Aug 22;289(34):23382-8. doi: 10.1074/jbc.M114.579060. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24993820; PMCID: PMC4156070.
 71. Hilger C, Dubey VP, Lentz D i wsp. Male-specific submaxillary gland protein, a lipocalin allergen of the golden hamster, differs from the lipocalin allergens of Siberian and Roborovski dwarf hamsters. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(1):30-40. doi: 10.1159/000371420. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25765367.
 72. Bertó JM, Peláez A, Fernández E i wsp. Siberian hamster: a new indoor source of allergic sensitization and respiratory disease. *Allergy*. 2002 Feb;57(2):155-9. PMID: 11929420.
 73. Ferrari E, Breda D, Longhi R i wsp. In search of a vaccine for mouse allergy: significant reduction of Mus m 1 allergenicity by structure-guided single-point mutations. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):226-37. doi: 10.1159/000327551. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22041937.
 74. Ferrari E, Breda D, Spisni A i wsp. Component-Resolved Diagnosis Based on a Recombinant Variant of Mus m 1 Lipocalin Allergen. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 7;24(2):1193. doi: 10.3390/ijms24021193. PMID: 36674705; PMCID: PMC9862564.
 75. Múnera M, Sanchez A, Sánchez J i wsp. Allergy to Mus m 1: Allergy to Mus m 1: A review of structural, and immunological features. *Immunol Lett*. 2019 May;209:1-3. doi: 10.1016/j.imlet.2019.03.012. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30978362.
 76. Krop EJ, Matsui EC, Sharrow SD i wsp. Recombinant major urinary proteins of the mouse in specific IgE and IgG testing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(4):296-304. doi: 10.1159/000106318. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17652940.
 77. Bayard C, Holmquist L, Vesterberg O. Purification and identification of allergenic alpha (2u)-globulin species of rat urine. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Jun 4;1290(2):129-34. doi: 10.1016/0304-4165(96)00006-2. Erratum in: *Biochim Biophys Acta* 1996 Dec 6;1291(3):253-5. PMID: 8645715.
 78. Bayard C, Siddique AB, Berzins K i wsp. Mapping of IgE binding regions in the major rat urinary protein, alpha 2u-globulin, using overlapping peptides. *Immunol Invest*. 1999 Sep-Dec;28(5-6):323-38. doi: 10.3109/08820139909062266. PMID: 10574630.

Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023 – część 2

Allergens of furry animals. State of knowledge in 2023 – part 2

TOMASZ ROSADA¹, MARCELINA BARTUZI², NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA¹

¹ Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Katedra i Klinika Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

* Autor do korespondencji

Streszczenie

Proces udomowienia zwierząt pozwolił na zmianę stylu życia człowieka. Zwierzęta hodowlane dawały łatwy i względnie stały dostęp do mleka, mięsa, skóry czy wełny. Zwierzęta hodowlane coraz częściej osadzone są również w roli zwierząt domowych i towarzyszących. Niestety, pojawienie się zwierząt w otoczeniu człowieka dostarczyło również kontaktu z nowymi alergenami. Alergia na zwierzęta futerkowe stała się istotnym problemem w praktyce lekarza alergologa. W chwili obecnej jest relatywnie częstą postacią alergii i dotyczy zarówno dorosłych, jak i dzieci. W drugiej części przeglądu alergenów zwierząt futerkowych, zaakceptowanych przez Podkomitet ds. nomenklatury alergenów WHO/IUIS, scharakteryzowano czynniki alergizujące królika, bydła domowego, konia, osła, świni, kozy i owcy.

Słowa kluczowe: alergia, królik, bydło domowe, koń, osioł, koza, owca, komponenty alergenowe, Equ c 1

Summary

The process of domestication of animals allowed for a change in the way of human life. Farm animals provided easy and relatively constant access to milk, meat, leather and wool. Farm animals are also increasingly used as pets and companions. Unfortunately, the appearance of animals in the human environment has also provided contact with new allergens. Allergy to fur animals has become a significant problem in the practice of an allergist. At present, it is a relatively common form of allergy and affects both adults and children. In the second part of the review of fur allergens, approved by the WHO/IUIS Subcommittee on allergen nomenclature, the allergens of rabbit, domestic cattle, horse, donkey, pig, goat and sheep were characterized.

Key words: allergy, rabbit, domestic cattle, horse, donkey, goat, sheep, allergen components, Equ c 1

© *Alergia Astma Immunologia* 2023,28(4) 105-114

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Tomasz Rosada

Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy
ul. Ujejskiego 75 85-168 Bydgoszcz
e-mail: tomaszrosada@poczta.onet.pl

1. Wstęp

Alergologia współcześnie jest dziedziną wiedzy, w której coraz większe znaczenie ma diagnostyka oparta o komponenty alergenowe. Niekiedy okazuje się, że te nowo odkryte alergeny pełnią ważną rolę w etiopatogenezie alergii, a fakt, że do tej pory nie były poznane wyjaśnia trudności diagnostyczne i terapeutyczne u chorych [1, 2].

Alergia na zwierzęta futerkowe, relatywnie częsta zarówno u dorosłych jak i u dzieci, jest ważnym problemem klinicznym. Jednym z największych wyzwań, przed którymi staje lekarz praktyk, jest właściwa interpretacja wyników diagnostyki komponentowej.

W artykule poglądowym przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący poznanych alergenów zwierząt futerkowych. W pierwszej części artykułu omówiono alergeny psa, kota, świnki morskiej, chomika dzungarskiego i syryjskiego, myszy domowej i szczura. W części drugiej przygotowano opisy alergenów królika, bydła domowego, konia, osła, świni, kozy i owcy.

Omawiane alergeny zwierząt futerkowych są możliwe do oznaczenia w chwili obecnej w formie ekstraktów alergenowych lub, w niektórych przypadkach, komponent alergenowych.

2. Alergeny królika europejskiego

Królik europejski (łac. *Oryctolagus cuniculus*) jest znany z przystosowań do życia w różnych środowiskach, co przyczyniło się do jego sukcesu jako gatunku inwazyjnego. Króliki europejskie są towarzyszącymi zwierzętami, żyjącymi w grupach nazywanych koloniami. Komunikują się za pomocą dźwięków, postawy ciała i ruchów ogonem. Są aktywne głównie o zmierzchu i o świcie. Królik europejski jest jednym z najpopularniejszych zwierząt hodowlanych na świecie. Króliki hodowlane wywodzą się właśnie od królika dzikiego, ale są nieco większe i mają różnorodne ubarwienia sierści. Hoduje się je głównie dla mięsa, futer, a także jako zwierzęta towarzyszące. Warto dodać, że mięso królika jest chude, bogate w białko i witaminy, co sprawia, że jest zdrowym i wartościowym źródłem pożywienia.

Wpływ na środowisko przyrodnicze przejawia się przede wszystkim poprzez przenoszenie bardzo wielu groźnych patogenów i pasożytów, a także poprzez roślinność oraz zaburzanie czynników biotycznych i abiotycznych w ekosystemach.

Alergeny królika europejskiego przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Alergeny królika europejskiego [3].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Ory c 1	lipokalina	17-18 kDa	wziewna
Ory c 2	2. białko wiążące zapach, zaliczane po lipokalin	18 kDa (SDS-PAGE, non-red.), 22 kDa (SDS-PAGE red.), 16,351 Da (MALDI-MS)	wziewna
Ory c 3	lipofilina	19-21 kDa (heterodimer glikozylowany), 12-14 kDa (heterodimer deglikozylowany)	wziewna
Ory c 4	lipokalina	24 kDa	wziewna

2.1. Ory c 1

Ory c 1 (lipokalina) – alergen ten został wyizolowany przez Price i wsp. Jako źródło antygenów wziewnych pochodzących od królików wykorzystano ekstrakty kurzu, uzyskane z obszarów hodowli królików. Na XIE (ang. *crossed immunoelectrophoresis*) jeden składnik pyłu, Ag RI, który okazał się głównym składnikiem pyłu, został również uznany za główny składnik śliny, obecny w pewnym stopniu w ekstrakcie z futra oraz w niewielkich ilościach w ekstraktach z moczu i łupieżu, ale niewykrywalny w surowicy. Za pomocą XRIE (ang. *crossed radioimmunoelectrophoresis*) rozpoznano cztery antygeny kurzu jako alergeny, ale tylko antygen R1 został zidentyfikowany jako główny alergen, zgodnie z definicją tej metody badawczej. Ekstrakty z futra zawierały również duże ilości Ag RI. Wyniki te sugerują, że ślina osadzająca się na sierści podczas pielęgnacji unosi się w powietrzu podczas suszenia, a zatem jest prawdopodobnym źródłem Ag RI w kurzu. Mocz i łupież zawierały znacznie mniej Ag RI, co sugeruje, że będą one również proporcjonalnie mniej uczulające [4, 5, 6].

2.2. Ory c 2

Ory c 2 (białko wiążące zapach, zaliczane do lipokalin) – alergen ten jest obecny w sierści, łupieżu i moczu króliczym. Surowice od 28 pacjentów uczulonych na królika (co potwierdzono za pomocą objawów, dodatnich testów skórnym punktowym lub podniesionego stężenia aslgE) zbadano metodą ELISA z oczyszczonym naturalnym i rekombinowanym alergenem Ory c 2. Spośród nich 20 i 21 (71% i 75%) miało IgE odpowiednio dla naturalnego i rekombinowanego alergenu, z wysoką korelacją ($r = 0,98$) między obiema wartościami [3, 7].

2.3. Ory c 3

Ory c 3 (lipofilina) – białka ekstrahowano z sierści królika, a białka reagujące z IgE oczyszczono za pomocą chromatografii sekwencyjnej. Ory c 3 zidentyfikowano jako króliczą lipofilinę, złożoną z dwóch łańcuchów polipeptydowych: CL2 i AL. Spośród 35 badanych pacjentów z alergią na króliki, 27 (77%) miało IgE zarówno dla glikozylowanego, jak i deglikozylowanego heterodimeru Ory c 3. Alergiczność Ory c 3 potwierdzono

za pomocą punktowych testów skórnym oraz testu aktywacji bazofilów. Wykazano wysoką homologię opisywanego alergenu z kocim Fel d 1, jednak nie stwierdzono występowania reakcji krzyżowej pomiędzy nimi. Po Fel d 1, Ory c 3 jest drugą sekretoglobuliną ssaków, która okazała się głównym alergenem [8].

2.4. Ory c 4

Ory c 4 (lipokalina) – królicza lipokalina, wykazuje wysoką homologię do Fel d 4 (63%) i Can f 6 (58%). aslgE występowało u 46% z 35 badanych pacjentów z możliwą alergią na królika [3, 9].

3. Alergeny bydła domowego

Bydło domowe (łac. *Bos domesticus*) jest jednym z najczęstszych zwierząt gospodarskich. Hodowane na całym świecie, głównie dla pozyskania mięsa, mleka, tłuszczu, kości, rogów, skóry, nawozu naturalnego, ale również jako siła robocza. Alergia na bydło domowe występuje najczęściej wśród osób, które na co dzień mają kontakt z tymi zwierzętami, tj. hodowcy, weterynarze etc. Alergeny bydła występują przed wszystkim w naskórku, łupieżu, moczu oraz ślinie, ale obecne są również w serwatce czy wołowinie. Sierść krowy, obok sierści psa, kota i konia, należy do najczęściej uczulających ssaczy sierści. Alergię bardzo często powodują również białka mleka krowiego i najczęściej dotyczy ona dzieci poniżej 3 roku życia. Jeden z alergenów mleka krowiego (Bos d 6) znajduje się w dużej ilości również w wołowinie, dlatego choć alergia na mięso krowie jest stosunkowo rzadka, to u dzieci z alergią na mleko, częstość uczulenia na wołowinę może sięgać nawet 20%. Z uwagi na drogę ekspozycji na alergen objawy najczęściej dotyczą układu oddechowego (alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej itp.) i przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka, ból brzucha, wzdęcia itp.), ale w niektórych przypadkach mogą dotyczyć również skóry (pokrzywka, atopowe zapalenie skóry).

Poniżej w Tabeli 2 przedstawiono alergeny bydła domowego.

Tabela 2. Alergeny bydła domowego [3].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Bos d 2	lipokalina	20 kDa	wziewna
Bos d 3	białko wiążące wapń S100A7	11 kDa	wziewna
Bos d 4	α -laktoalbumina	14,2 kDa	pokarmowa
Bos d 5	β -laktoglobulina	18,3 kDa	pokarmowa
Bos d 6	albumina surowicy	67 kDa	pokarmowa
Bos d 7	immunoglobulina	160 kDa	pokarmowa
Bos d 8	kazeina	20-30 kDa	pokarmowa
Bos d 9	α -S1-kazeina	23,6 kDa	pokarmowa
Bos d 10	α -S2-kazeina	25,2 kDa	pokarmowa
Bos d 11	β -kazeina	24 kDa	pokarmowa
Bos d 12	κ -kazeina	19 kDa	pokarmowa
Bos d 13	łańcuch lekki miozyny	21 kDa	pokarmowa

3.1. Bos d 2

Bos d 2 (lipokalina) – jeden z głównych alergenów bydła domowego, posiadający 3 izoformy. aslgE dla Bos d 2 stwierdzono u 97% osób z objawami astmy oskrzelowej związanej z narażeniem na bydło. Pierwotnie został wyizolowany z ekstraktu z sierści krowy, ale jego obecność potwierdzono również w moczu bydłowym. Rautiainen i wsp. sugerują, że Bos d 2 jest bydłowym odpowiednikiem MUPs myszy i szczurów. Związany jest głównie z objawami ze strony dróg oddechowych, a osobami najbardziej narażonymi są pracownicy pozostający w bezpośrednim kontakcie z bydłem. Potwierdzano, że kontakt bezpośredni nie jest konieczny do rozwoju nadwrażliwości na Bos d 2, gdyż u osób będących jedynie partnerami pracowników obór, również występowały objawy chorobowe. Airaksinen i wsp. podają, że najwyższe mediany stężeń alergenów sierści bydłowej występowały w dojm, a następnie w kolejności malejącej w pomieszczeniu komputerowym, w oborze, w miejscu dziennego pobytu bydła i w miejscu snu bydła [10, 11].

3.2. Bos d 3

Bos d 3 (S100A7) – alergen ten został wyizolowany z ekstraktu ze skóry bydłowej i oznaczony jako BDAll. Porównania homologii pokazały, że Bos d 3 wykazuje 63,4% identyczności w sekwencji aminokwasowej z psorazyną (białko S100A7). Psorazyna to specyficzny rodzaj białka, który posiada możliwość wiązania wapnia i cynku. Białka S100 biorą udział w regulacji szeregu procesów komórkowych, takich jak progresja cyklu komórkowego, czy różnicowanie. Psorazyna produkowana jest przez leukocyty, a jej stężenie wzrasta u osób chorujących na łuszczycę. Ponadto wykazuje działanie prozapalne poprzez stymulację leukocytów krwi obwodowej do produkcji cytokin prozapalnych, tj. IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , które odgrywają istotną rolę w patogenezie łuszczycy. S100A7 wykazuje również właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Jest wydzielane przez komórki nabłonka skóry i jest kluczowym białkiem

przeciwbakteryjnym przeciwko *Escherichia coli* poprzez zdolność do przerywania ciągłości jej błony komórkowej. Warto nadmienić, iż białko S100 jest wskaźnikiem z wyboru podczas procesu diagnostycznego czerniaka złośliwego. Na podstawie częstości występowania aslgE dla Bos d 3 Rautiainen i wsp. zaliczyli ten alergen jako drugorzędowy. Ponadto przy tej okazji przytoczyli oni problem autoreaktywności, który według ww. badaczy w odniesieniu do Bos d 3, mógłby odpowiadać za alergiczne zapalenie skóry związane z bydłem, występujące stosunkowo często u hodowców bydła domowego. Virtanen i wsp. potwierdzają określenie psorazyny jako autoalergenu, gdyż eksperymentalnie wykazali, że ludzka psorazyna była zdolna do wiązania aslgE pochodzącego od osób z astmą oskrzelową i potwierdzoną alergią na bydło domowe (Bos d 3) [12, 13, 14].

3.3. Bos d 4

Bos d 4 (α -laktoalbumina) – jeden z głównych alergenów mleka krowiego, które jest główną przyczyną alergii pokarmowych u niemowląt i dzieci. Stanowi ono około 25% białek serwatki i 5% ogólnej zawartości proteinowej mleka. Białko to należy do rodziny lizozymów, a do mleka wydzielane jest przez komórki nabłonkowe sutka. Do jego funkcji zaliczamy m.in. regulację syntezy laktozy, hamowanie karcynogenezy w jelicie grubym, działanie przeciwzapalne, czy działanie antybakteryjne. Stwierdzono wyraźną homologię pomiędzy bydłą i ludzką α -laktoalbuminą, przy czym 74% reszt jest identycznych, a kolejne 6% wykazuje podobieństwo chemiczne [15, 16].

3.4. Bos d 5

Bos d 5 (β -laktoglobulina, β -LG) – lipokalina bydłowa występująca w mleku krowim i pełniąca funkcje odpornościowe. Stanowi około 50% białek serwatki i 10% ogólnej zawartości proteinowej mleka. Białka serwatki są białkami termolabilnymi (są wrażliwe na wysoką temperaturę), czyli tracą swoje uczulające

właściwości po podgrzaniu. Możliwa jest więc tolerancja mleka i produktów mlecznych poddanych obróbce cieplnej, np. w wypiekach. Warto zaznaczyć, że β -laktoglobulina, w odróżnieniu od α -laktalbuminy, nie jest syntetyzowana naturalnie w mleku kobiecym. Postuluje się, że niewielkie ilości antygenów spożywanej przez kobietę żywności, w tym mleka krowiego, mogą przedostać się do mleka kobiecego, stanowiąc pierwszy kontakt noworodka z różnorodnymi alergenami pokarmowymi. Potencjalnie może mieć to pozytywny wpływ na późniejszą indukcję tolerancji pokarmów u dzieci. Ciekawym zagadnieniem jest także różnica w immunogenności mleka kobiecego świeżego oraz pasteryzowanego w bankach mleka, gdzie dochodzi do agregacji białek, które w efekcie mogą częściej powodować reakcje alergiczne [17].

β -laktoglobulina zawarta jest w mleku modyfikowanym, a jej stężenie jest nieznaczalne dopiero w mieszankach mleko-zastępczych o wysokim stopniu hydrolizy. Wykazano, że stężenie Bos d 5 w mleku krowim wzrasta w miesiącach letnich, kiedy bydło ma wolny dostęp do pastwiska, a obniża się w miesiącach zimowych. Jednocześnie warto podkreślić korzystne właściwości tego białka. Wśród fizjologicznych funkcji β -LG wymienia się m.in. wiązanie retinolu, witaminy D, długolącuchowych kwasów tłuszczowych, cholesterolu, chlorku rtęci, stymulację aktywności lipaz, działanie antyoksydacyjne (50% całkowitej aktywności antyoksydacyjnej mleka krowiego), działanie antykancerogenne oraz działanie immunomodulujące. W obrębie β -LG wyodrębniono peptyd – β -laktorfina, która jest agonistą receptorów opioidowych, a ponadto wykazuje właściwości ACE-inhibitorowe [18, 19, 20].

3.5. Bos d 6

Bos d 6 (albumina surowicy) – podobnie, jak albuminy surowicy innych ssaków, także albumina surowicy bydlęcej (BSA), może być zarówno alergenem pokarmowym, jako główny alergen mięsa wołowego, ale również aeroalergenem. Ponadto obecna jest również w mleku. BSA to białko multifunkcyjne, które dzięki swojej elastyczności i podatności na zmiany konformacyjne, ma zdolność do wiązania różnorodnych ligandów i ich dalszego transportu do docelowych tkanek. Jest znacznie bardziej termolabilne, niż α -laktalbumina, czy β -laktoglobulina. Wykazano, że obróbka cieplna modyfikuje alergenność wołowiny oraz zmniejsza, ale nie eliminuje, zdolności wiązania IgE przez Bos d 6 u pacjentów uczulonych. BSA jest stosowany jako składnik wielu szczepionek takich jak MMR, MMRV, ale jest również ważną częścią pożywki hodowlanej stosowanej w sztucznej inseminacji, a w dostępnej literaturze opisywano już przypadki ostrych reakcji alergicznych po szczepieniu, czy inseminacji u osób pierwotnie uczulonych na Bos d 6. Warto podkreślić, że Bos d 6 jest obecne również w mleku krowim, co odpowiada za występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy mlekiem, a wołowiną, z uwagi na co, częstość uczulenia na wołowinę, wśród dzieci z alergią na mleko, sięga nawet 20% [21, 22].

3.6. Bos d 7

Bos d 7 (immunoglobulina) – immunoglobuliny bydlęce są badane przede wszystkim pod kątem wpływu na układ odpornościowy człowieka. Występują przede wszystkim w mleku i wołowinie. Doustnie spożytą bydlęcą IgG można odzyskać z kału, w zakresie od bardzo niskich poziomów do 50% spożytej IgG, która przeszła przez przewód pokarmowy. U niemowląt

odzyskane poziomy są wyższe niż u dorosłych, co wynika prawdopodobnie z niedojrzałości przewodu pokarmowego u dzieci. Na podstawie powyższych danych stwierdzono, że immunoglobulina bydlęca może być aktywna przynajmniej na całej długości przewodu pokarmowego. Duża liczba badań na niemowlętach i dorosłych wykazała, że bydlęca IgG (lub siara jako jej bogate źródło) może zapobiegać infekcjom przewodu pokarmowego, infekcjom górnych dróg oddechowych i stanom zapalnym wywołanym przez LPS. Stwierdzono, że bydlęca IgG wiąże się z wieloma ludzkimi patogenami i alergenami oraz że ogranicza stany zapalne przewodu pokarmowego. Ponadto bydlęca IgG wiąże się z ludzkimi receptorami Fc, co wzmacnia fagocytozę, zabijanie bakterii i prezentację antygenów. Niezwykle interesująca, z punktu widzenia klinicysty, jest możliwość zwiększenia specyficzności immunoglobulin w mleku lub sianie poprzez szczepienie krów przed pobraniem mleka lub siary. Po szczepieniu siara hiperimmunizacyjna jest silnie wzbogacona w IgG1, która rozpoznaje patogen zawarty w szczepionce. Co ciekawe, bydlęca IgG jest zdolna do wiązania się z receptorami Fcy na ludzkich komórkach, a wiązanie to potwierdzono dla ludzkich monocytów, neutrofilów i makrofagów, jak również dla limfocytów B. Niestety, poza całym dobroczynnym wpływem immunoglobulin bydlęcych na ustrój człowieka, opisano również ich zdolność do rozwoju objawów alergicznych, poprzez wiązanie przez asIgE. Brak dokładniejszych badań w tej kwestii znacząco ogranicza możliwości diagnostyki i ew. leczenia [20, 21].

3.7. Bos d 8

Bos d 8 (kazeina) – 58 z 92 (63%) dzieci z alergią na mleko wykazywało wiązanie IgE z Bos d 8 w teście immunoenzymatycznym. Bos d 8 to zbiorcze określenie alergenów frakcji białkowej kazeiny (Rycina 1). Wyróżniono: α S1-kazeinę, α S2-kazeinę, β -kazeinę oraz κ -kazeinę i γ -kazeinę, które sklasyfikowano kolejno jako alergeny od Bos d 9 do Bos d 12, nie dotyczy γ -kazeiny [3, 20]. Kazeina inaczej zwana semikiem to białko mleka wyodrębnione w procesie trawienia poprzez poddanie go działaniu podpuszczki. Stanowi około ¼ ogólnej ilości białek mleka. Zawiera wszystkie niezbędne dla człowieka aminokwasy. Chemicznie możemy ją klasyfikować jako fosfoproteinę lub glikoproteinę, co oznacza, że peptyd ten zawiera grupy fosforanowe i cukrowe. Z uwagi na to, że kazeina jest termostabilna i wykazuje wysoką oporność na działanie enzymów trawiennych, osoby uczulone na Bos d 8 nie tolerują mleka krowiego pod żadną postacią. Warto dodać, że kazeina jest alergenem o wysokim ryzyku anafilaksji. Fałszywym jest przekonanie występujące w społeczeństwie, że w przypadku nadwrażliwości na kazeinę, mleko krowie można spokojnie zastąpić kozim lub owczym. Wysoka homologia międzygatunkowa tego białka sprawia, że może dojść do reakcji krzyżowej z rozwojem wstrząsu anafilaktycznego i zgonem włącznie po spożyciu mleka owczego lub koziego. Ponadto w oparciu o wspomniane wyżej reakcje krzyżowe, w przypadku uczulenia na kazeinę, poza mlekiem z diety należy wyeliminować również soję. Z uwagi na unikalny skład aminokwasowy oraz zdolność do dostarczania organizmowi fosforanów i wapnia, bardzo trudno jest skomponować dietę eliminacyjną, która pozwoliłaby w łatwy i dostępny sposób dostarczyć wszystkich substratów zawartych w kazeinie [24, 25].



Rycina 1. Bos d 8 jako zbiorcze określenie alergenów frakcji kazeiny.

3.8. Bos d 9

Bos d 9 (α S1-kazeina) – najsilniej uczulający typ kazeiny, stanowi aż 35% kazeiny w mleku krowim. Kazeina alfa s1 pełni ważną rolę w transporcie fosforanu wapnia w mleku. U 57 z 58 (98%) dzieci z alergią na mleko uczulonych na kazeinę wykazano wiązanie IgE z kazeiną alfaS1 w teście immunoenzymatycznym [3, 20, 26].

3.9. Bos d 10

Bos d 10 (α S2-kazeina) – u 55 z 58 (94%) dzieci z alergią na mleko uczulonych na kazeinę wykazano wiązanie IgE z kazeiną alfaS2 w teście immunoenzymatycznym [3, 20].

3.10. Bos d 11

Bos d 11 (β -kazeina) – nierozpuszczalne białka mleka, które występują w mleku w różnych genetycznie uwarunkowanych formach, w tym w wariantach A1 i A2. Względne stężenia białek kazeiny β A1 i A2 w mleku różnią się w zależności od gatunku bydła. Podczas, gdy większość bydła afrykańskiego i azjatyckiego produkuje tylko β -kazeinę A2, bydło z Europy, Stanów Zjednoczonych, Australii i Nowej Zelandii wytwarza zarówno β -kazeinę A1, jak i A2. Ogólnie rzecz biorąc, mleko zawierające wyższe stężenie A1 β -kazeiny niż β -kazeiny A2 jest znane jako mleko A1, podczas gdy mleko A2 zawiera głównie β -kazeinę A2. β -kazeiny A1 i A2 różnią się tylko jednym aminokwasem. Podczas trawienia wariant A1 uwalnia bioaktywny peptyd opioidowy, β -kazomorfina-7, podczas gdy wariant A2 nie. Z uwagi na powyższe uważa się, że mleko A1 może odpowiadać za niekorzystne skutki związane ze spożywaniem mleka, tj. skłonność do cukrzycy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego i in. Küllenberg de Gaudry i wsp. w swoim przeglądzie systematycznym dowiedli, że mleko A2 przynosi korzyści dla przewodu pokarmowego, jednak nie stwierdzili istotności klinicznej dla innych założeń w tej kwestii. Różnice pomiędzy mlekiem A1 i A2 zainteresowały również alergologów. Stwierdzono, że w często nietolerowanym mleku krowim, występuje najczęściej β -kazeina A1, natomiast w mleku kozim, które uważa się za znacznie bardziej hipoalergiczne dominuje β -kazeina A2. Na tej podstawie założono, że mleko A2 jest bezpieczniejszą alergiczną formą mleka krowiego. Warto zauważyć, że powyższe stwierdzenia wymagają jeszcze przeprowadzenia dokładnych badań, zwłaszcza że nie każde mleko znakowane jako A2 jest całkowicie wolne od β -kazeiny A1. Zgodnie z prawami dziedziczenia, mleko A2 będzie prawdziwie wolne od β -kazeiny A1 tylko jeżeli krowa, od której pozyskujemy mleko, od swoich rodziców otrzymała właściwe allele A2 [27, 28, 29].

3.11. Bos d 12

Bos d 12 (κ -kazeina) – u 53 z 58 (91%) dzieci z alergią na mleko uczulonych na kazeinę wykazano wiązanie IgE z kappa-kazeiną w enzymatycznym teście immunologicznym. Bos d 12 stanowi 10% kazeiny zawartej

w mleku. Pacjenci z alergią na mleko mają silne humoralne i komórkowe odpowiedzi na to białko [3, 20, 30].

3.12. Bos d 13

Bos d 13 (łańcuch lekki miozyny) – został wyizolowany z mięśni szkieletowych bydła domowego przez Roman-Carrasco i wsp. w maju 2023 r., a następnie scharakteryzowany jako dwa warianty łańcucha lekkiego miozyny (izoalergeny): łańcuch lekki miozyny 1 (MYL1) i łańcuch lekki miozyny 3 (MYL3). Alergeny te są termostabilne i wiążą asIgE nawet po gotowaniu. Po ekspresji tych dwóch łańcuchów lekkich miozyny jako rekombinowanych białek w *E. coli* (rBos d 13), badano wobec nich reaktywność asIgE i oceniono ją metodą ELISA. Wykazano, że oba rekombinowane białka, rMYL1 i rMYL3, reprezentują białka reaktywne wobec asIgE, jednak rMYL1 został rozpoznany przez większą liczbę pacjentów (8) niż MYL3 (4). Miozyna mięśni szkieletowych jest białkiem heksamerycznym składającym się z dwóch łańcuchów ciężkich (230 kDa) i czterech łańcuchów lekkich. Łańcuchy ciężkie miozyny i łańcuchy lekkie miozyny razem tworzą kompleks białkowy, który bierze udział w wielu różnych procesach, takich jak skurcz mięśni, cytokineza, adhezja komórek i migracja komórek. Łańcuchy lekkie miozyny zaliczamy do konserwatywnej rodziny białek wiążących wapń. Wobec podobnych białek (wiązących Ca^{2+}), które również wykazywały cechy alergenu, zaobserwowano, że do wiązania asIgE niezbędna jest obecność wapnia. Roman-Carrasco i wsp. sprawdzili również ten aspekt i udowodnili, że w przypadku Bos d 13 obecność Ca^{2+} nie ma żadnego znaczenia dla wiązania asIgE. Nie bez znaczenia jest z jakiej okolicy anatomicznej zwierzęcia pochodzi spożywany kawałek mięsa. Wykazano bowiem, że MYL1 obecne są przede wszystkim we włóknach szybko kurczliwych (typu II), a więc będą dominowały w takich kawałkach wołowiny jak żeberko, karkówka czy rumsztyk. Z kolei MYL3 przeważają w mięśniach wolno kurczliwych (typu I), więc spodziewamy się ich w przede wszystkim w polędwicy. Z punktu widzenia klinicysty, w odniesieniu do powyższych informacji, niezwykle istotny jest fakt, że w surowicy osób uczulonych na wołowinę znacznie częściej występowały asIgE dla MYL1. Co ciekawe, wielu pacjentów uczulonych na wołowinę nie wykazuje reaktywności IgE na żadne białko, zwłaszcza w gotowanej wołowinie. Jako możliwe wyjaśnienie podaje się to, że komercyjne ekstrakty używane do diagnozy są przygotowywane z surowego mięsa, przez co większość pacjentów włączonych do badania na podstawie ich reaktywności IgE na mięso krowie była faktycznie uczulona na albuminę surowicy bydlęcej, która jest obecna w mleku i mięsie tylko wtedy, gdy jest surowe, ale niekoniecznie są uczuleni na białka w wołowinie ugotowanej. Z uwagi na powyższe, Roman-Carrasco i wsp. zasugerowali, aby komercyjne ekstrakty używane w testach zawierały również gotowane mięso [31].

4. Alergeny konia domowego

Koń domowy (łac. *Equus caballus*), cytując za ks. Benedyktem Chmielowskim, autorem „Nowych Aten”, można by rzec: „Koń, jaki jest, każdy widzi”. Pierwsze udomowienie tego zwierzęcia datuje się na 3,5 tys. lat p.n.e. Konie przez wiele lat pełniły funkcje m.in. zwierząt pociągowych, transportowych czy bojowych, obecnie jednak najczęściej się hodowane w celach sportowych i rekreacyjnych.

Alergia na konia dotyczy przede wszystkim osób narażonych na kontakt z tymi zwierzętami, a więc hodowców, weterynarzy, jeźdźców. Trudno oszacować skalę problemu, z uwagi na to, że część osób w ogóle nie zauważa korelacji pomiędzy objawami, a narażeniem na kontakt z koniem, z kolei inni nie zgłaszają się do lekarza lub próbują leczenia „na własną rękę”. Istnieje również możliwość rozwoju objawów klinicznych po kontakcie nie ze zwierzęciem, lecz z jego alergenami

przenoszonymi na ubraniach, podobnie jak w przypadku uczulenia na psa lub kota. Objawy dotyczą najczęściej górnych dróg oddechowych, nie wykazano jednak korelacji konkretnego alergenu z konkretnym obrazem klinicznym.

W Tabeli 3. Przedstawiono opisane dotychczas alergeny konia domowego.

Tabela 3. Alergeny konia domowego [3].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Equ c 1	lipokalina	25 kDa	wziewna
Equ c 2	lipokalina	17 kDa	wziewna
Equ c 3	albumina surowicy	67 kDa	wziewna
Equ c 4	lateryna	17 kDa, 20,5 kDa	wziewna
Equ c 6	lizozym	15 kDa	kontaktowa

4.1. Equ c 1

Equ c 1 (lipokalina) – główny alergen koński, odpowiedzialny za ok. 80% odpowiedzi przeciwko asIgE u osób uczulonych na konia. Jego obecność stwierdzono w ekstraktach ze śliny, sierści i łupieżu. Ilość alergenu cechuje się dużą różnorodnością zarówno wewnątrz – jak i międzyrasową, ponadto nie stwierdzono również korelacji z płcią konia. Chociaż fizjologiczna rola Equ c 1 nie jest zrozumiała, przypuszczalnie opiera się ona na zdolności lipokalin do wiązania i transportu małych cząsteczek hydrofobowych. Charakter i rozmiar reszt aminokwasowych definiujących wewnętrzną kieszeń, oraz ogólne podobieństwo strukturalne Equ c 1 z Mus m 1 sugeruje, że oba alergeny mogą wiązać podobne typy ligandów. Ponadto wstępne eksperymenty sugerowały, że Equ c 1 może wiązać histaminę, mediator uwalniany przez bazoofile i komórki tuczne, który odgrywa kluczową rolę w alergii. Jednak specyficzność końskiego alergenu dla histaminy wymaga potwierdzenia, ponieważ hydrofilowy charakter ligandu nie ma odpowiednika w hydrofobowym miejscu wiązania Equ c 1. Dotychczas udało się uzyskać rekombinowany Equ c 1 oraz określić, przy pomocy mysich przeciwciał monoklonalnych, epitopy odpowiedzialne za rozwój reakcji alergicznej. Podkreśla się szczególnie istotną homologię sekwencji aminokwasów pomiędzy Equ c 1 i Fel d 4 (lipokalina kota) – 67%. Znaczne podobieństwo w sekwencji aminokwasów stwierdzono także z lipokalina świni (61%) i gryzoni (50%) [32, 33, 34].

4.2. Equ c 2

Equ c 2 (lipokalina) – alergen ten został wyizolowany z ekstraktu z potu konia. Potwierdzono, że asIgE przeciwko Equ c 2 występowało w 33,3% surowic pobranych od osób uczulonych na konia. Wykazuje około 50% homologię z alergenem głównym sierści krowy – Bos d 2 [34, 35].

4.3. Equ c 3

Equ c 3 (albumina surowicy) – pierwszy z wyizolowanych alergenów konia, którego obecność stwierdzono w ekstraktach z sierści i łupieżu końskiego. U 23,8% osób uczulonych na konia wykazano wiązanie IgE

z Equ c 3. Albuminy surowicy ssaków mają wysoką identyczność sekwencji (72–82%), co zwiększa prawdopodobieństwo reakcji krzyżowej między alergenami albumin surowicy. W większości przypadków reaktywność krzyżowa wymaga ponad 70% identyczności [34, 35, 36].

4.4. Equ c 4

Equ c 4 (lateryna) – niezwykle interesujące białko, biorące udział w termoregulacji i zaliczane do alergenów głównych konia. Z uwagi na wytwarzanie przez konie dużych ilości ciepła podczas aktywności fizycznej, musiały one rozwinąć mechanizmy kompensacyjne, celem zachowania względnie stałej temperatury ciała. Termoregulacja u koni, podobnie jak u ludzi, opiera się przede wszystkim na wydzielaniu dużej ilości potu, który parując schładza organizm zwierzęcia. Konie mają jednak grube, wodoodporne, nieprzemakalne futro, które w normalnych warunkach utrudniałoby przemieszczanie się potu ze skóry na powierzchnię sierści, co jest niezbędne do sprawnego chłodzenia ciała. Wydaje się, że aby rozwiązać ten problem, konie wyewoluowały powierzchniowo czynne, podobne do detergentów białko, które wydzielają w niezwykle wysokim stężeniu w pocie. Białko to, lateryna, poprzez obniżenie napięcia powierzchniowego, ułatwia zwilżanie sierści konia, a tym samym usprawnia przepływ potu w celu odparowania. Efektem ubocznym obecności i funkcji lateryny jest pienienie, które często obserwuje się na futrach spoconych koni, zwłaszcza tam, gdzie występuje tarcie. Ponadto prawdopodobnym jest, że lateryna pełni dodatkowo funkcje bakteriobójcze i znacznie osłabia zdolność adhezji mikroorganizmów do sierści konia [37, 38].

4.5. Equ c 6

Equ c 6 (lizozym) – białko pełniące funkcje przeciwbakteryjne poprzez destrukcyjny wpływ na ściany komórkowe bakterii. W mleku końskim występuje w dość dużych ilościach, nawet do 1,4 g/l. Jest białkiem termostabilnym, co może powodować jego obecność w kosmetykach na bazie mleka końskiego, nawet po zaawansowanych procesach przemysłowych. Klasyfikowany jest jako alergen kontaktowy, gdyż najczęściej

powodował objawy kliniczne w obrębie skóry, po naniesieniu na nią kosmetyków produkowanych na bazie mleka końskiego. Należy jednak pamiętać, iż po narażeniu pokarmowym również może dojść do rozwoju alergii, a w tym przypadku objawy są znacznie poważniejsze i mogą prowadzić nawet do wstrząsu anafilaktycznego i zgonu [39].

5. Alergeny osła

Osiół zwyczajny (łac. *Equus asinus*) to gatunek ssaka z rodziny koniowatych. Co ciekawe został

udomowiony wcześniej niż koń, bo już ok. 4000 lat p.n.e. Używany był zazwyczaj jako zwierzę juczne, rzadziej jako zwierzę pociągowe. Obecnie docenia się jego wpływ na poprawę funkcji psycho-somatycznych człowieka w ramach onoterapii.

W Tabeli 4. przedstawiono znane alergenys osła zwyczajnego.

Tabela 4. Alergen osła zwyczajnego [3].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Equ a 6	lizozym	15 kDa	kontaktowa

5.1. Equ a 6

Equ a 6 (lizozym) – jedyny scharakteryzowany dotąd alergen osła zwyczajnego. Z uwagi na jego znaczne podobieństwo do Equ c 6 (alergen konia) przypisano mu numer porządkowy – 6. Equ a 6 i Equ c 6 wykazują blisko 99% identyczność pod względem sekwencji aminokwasowej, oraz struktur wyższorzędowych, co skutkuje reaktywnością krzyżową obu alergenów. Podobieństwo Equ a 6 i lizozymu bydłęcego, obecnego w mleku krowim, jest znacznie niższe, bo wynosi zaledwie ok. 53%, co prawdopodobnie jest przyczyną braku reaktywności krzyżowej w tym przypadku. Podobnie jak koński odpowiednik Equ a 6, osli lizozym obficie występuje w mleku, gdzie jego stężenie sięga nawet 4 g/l. Najczęściej wywołuje objawy skórne, po zastosowaniu kosmetyków na bazie, modnego obecnie, mleka osłego. Martini i wsp. opisali dwa przypadki uczulenia na lizozym mleka osłego. Pierwszy dotyczył 9-letniej dziewczynki, u której doszło do rozwoju uogólnionej pokrzywki po zastosowaniu kremu na bazie mleka osłego. Prick by prick wykonane z użyciem mleka osłego u tej chorej dały wynik pozytywny (bąbel śr. 19 mm). Drugi przypadek dotyczył 33-letniej kobiety, u której doszło do rozwoju obrzęku warg, lewej powieki

i dłoni po spróbowaniu kilku kropli osłego mleka, celem sprawdzenia jego temperatury, przed podaniem dziecku. Na podstawie dalszych badań udowodniono, że aslgE obecne w surowicy obu pacjentek reagowały z lizozymem dając w teście Immunoblot silny prążek przy 14 kDa w mleku osłim i nieco słabszy prążek, o tej samej masie cząsteczkowej, w mleku końskim. Dalej na podstawie spektrometrii mas ustalono, że badanym białkiem był odpowiednio Equ a 6 i Equ c 6 [39].

6. Alergeny świni

Dzik euroazjatycki (łac. *Sus scrofa*) / świnia domowa (łac. *Sus domestica*) – dzik euroazjatycki jest jedynym dzikożyjącym przedstawicielem świń. Jest on uważany za przodka popularnej świni domowej. Najczęściej jest hodowana w celach spożywczych, jednak czasami świnię trzymane są też jako zwierzęta domowe. Zazwyczaj w tej roli występują świnię ras miniaturowych, zdarzają się jednak również osobniki pełnowymiarowe. Objawy alergiczne najczęściej wiążą się ze spożywaniem wieprzowiny – jest to przede wszystkim alergen pokarmowy.

W Tabeli 5. przedstawiono opisane dotychczas alergenys świni.

Tabela 5. Alergen świni [3].

ALERGEN	NAZWA BIOCHEMICZNA	MASA CZĄSTECZKOWA	DROGA EKSPOZYCJI
Sus s 1	albumina surowicy	60 kDa	pokarmowa

6.1. Sus s 1

Sus s 1 (albumina surowicy) – o tym alergenie najczęściej wspomina się w aspekcie zespołu „wieprzowina-koń”, w którym to pierwotne uczulenie na albuminę surowicy kota (Fel d 2), powoduje wystąpienie objawów klinicznych po spożyciu wieprzowiny. Mechanizm tego zjawiska opiera się na zasadach reakcji krzyżowych i wynika z dużego podobieństwa pomiędzy kocią, a świńską albuminą. Należy nadmienić, iż albuminy surowicy są stosunkowo nietrwale, dlatego objawy po wieprzowinie występują głównie u osób skłonnych do spożywania surowego mięsa świni [40, 41].

7. Alergeny kozy domowej

Koza domowa (łac. *Capra hircus*) – drugie, po owcy domowej, najwcześniej udomowione zwierzę hodowlane. Pozyskuje się z niej głównie mleko, mięso i skórę. Obecnie spotykana jest niemal na całym świecie. Blisko spokrewniona z owcami. Kozy są przyzwyczajone do wspinaczki jako jedyne przeżuwacze regulujące „wdrapują” się na drzewa i chętnie eksploatują teren, pokonując przy tym przeszkody, jak chociażby ogrodzenia. Niektóre badania wykazały, że kozy domowe są równie inteligentne jak psy.

Podkomitet ds. nomenklatury alergenów WHO/IUIS, podobnie jak w przypadku owcy domowej, nie wprowadził dotychczas żadnych alergenów kozy

domowej. Niemniej dostępne są doniesienia nt. alergii na kozę, które dotyczą przede wszystkim jej mleka. W dostępnych komercyjnie testach alergicznych wykorzystuje się zazwyczaj ekstrakt alergenowy z koziego nabłonka i mleka.

Istnieją dowody sugerujące niższy potencjał alergenny mleka koziego w porównaniu z mlekiem krowim. Rzeczywista częstość występowania tej alergii nie jest znana, ale odnotowano kilka przypadków wskazujących na uczulenie IgE-zależne na mleko kozie. Reakcje alergiczne po spożyciu mleka koziego lub jego pochodnych odnotowano m.in. u 25-letniej pacjentki, 2-letniej dziewczynki, młodego dorosłego mężczyzny i 18 dzieci, z których wszyscy tolerowali krowie mleko i ser. Restani w swojej publikacji podaje dwie możliwości takiego zjawiska: 1) alergia na mleko kozie jest niezależna od alergii na mleko krowie, a alergia na mleko kozie występuje rzadko; 2) te dwie alergie są ze sobą powiązane, a ponieważ pacjenci uczuleni na mleko krowie zwykle unikają jakiegokolwiek rodzaju mleka, kliniczna reaktywność krzyżowa jest niedoszacowana. Ciężko o jednoznaczną wypowiedź nt. bezpieczeństwa stosowania mleka koziego jako zamiennika dla osób z alergią na mleko krowie. Wykazano, że mleko kozie, które ma praktycznie taką samą zawartość laktozy jak mleko krowie, nie ma szczególnej wartości w przypadku nietolerancji laktozy lub galaktozemii [42]. Z kolei w odniesieniu do alergii na białka mleka krowiego możemy znaleźć publikacje zachęcające do uznania mleka koziego jako dobrego substytutu dla mleka krowiego, ale również takie, które z uwagi na możliwą reaktywność krzyżową wręcz przestrzegają przed takim zamiennikiem. Freund w swoim artykule z lat 90. wskazywał, że podczas prób przeprowadzonych w Creteil we Francji, stwierdzono, że 51 z 55 badanych dzieci, z potwierdzoną alergią na mleko krowie, tolerowało mleko kozie w okresie karmienia od 8 dni do 1 roku [43]. Natomiast Bellioni-Busincó i wsp. badali alergeność preparatów dla niemowląt na bazie mleka koziego u 26 dzieci uczulonych na białka mleka krowiego i wykazali, że u wszystkich tych dzieci uzyskano pozytywne reakcje, w testach skórnych, zarówno na mleko krowie, jak i mleko kozie. Z kolei w doustnej próbie prowokacji kontrolowanej placebo 26 z 26 dzieci zareagowało na mleko krowie, a 24 z 26 dzieci na mleko kozie. Podkreślano jednak, że do wywołania reakcji alergicznej podczas doustnej prowokacji, potrzebna ilość mleka koziego była znacznie większa niż w przypadku mleka krowiego (38 ml vs 8 ml) [44].

8. Alergeny owcy

Owca domowa (łac. *Ovis aries*) wyjątkowo wytrzymałe zwierzę domowe. Prowadzi stadny tryb życia. Hodowana jest głównie w celach pozyskiwania mleka owczego, skóry, mięsa i wełny. Jest najwcześniej udomowionym zwierzęciem, towarzyszy człowiekowi od blisko 11 tys. lat.

Podkomitet ds. nomenklatury alergenów WHO/IUIS nie precyzuje żadnego alergenów owcy. Nie oznacza to jednak, że w dostępnej literaturze nie donoszono

o objawach nadwrażliwości na owcę i uzyskiwane z niej produkty. W diagnostyce nadwrażliwości na owcę wykorzystuje się obecnie ekstrakty z nabłonka oraz natywny alergen Ovi a 6 – albumina surowicza (brak wpisu w Nomenklaturze Alergenów odpowiedniego podkomitetu WHO/IUIS). Większość publikacji porusza temat alergii na mleko owcze.

Większość pacjentów uczulonych na mleko krowie nie toleruje również mleka owczego lub koziego ze względu na znaczną reaktywność krzyżową między tymi rodzajami mleka. Machado Cunha i wsp. opisali przypadek 19-letniej pacjentki, u której doszło do rozwoju 2 wstrząsów anafilaktycznych w odstępie ok. miesiąca po spożyciu sera na bazie mleka owczego. W wywiadzie chora podawała tolerancję mleka krowiego. W wykonanych testach skórnych potwierdzono tolerancję mleka krowiego i nadwrażliwość na mleko owcze (śr. bąbla 4,5 mm), a w testach typu prick by prick uzyskano bąbel śr. 6 mm po zastosowaniu mleka owczego i bąbel śr. 7 mm po zastosowaniu sera z mleka owczego. Na podstawie immunoblottingu i testów hamowania jako alergen odpowiedzialny za wystąpienie objawów uznano kazeinę mleka owczego, która nie wykazywała reakcji krzyżowej z mlekiem krowim [45].

9. Podsumowanie

Alergeny zwierząt futerkowych możemy podzielić na wywołujące objawy na drodze wziewnej i pokarmowej. Przebieg reakcji alergicznej może być różny, od łagodnych reakcji miejscowych, aż do zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. Ciekawym zjawiskiem są reakcje krzyżowe pomiędzy poszczególnymi alergenami. Wiedza na temat poszczególnych komponent alergenowych pomaga w określeniu przebiegu naturalnego uczulenia, a także oceny rokowania i określenia dokładnych zaleceń dla pacjenta. Jednocześnie wciąż opisywane są nowe białka potencjalnie odpowiedzialne za reakcje alergiczne związane z uczuleniem na zwierzęta futerkowe, co powoduje z jednej strony coraz większe możliwości diagnostyczne, a z drugiej strony sprawia, że dla lekarza praktyka właściwa interpretacja wyników badań staje się coraz większym wyzwaniem.

Bibliografia:

1. Weghofer M, Grote M, Resch Y i wsp. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013 Apr 1;190(7):3059-67. doi: 10.4049/jimmunol.1202288. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23460742; PMCID: PMC4582595.
2. Rodinkova VV, Yuriev SD, Kryvopustova MV i wsp. Molecular Profile Sensitization to House Dust Mites as an Important Aspect for Predicting the Efficiency of Allergen Immunotherapy. *Front Immunol.* 2022 Mar 22;13:848616. doi: 10.3389/fimmu.2022.848616. PMID: 35392080; PMCID: PMC8980548.
3. <http://allergen.org/index.php> [dostęp: 17.07.2023r.]
4. Price JA, Longbottom JL. Allergy to rabbits. II. Identification and characterization of a major rabbit allergen. *Allergy.* 1988 Jan;43(1):39-48. doi: 10.1111/j.1398-9995.1988.tb02042.x. PMID: 3344934.
5. Willerton L, Mason HJ. The development of methods to measure exposure to a major rabbit allergen (Ory c 1). *AIMS Public Health.* 2018 Apr 9;5(2):99-110. doi: 10.3934/publichealth.2018.2.99. PMID: 30094273; PMCID: PMC6079056.
6. Baker J, Berry A, Boscatto LM i wsp. Identification of some rabbit allergens as lipocalins. *Clin Exp Allergy.* 2001 Feb;31(2):303-12. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00973.x. PMID: 11251632.
7. Wood RA. Laboratory animal allergens. *ILAR J.* 2001;42(1):12-6. doi: 10.1093/ilar.42.1.12. PMID: 11123185.
8. Hilger C, Kler S, Arumugam K, Revets D, Muller CP, Charpentier C, Lehnert M, Morisset M, Hentges F. Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):759-66. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.034. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23763973.
9. Hilger C, Kler S, Hentges F. Reply: To PMID 24369805. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jan;133(1):284-5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.027. PMID: 24369806.
10. Rautiainen J, Auriola S, Rouvinen J i wsp. Molecular and crystal properties of Bos d 2, an allergenic protein of the lipocalin family. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Jun 29;247(3):746-50. doi: 10.1006/bbrc.1998.8851. PMID: 9647765.
11. Airaksinen L, Suojalehto H, Lindström I i wsp. Characterization of relevant bovine dander allergen components. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2022 Sep 29;0. doi: 10.18176/jiaci.0863. Epub ahead of print. PMID: 36193743.
12. Rautiainen J, Rytönen M, Parkkinen S i wsp. cDNA cloning and protein analysis of a bovine dermal allergen with homology to psoriasin. *J Invest Dermatol.* 1995 Nov;105(5):660-3. doi: 10.1111/1523-1747.ep12324309. PMID: 7594639.
13. Batorycka-Baran A. Koebnerizacja (S100A15) i psoriaza (S100A7), produkowane przez leukocyty, jako mediatorzy ogólnoustrojowego procesu zapalnego w łuszczycy. *Przegląd Dermatologiczny.* 2014;101:338.
14. Virtanen T. Psoriasin and its allergenic bovine homolog Bos d 3. *Cell Mol Life Sci.* 2006 May;63(10):1091-4. doi: 10.1007/s00018-005-5598-x. PMID: 16612562.
15. Li X, Yuan S, Huang M i wsp. Identification of IgE and IgG epitopes on native Bos d 4 allergen specific to allergic children. *Food Funct.* 2016 Jul 13;7(7):2996-3005. doi: 10.1039/c6fo00416d. PMID: 27273451.
16. Yanjun C, Shengyun Z, Linfeng L. Identification of the Critical Amino Acid Residues of Immunoglobulin E and Immunoglobulin G Epitopes in α -Lactalbumin by Alanine Scanning Analysis. *J Food Sci.* 2016 Oct;81(10):T2597-T2603. doi: 10.1111/1750-3841.13425. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27603546.
17. Franco C, Fente C, Sánchez C, Lamas A, Cepeda A, Leis R, Regal P. Cow's Milk Antigens Content in Human Milk: A Scoping Review. *Foods.* 2022 Jun 17;11(12):1783. doi: 10.3390/foods11121783. PMID: 35741982; PMCID: PMC9222876.
18. Król JO, Litwińczuk AN, Zarajczyk AN i wsp. Alfa-laktoalbumina i beta-laktoalbumina jako związki biologicznie czynne frakcji białkowej mleka. *Medycyna Weterynaryjna.* 2008;12:1375-8.
19. UKLEJA-SOKOŁOWSKA NA, BARTUZI Z. Epidemiologia i naturalny przebieg alergii na białka mleka krowiego. *Alergia Astma Immunologia.* 2015 Mar 1;20(1).
20. Gjesing B, Osterballe O, Schwartz B i wsp. Allergen-specific IgE antibodies against antigenic components in cow milk and milk substitutes. *Allergy.* 1986 Jan;41(1):51-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.1986.tb00275.x. PMID: 3485933.
21. Voltolini S, Spigno F, Cioè A i wsp. Bovine serum albumin: a double allergy risk. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug 1;45(4):144-7.
22. Chruszcz M, Mikołajczak K, Mank N i wsp. Serum albumins—Unusual allergens. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects.* 2013 Dec 1;1830(12):5375-81.
23. Ulfman LH, Leusen JHW, Savelkoul HFJ i wsp. Effects of Bovine Immunoglobulins on Immune Function, Allergy, and Infection. *Front Nutr.* 2018 Jun 22;5:52. doi: 10.3389/fnut.2018.00052. PMID: 29988421; PMCID: PMC6024018.
24. Swaisgood HE. Review and update of casein chemistry. *J Dairy Sci.* 1993 Oct;76(10):3054-61. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(93)77645-6. PMID: 8227630.
25. Nascimento LGL, Casanova F, Silva NFN i wsp. Casein-based hydrogels: A mini-review. *Food Chem.* 2020 Jun 1;314:126063. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.126063. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31951886.
26. Fang ZH, Bovenhuis H, van Valenberg HJF i wsp. Genetic parameters for α s1-casein and α s2-casein phosphorylation isoforms in Dutch Holstein Friesian. *J Dairy Sci.* 2018 Feb;101(2):1281-1291. doi: 10.3168/jds.2017-13623. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29224882.
27. Küllenberg de Gaudry D, Lohner S, Schmucker C i wsp. Milk A1 β -casein and health-related outcomes in humans: a systematic review. *Nutr Rev.* 2019 May 1;77(5):278-306. doi: 10.1093/nutrit/nuy063. PMID: 30722004.
28. Park YW, Haenlein GF. A2 bovine milk and caprine milk as a means of remedy for milk protein allergy. *Dairy.* 2021 Apr 6;2(2):191-201.
29. Daniloski D, McCarthy NA, Vasiljevic T. Impact of heating on the properties of A1/A1, A1/A2, and A2/A2 β -casein milk phenotypes. *Food Hydrocolloids.* 2022 Jul 1;128:107604.
30. Han N, Järvinen KM, Cocco RR i wsp. Identification of amino acids critical for IgE-binding to sequential epitopes of bovine κ -casein and the similarity of these

- epitopes to the corresponding human κ -casein sequence. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):198-204.
31. Román-Carrasco P, Klug C, Hemmer W i wsp. Bos d 13, A Novel Heat-Stable Beef Allergen. *Mol Nutr Food Res*. 2023 May 12:e2200601. doi: 10.1002/mnfr.202200601. Epub ahead of print. PMID: 37173826.
 32. Victor S, Lampa E, Rask Andersen A i wsp. Measurement of Horse Allergens Equ c 1 and Equ c 2: A Comparison among Breeds. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(11):1166-1177. doi: 10.1159/000525960. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36049466; PMCID: PMC9808744.
 33. Lascombe MB, Grégoire C, Poncet P i wsp. Crystal structure of the allergen Equ c 1. A dimeric lipocalin with restricted IgE-reactive epitopes. *J Biol Chem*. 2000 Jul 14;275(28):21572-7. doi: 10.1074/jbc.M002854200. PMID: 10787420.
 34. UKLEJA-SOKOŁOWSKA NA, BARTUZI Z. Alergia na konia—nowe fakty. *Alergia Astma Immunologia*. 2016 Sep 1;21(3).
 35. Goubran Botros H, Rabillon J, Grégoire C i wsp. Thiophilic adsorption chromatography: purification of Equ c2 and Equ c3, two horse allergens from horse sweat. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1998 Jun 12;710(1-2):57-65. doi: 10.1016/s0378-4347(98)00130-3. PMID: 9686871.
 36. Davenport J, Smith D. Equine hypersensitivity: the dark horse of allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020 Dec;59(3):352-8.
 37. McDonald RE, Fleming RI, Beeley JG i wsp. Latherin: a surfactant protein of horse sweat and saliva. *PLoS One*. 2009 May 29;4(5):e5726. doi: 10.1371/journal.pone.0005726. PMID: 19478940; PMCID: PMC2684629.
 38. Vance SJ, McDonald RE, Cooper A i wsp. The structure of latherin, a surfactant allergen protein from horse sweat and saliva. *J R Soc Interface*. 2013 Jun 19;10(85):20130453. doi: 10.1098/rsif.2013.0453. PMID: 23782536; PMCID: PMC4043175.
 39. Martini M, Swiontek K, Antonicelli L i wsp. Lysozyme, a new allergen in donkey's milk. *Clin Exp Allergy*. 2018 Nov;48(11):1521-1523. doi: 10.1111/cea.13232. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30004599.
 40. Wilson JM, Platts-Mills TA. Meat allergy and allergens. *Molecular immunology*. 2018 Aug 1;100:107-12.
 41. Hilger C, Kohnen M, Griqioni F i wsp. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy*. 1997 Feb;52(2):179-87. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb00972.x. PMID: 9105522.
 42. Restani P. Goat milk allergenicity. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004 Oct 1;39(4):323-4.
 43. Freund G. Use of goat milk for infant feeding: experimental work at Creteil (France). *Proceeding of the meeting Interets nutritionnel et dietetique du lait de chevre*. Niort, France: INRA, 1996:119-21.
 44. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P i wsp. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
 45. Cunha IM, Pinto AR, Bartolomé B i wsp. Food Allergy to Sheep's Milk Proteins with Cow's Milk Tolerance in an Adult Patient. *Acta Médica Portuguesa*. 2023 Jan 2;36(1):68-9.



Review

Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024

Tomasz Rosada ^{1,*}, Kinga Lis ¹, Zbigniew Bartuzi ¹, Magdalena Grześk-Kaczyńska ² and Natalia Ukleja-Sokolowska ¹

¹ Department and Clinic of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 87-100 Toruń, Poland; kinga.lis@cm.umk.pl (K.L.); zbigniew.bartuzi@cm.umk.pl (Z.B.); ukleja@10g.pl (N.U.-S.)

² Clinic of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases, Jan Biziel University Hospital No. 2 in Bydgoszcz, 75 Ujejskiego St., 85-168 Bydgoszcz, Poland; magdalenagrzesk@gmail.com

* Correspondence: tomaszrosada@poczta.onet.pl; Tel.: +48-52365-55-55

Abstract: Diagnosing allergies is not always easy. Sometimes the symptoms reported by the patient do not match the results of diagnostic tests. Diagnostics of IgE-dependent allergy, including allergy to furry animals, can be based on two basic strategies, “BOTTOM-UP” and “TOP-DOWN”, and almost all available allergy tests can be used ranging from skin tests, through specific IgE, to molecular panels and challenge tests. Currently, most information regarding the diagnosis and incidence of allergies to furry animals focuses almost exclusively on the two most common pets—dogs and cats. This is certainly due to the fact that allergy to cats and/or dogs is a common phenomenon, has a huge impact on quality of life, and is a challenge for doctors of many specialties. However, the growing number of owners of other pet species means that diagnostic methods must keep up with the changing needs of patients. Further research in these groups will certainly provide new facts and facilitate clinical decision-making when working with allergic patients.

Keywords: allergy; furry animals; diagnostics; guidelines; allergy tests



Citation: Rosada, T.; Lis, K.; Bartuzi, Z.; Grześk-Kaczyńska, M.; Ukleja-Sokolowska, N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 3239. <https://doi.org/10.3390/jcm13113239>

Academic Editors: Claude Lambert and Nobuaki Miyahara

Received: 20 April 2024

Revised: 21 May 2024

Accepted: 28 May 2024

Published: 30 May 2024



Copyright © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Allergy diagnostics, including allergy to furry animals, is not always a simple matter. Every now and then, the symptoms reported by the patient do not match the results of diagnostic tests. One of the most fundamental aspects for the patient is predicting the coexistence of allergy to other animals, as well as evaluation of the natural course of the allergy. It is not always easy to clear up these doubts [1].

The choice of diagnostic proceedings depends on several facets—on the one hand, an individual approach to each case is of major importance, evaluating which diagnostic method will allow for early diagnosis and at the same time cause the lowest stress for the patient. On the other hand, the cost and accessibility of a diagnostic method is essential. All of the abovementioned aspects are worth taking into account when selecting a particular diagnostic model [2,3].

In order to prepare this article, the Google Scholar and PubMed databases were searched using the terms “allergy”, “fur animals”, and “diagnostic”. The following article is a review and does not meet the criteria of a systematic review.

2. Basic Diagnostic Models in Allergology

Allergy diagnostics of IgE-dependent can rely on two basic strategies, i.e., BOTTOM-UP and TOP-DOWN (Figure 1). It is obvious that not every clinical case (patient) can simply be classified into one diagnostic model; however, general guidelines of the said strategies could prove useful in everyday medical practice [4].

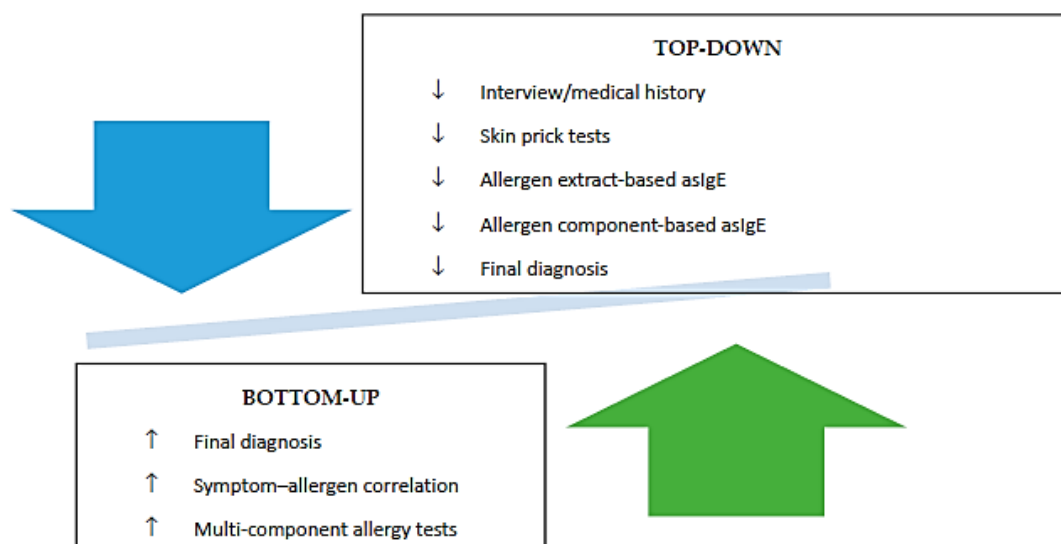


Figure 1. Example use of basic diagnostic models in allergology. asIgE—antigen-specific IgE.

TOP-DOWN is a diagnostic approach predominantly focusing on the symptoms that made the patient seek help. On the grounds of an in-depth interview, thorough physical examination, and an attempt to demonstrate allergen–symptom correlation, diagnostic tests are selected (either *in vivo* or *in vitro*) for single allergens that are marked out for being the most possible causative agents for the disease. Subsequently, and in line with the top-down principle, the pool of suspected allergens is narrowed down until eventually, when possible, trials are conducted so as to single out specific allergenic components responsible for triggering clinical symptoms. It is worth mentioning that the first examination in the said model is most often allergen extract-based skin tests that do not reveal the answer as to which specific molecule/particle triggers the allergy pathomechanism, and what cross-reactivity might be anticipated. Doctor's experience is of utmost value in this diagnostic model aiming to rule out randomness and to accelerate both the diagnosis and treatment implementation process [4–8].

On the other hand, the BOTTOM-UP strategy can be perceived as a specific reversal of the TOP-DOWN diagnostic rules. This modelling begins with attempting to demonstrate the specific allergen profile of a patient as broadly as possible, including specific allergenic components, and only then is the medical history of a given patient analysed based on available results of antigen-specific IgE (asIgE) concentrations to specify further actions. Eventually at this stage, presence of asIgE is correlated with the onset of clinical symptoms and allergy is distinguished from atopy [4,5,7,8].

In recent years, another diagnostic scheme has been proposed that seems to combine those presented above, i.e., U-shaped molecular diagnosis. It assumes starting the diagnosis by combining clinical data with molecular tests (descending arm), and then continuing the diagnostic process from molecular data to specific clinical implications (ascending arm), taking into account potential cross-reactions. In this scheme, molecular diagnostics may be based on both the determination of selected, single asIgE (singleplex) and the use of large molecular panels, but the selection of the method should always result from the clinical situation and be adapted to the expectations set for molecular diagnostics in a given case (high sensitivity vs. number of allergens tested) [4].

3. Review of Commercially Available Allergy Tests Useful in the Diagnostics of Allergy to Furry Animals

Table 1 presents the main diagnostics allergy tests, including their division into in vitro and in vivo.

Skin tests are the most commonly performed tests in allergy diagnostics. They are the cornerstone of diagnostic evaluation in the TOP-DOWN model and allow for preliminary verification of findings from medical history and physical examination. We distinguish several types of skin tests: skin prick tests, prick-by-prick tests, intradermal tests, and epidermal patch tests.

Table 1. Division of selected allergy tests into in vitro and in vivo [9,10].

Type of Tests		
In Vitro	In Vivo	Ex Vivo
Total IgE (tIgE) level	Atopy patch tests (APTs)	Basophil activation test (BAT)
Allergen-specific IgE (sIgE) level	Skin prick tests (SPTs)	Mast cell activation test (MAT)
Level of IgE specific for allergen molecules (molecular diagnostics)		Provocation tests

The skin prick test (SPT) is one of the oldest methods of allergy diagnostics. It is used in diagnosing IgE-mediated allergy based on the mechanism of Type I hypersensitivity by Gell and Coombs. Allergen extracts, used for skin prick tests, are a specific mixture of various molecules, a number of which may have allergenic potential.

The standard of performing and interpreting the results of skin prick tests must be consistent with the current clinical practice guidelines described more extensively in separate papers [11,12].

Based on the Register of Medicinal Products, as of 31 December 2023, in order to perform skin tests, the Polish market currently offers the allergen extracts manufactured by three companies: Allergopharma GmbH & Co. KG (Reinbek, Germany), Stallergenes S.A. (Baar, Switzerland), and HAL Allergy B.V. (Leiden, The Netherlands) [13]. Table 2 below shows all available allergen extracts in diagnosing allergy to furry animals.

Table 2. List of selected allergens for skin testing [14–16].

Allergen Extract	Allergopharma GmbH & Co. KG	Stallergenes S.A.	HAL Allergy B.V.
Animal-derived allergen extracts (selected)			
Hamster fur	X	X	
Dog fur	X	X	X
Rabbit fur	X	X	
Cat fur	X	X	X
Mouse fur	X		
Guinea-pig fur	X	X	
Horse fur	X	X	

Table 2. Cont.

Allergen Extract	Allergopharma GmbH & Co. KG	Stallergenes S.A.	HAL Allergy B.V.
Rat fur	X		
Cow fur	X		
Sheep wool	X	X	
Pig fur	X		
Goat fur	X	X	
Food allergen extracts (selected)			
Mutton/lamb	X	X	
Horsemeat	X		
Beef	X		
Pork	X	X	
Cow's milk	X		
Goat's milk		X	
Animal-derived mixture of allergen extracts			
Furs I	X		
Hamster			
Dog			
Rabbit			
Cat			
Guinea pig			
Furs II	X		
Horse			
Cow			
Sheep			
Pig			
Goat			
Mixture of food allergen extracts (selected)			
Meat I	X		
Mutton			
Beef			
Pork			

In the standard set of airborne allergens according to the recommendations by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [11] and the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) [17], there are only dog and cat fur extracts, therefore the most common pets. Other extracts are commercially available, but relatively seldom used in daily medical practice.

Skin prick tests are the basis of allergy diagnosis, can be performed in an ambulatory setting with the result in 15 min. This inexpensive diagnostic method has many disadvantages and there is often a need of further diagnostics. The SPT can only confirm the presence of asIgE for a given allergen source in the patient's plasma, but it cannot specify which particular molecule, i.e., allergenic component, is responsible for inducing the whole pathomechanism. This, clearly, has clinical implications, such as the inability to extrapolate possible cross-reactions [11,18–20]. Only original, standardised extracts can be used for

testing, which are stored in line as recommended by the manufacturer (usually at a temperature of approx. 4 °C) and are subject to periodic checks in order to verify their further clinical suitability [14]. Curin et al. described the differences in extracts of commercial skin prick tests. The comparison revealed a 20-fold variation regarding the total protein content and lack of Can f1 and Can f2 in one of the extracts. The contents of the major dog allergen Can f 1 and of Can f 2 varied between the extracts [21]. This resulted in the inaccuracy of the SPT and ruin the diagnostics process of allergy.

It is also highly important to prepare the patient properly for these tests. In order to recognise the results of the examination as reliable, the patient must follow the pharmacological regimen, i.e., stop taking drugs that might affect the above-defined biological processes. In the case of clinical suspicion of allergy to specific furry animals, primarily on the grounds of medical history, skin tests, covering most allergenic components, appear to be a very good choice as a screening test. Nevertheless, it should be noted they will not provide an in-depth analysis, such as predictability of possible cross-reactions [11]. In theory, it is feasible to perform skin tests with particular allergenic components. In research of Gamboa et al., into peach allergen (Pru p 3—lipid transfer proteins), a high sensitivity and specificity of such technique was indicated when weighed against the asIgE concentration and basophil activation test [22,23]. Yet, these tests, at least for allergy to furry animals, are not available in daily medical practice, and due to the likely high cost of preparing recombinant protein for testing, their availability would probably be significantly limited.

Prick-by-prick tests are a very simple diagnostic method resembling the above-defined skin prick test. The only difference is the use of native allergens obtained by injecting the source of the allergen with the same blade (e.g., food, immersion in milk), and next injecting the dermis of the tested patient. Contraindications, restrictions, and interpretation of the results are similar to those of the SPT. In the case of allergy diagnostics to furry animals, extraction of a native allergen can be quite inhibited, especially when testing animal fur [11,18]. Prick-by-prick tests can be prepared by rubbing animal fur with a blade, and then piercing the skin or, after piercing the skin, rubbing the appropriate place on the skin with fur. Prick-by-prick tests, with aeroallergens and food allergens, are characterised by good sensitivity and specificity, and the negative predictive value. However, they do have limitations, the most important of which is the possibility of contaminating animal fur with allergens from other sources [12,24–26].

Intradermal tests are usually used to diagnose hypersensitivity to drugs and Hymenoptera venom. They found no wider application in the diagnosis of allergies to furry animals [12].

Epicutaneous patch tests (EPTs)/atopy patch tests (APT) are fundamental to diagnosing antibody-independent allergy based on the pathomechanism of Type IV hypersensitivity by Gell and Coombs. After a lipophilic allergen of a low molecular weight penetrates deep into the dermis and binds with endogenous protein, a complete antigen is formed (hapten–protein complex). During the test, the dermis is studied for the presence of T lymphocytes sensitised to a given antigen. Formed as a result of the primary immune response, these cells are responsible for inducing a local inflammatory response by secreting a variety of cytokines after the first exposure to the antigen. In addition, due to their cytotoxic properties, sensitised T lymphocytes eliminate the particular antigen. Skin lesions, in the form of erythema, oedema, papules, or blisters, observed as a consequence of the abovementioned mechanisms, usually occur within 24–48 h after having been exposed to the causative agent and indicate a positive test result [27].

Patch tests are usually performed on the back skin; however, in the absence of place or in case of contraindications for testing the site, the arm or thigh skin is used. In the first stage, 20 mg samples of the test substances in Vaseline or single droplets of the substances in liquid are inserted into square chambers, mounted in a set of 10 on a hypoallergenic patch, and then placed on the skin. The square shape of the chambers simplifies the difference

between the true allergic reaction (fuzzy angles, rounding edges) and the reaction to irritation (precise reflection of the chamber shape) [28].

In his study, Nečas [29] confirmed that the APT is a helpful tool for identifying airborne allergens as triggering factors of atopic dermatitis (AD). He investigated a cohort of 125 patients with AD who underwent patch testing for selected inhalant allergens. Positive test results for cat dander were obtained in 6 patients (4.8%), for dog dander in 10 patients (8%), and for horse dander in 4 patients (3.2%). These patients experienced AD flares after direct exposure to allergens classified as airborne in the abovementioned animals [25]. Fuiano et al. stress the fact that simultaneous positive results of an SPT, asIgE, and APT indicate the co-occurrence of an allergic reaction of the immediate and delayed type [30].

Allergen-Specific IgE (asIgE) is the most commonly applied method of in vitro allergy diagnostics. The basis of the tests is the binding of asIgE to the patient's plasma by a specific allergen used in the test. Depending on the implemented method, the allergen can be either suspended in the liquid phase or placed on a coated disc (solid phase). Then, in the case of the presence of asIgE in the plasma of the patient, an allergen-asIgE complex develops, whose manifestation is ascertained using animal detection antibodies directed against solid fragments of human IgE. The results are qualitative or semi-qualitative [31,32].

Allergen extracts or allergenic components (native or recombinant) are used to bind asIgE. Allergen extracts are a mixture of various molecules (including non-allergic) whose composition may vary depending on the native material, the preparation method, or the storage method. Tests based on extracts allow for determining the source of the allergen, but prevent more in-depth analysis, such as an attempt to predict possible cross-reactions, or to estimate the exacerbation reactions after contact of the body with the given allergen. This can be a challenge for the clinician, especially when trying to issue appropriate recommendations for the patient or qualification for treatment, e.g., as part of specific immunotherapy. These limitations can be overcome by means of molecular diagnostics by using allergenic components when determining asIgE, i.e., specific chemical molecules (most often protein, less often carbohydrates) that are known to have allergic potential. Components are elicited by isolating them directly from allergen extracts (native components) or through the use of genetic engineering methods (recombinant components). Molecular diagnostics can be carried out in a limited range by determining single and selected asIgE (singleplex method) or by determining asIgE in a multi-component way for at least two allergens simultaneously in a single test. Thanks to the use of allergen matrices and advances in nanotechnology, multi-component allergy tests allow to elicit an individual, molecular allergy profile of the patient during one study. It should be noted that multi-component and multi-parameter assays are not synonymous, as some commercially available multi-parameter tests use both allergenic components and allergen extracts, and some of them allow for determining the total IgE concentration [4,33].

Table 3 presents the allergens of selected furry animals that have been listed as allergens by the International Union of Immunological Societies (IUIS) taking into account the possibility of marking asIgE both in assays by the ImmunoCAP singleplex method, allergen small panels (POLYCHECK), and in currently available multi-component and/or multi-parameter assays (ImmunoCAP ISAC, ALEX²).

Table 3. Allergens of fur animals (airborne and food) currently available for diagnostics (based on the most popular in vitro diagnostic tests) [32,34–47].

Allergen Source (Allergen Number)	Extract/Molecule	Single plex				Multiplex					
		ImmunoCAP (Thermo Scientific ¹)	Immulin ²⁰⁰⁰ (Siemens ²)	Noveos (HYCOR ³)	IDS (Immunodiagnostic Systems ⁴)	EUROLINE (Euroimmun ⁵)	POLYCHECK (Biocheck ⁶)	BioIC (AGNITTO ⁷)	RIDA qLine (R-Biopharm ⁸)	ALEX ² (MAD ⁹)	ISAC _{ET121} (Thermo Scientific ¹)
Dog (<i>Canis familiaris</i>)											
Dog dander (E5)	EXTRACT	E	E	E	E				E		
Dog epithelium (E2)		E				E					
Dog dander (E5) and Dog epithelium (E2)	EXTRACT						E	E			
Dog urine (including Can f 5)											
Can f Fel d 1-like	EXTRACT									E	
Can f 1	Secretoglobulin									R	
Can f 1	Lipocalin	R	N	R	N					R	R
Can f 2	Lipocalin	R		R						R	R
Can f 3	Serum albumin	N	N	N						N	N
Can f 4	Lipocalin	R								R	R
Can f 5	Arginine esterase, prostatic kallikrein	R		R							R
Can f 6	Lipocalin	R								R	R
Cat (<i>Felis domesticus</i>)											
Cat dander (E1)	EXTRACT	E	E	E	E	E	E	E	E		
Fel d 1	Uteroglobulin (chain 1)	R	N	R	N					R	R
Fel d 2 (E220)	Serum albumin	R	N	N						N	R
Fel d 4	Lipocalin	R		R						R	R
Fel d 7	Lipocalin	R								R	
Guinea pig (<i>Cavia porcellus</i>)											
Guinea pig epithelium (E6)	EXTRACT	E	E	E		E	E		E		
Cav p 1	Lipocalin									R	

Table 3. Cont.

Allergen Source (Allergen Number)	Extract/Molecule	Single plex					Multiplex				
		ImmunoCAP (Thermo Scientific ¹)	Immulin ²⁰⁰⁰ (Siemens ²)	Noveos (HYCOR ³)	IDS (Immunodiagnosti c Systems ⁴)	EUROLINE (Euroimmun ⁵)	POLYCHECK (Biorad ⁶)	BioIC (AGNITIO ⁷)	RIDA qLine (R-Biopharm ⁸)	ALEX ² (MADIX ⁹)	ISAC _{CE121} (Thermo Scientific ¹)
Cav p 2	Lipocalin										
Cav p 3	Lipocalin										
Cav p 4	Serum albumin										
Cav p 6	Lipocalin										
HAMSTERS (<i>Phodopus sungorus</i> (Phod s), <i>Mesocricetus auratus</i> (Mes a), <i>Cricetus cricetus</i> (Circ c))											
Hamster epithelium (E84)	EXTRACT	E (?)	E (Circ c)			E (?)			E (Mes a)		
Phod s 1	Lipocalin									R	
Mes a 1	Lipocalin										
Mouse (<i>Mus musculus</i>)											
Mouse epithelium (E71)	EXTRACT	E	E	E		E	E				
Mouse urine proteins (E72)	EXTRACT	E	E	E							
Mouse serum proteins (E76)	EXTRACT	E	E	E							
Mus m 1	Lipocalin and urinary prealbumin									N	R
Rat (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)											
Rat epithelium (E73)	EXTRACT	E	E	E		E				E	
Rat urine protein (E74)	EXTRACT	E	E	E							
Rat serum protein (E75)	EXTRACT	E	E	E							
Rabbit (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)											
Rabbit epithelium (E82)	EXTRACT	E	E	E		E	E		E		

Table 3. Cont.

Allergen Source (Allergen Number)	Extract/Molecule	ImmunoCAP (Thermo Scientific ¹)	Single plex			Multiplex					
			Immulin ²⁰⁰ (Siemens ²)	Noveos (HYCOR ³)	IDS (Immunodiagnosti c Systems ⁴)	EUROLINE (Euroimmun ⁵)	POLYCHECK (Biocheck ⁶)	BioIC (AGNITIO ⁷)	RIDA qLine (R-Biopharm ⁸)	ALEX ² (MAD ⁹)	ISAC ^{CE121} (Thermo Scientific ¹)
Rabbit urine protein		E		E							
Rabbit serum protein		E		E							
Rabbit meat		E								E	
Ory c 1	Lipocalin		E							R	
Ory c 2	Lipocalin									R	
Ory c 3	Lipophilin/Utenogloblin									R	
Chinchilla (<i>Chinchilla chin-chilla</i>)											
Chinchilla epithelium (E208)	EXTRACT	E									
Ferret (<i>Mustela furo</i>)											
Ferret epithelium (E217)	EXTRACT	E									
Gerbil (<i>Meriones unguiculatus</i>)											
Gerbil epithelium (E269)	EXTRACT	E	E								
Mink (<i>Neogale vison, Mustela lutreola</i>)											
Mink epithelium (E203)	EXTRACT	E	E								
Cow (<i>Bos domesticus</i>)											
Cow dander (B4)	EXTRACT	E	E	E	E	E					
Bos d 2	Lipocalin									R	
Cow's milk	EXTRACT	E		E		E	E	E	E	E	
Cow's milk whey	EXTRACT	E									
Cow's whey	EXTRACT	E									
Bovine milk	EXTRACT	E	E								
Milk powder						E					
Bos d 2	Lipocalin									R	
Bos d 4	α-lactalbumin	N	X	N	X	N	N	X	X	N	N

Table 3. Cont.

Allergen Source (Allergen Number)	Extract/Molecule	Single plex					Multiplex				
		ImmunoCAP (Thermo Scientific ¹)	Immulin ²⁰⁰⁰ (Siemens ²)	Noveos (HYCOR ³)	IDS (Immunodiagnosti c Systems ⁴)	EUROLINE (Euroimmun ⁵)	POLYCHECK (Biorad ⁶)	BioIC (AGNITO ⁷)	RIDA qLine (R-Biopharm ⁸)	ALEX ² (MAD ⁹)	ISAC ¹¹²¹ (Thermo Scientific ¹)
Bos d 5	β-lactoglobulin	N	X	N	X	N	N	X	X	N	N
Bos d 8	Casein	N	X	N	X	N	N		X	N	N
Beef	EXTRACT	E	E	E		E	E			E	
Bos d 6	Serum albumin	N		N		N	X		X	N	N
Bos d LTF	Laktoferyna	N				N					N
Horse (<i>Equus caballus</i>)											
Horse dander (E3)	EXTRACT	E	E	E	E	E			E		
Equine meat	EXTRACT									E	
Mare's milk	EXTRACT	E								E	
Equ c 1	Lipocalin	R		R						R	R
Equ c 2	Lipocalin										
Equ c 3	Serum albumin									R	N
Equ c 4	Latherin									R	
Goat (<i>Capra hircus</i>)											
Goat epithelium (E80)	EXTRACT	E	E							E	
Goat's milk	EXTRACT	E	E	E		E				E	
Sheep (<i>Ovis spp., Ovis aries</i>)											
Sheep epithelium (E81)	EXTRACT	E	E				E			E	
Sheep's milk	EXTRACT	E		E						E	
Sheep's whey	EXTRACT	E									
Mutton/Lamb (E88)	EXTRACT	E	E			E	E			E	
Pig (<i>Sus scrofa domestica</i>)											
Pig epithelium (E83)	EXTRACT	E	E							E	
Pork	EXTRACT	E	E	E		E	E			E	
Sus s 1 (E222)	Serum albumin	N	X							R	

Table 3. Cont.

Allergen Source (Allergen Number)	Extract/Molecule	Single plex			Multiplex						
		ImmunoCAP (Thermo Scientific ¹)	Immulinite ²⁰⁰⁰ (Siemens ²)	Noveos (HYCOR ³)	IDS (Immunodiagnosti c Systems ⁴)	EUROLINE (Euroimmun ⁵)	POLYCHECK (Biocheck ⁶)	BioIC (AGNITIO ⁷)	RIDA qLine (R-Biopharm ⁸)	ALEX ² (MAD ⁹)	ISAC _{EF121} (Thermo Scientific ¹)
Camel (<i>Camelus bactrianus, domestica</i>)											
Camel's milk											
Miles											
(E1, E3, E4, E5)	EXTRACTS	Mix	Mix	Mix							
(E1, E5, E6, E87, E88)	EXTRACTS	Mix	Mix								
(E6, E82, E84, E87, E88)	EXTRACTS	Mix	Mix								
Rat epithelium, serum and urine protein (E87)	EXTRACTS	E	Mix	Mix							
Mouse epithelium, serum and urine protein (E88)	EXTRACTS	E	Mix	Mix							
(E4, E80, E81)						Mix					
rCan f 1 nCan f 3 rCan f 5	MOLECULES			Mix							

Legend: Symbols: E—extract; E (?)—the species was not specified in detail by the manufacturer; R—recombinant molecule; N—native molecule; X—the type of molecule was not specified by the manufacturer; Mix—mix. Manufacturers: ¹ Thermo Scientific, Waltham, MA, USA; ² Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany; ³ Hycor Biomedical, LLC., Garden Grove, CA, USA; ⁴ Immunodiagnostic Systems Ltd., Biddon Colliery, UK; ⁵ Euroimmun, Lubeca, Germany; ⁶ Biotrack GmbH, Münster, Germany; ⁷ Agnito Science Technology, Hsinchu, Taiwan; ⁸ R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany; ⁹ MacroArray Diagnostics GmbH, Vienna, Austria.

It is worth noting that most “animal” allergens are included in the ALEX² multiplex assay, which at the same time is the only test simultaneously evaluating asIgE both against selected allergen extracts and allergenic components (both recombinant and native). In terms of the scope of asIgE diagnostics for furry animals, the second place belongs to ImmunoCAP singleplex (32 possibilities); however, it requires the physician in charge to select diagnostics of specific tests, and it does not allow for carrying out broad molecular diagnostics in an economical way. Yet, ImmunoCAP singleplex is the method with the highest sensitivity and specificity, the gold standard. This reference method is used to compare the results obtained from other certified methods for in vitro diagnostics. Other *singleplex* methods are also available on the diagnostics market, but they are used much less frequently. A thoroughly taken anamnesis and physical examination often allow for identifying the most suspicious extracts and allergenic components. In cases of strong clinical suspicion of hypersensitivity to a particular animal, multiplex assays appear to be unnecessary for establishing the correct diagnosis; though they may provide additional data and sometimes help in dispelling doubts related, for instance, to prevalence of symptoms as a result of allergic cross-reactions. The ImmunoCAP ISAC E112i assay solely contains components (native and recombinant); there are 16 referring to furry animals, and most of them can also be assayed individually as part of the ImmunoCAP singleplex testing. In the small allergen panels POLYCHECK and EUROLINE, allergen extracts prevail, although allergenic components are available for selected allergens. The available research lacks complete and credible reports of allergen-specific IgE results for a number of species of furry animals, both in the singleplex and multi-component/multi-parameter assays. The vast majority of available findings only concern sensitisation to dogs and cats.

The basophil activation test (BAT) is the next and most modern method for diagnosing IgE-dependent allergy. It is based on the molecular mechanism that occurs in a living organism after exposing basophils to an allergen. Despite the fact that under homeostatic conditions, basophils make up merely 0–1% of the entire leukocyte pool in the peripheral blood, they can be responsible for the occurrence of severe allergic reactions, and at the same time allow for carrying out diagnostics, already on the basis of a small volume of the patient’s blood [48,49].

In sensitised persons, B lymphocytes produce allergen-specific IgE, which then binds with surface receptors of cell membranes, among others, basophils (FcεRI). After having been exposed to an allergen, the phenomenon of cross-linking occurs; afterwards, the cell is activated, and the contents of its granularity are released. Basophil activation can be evaluated by determining the expression of markers, e.g., CD63 and CD203c in flow cytometry [48,50]. Basophils can be stimulated with allergen extracts or allergenic components; yet, it is imperative to define the main objectives of the test every time before examination is performed. For instance, the use of allergenic components will allow for identifying a particular molecule responsible for the symptoms of hypersensitivity, and will facilitate, amongst other things, predictability of cross-reactions, but at the same time will eliminate the possibility to determine allergy to other molecules, including those that have not yet been isolated and separated, and that would be present in allergen extracts [35]. Nowadays, there are no explicit instructions as to interpreting the BAT, and it is recommended that each laboratory form their own cut-off points for positive values. Most often, as a positive result, the stimulation index (the ratio of the number of activated basophils after stimulation to the number of activated basophils in a negative control) of a value at least 2 is assumed, or cut-off points are determined (% of basophil stimulation in the treatment group against the control group) [31].

Today, the basophil activation test is used for diagnosing acute immediate allergic reactions—primarily to drugs, foods, and Hymenoptera venom resulting from activated mediators released by basophils and mast cells—after exposure to an allergen. In view of the fact that blood basophils are significantly more accessible to examination than tissue mast cells, they are the “material of choice” for allergy testing. The BAT is characterised by very high sensitivity and specificity, and given the nature of the study, it is sometimes

referred to as an “oral challenge in a test tube”. It is worth highlighting that the BAT is a study of a considerable importance to monitoring of immunomodulatory therapy, as it allows for assessing its efficacy as early as at the cellular level [51,52].

Käck et al. were probably the first to attempt to use the BAT to distinguish symptomatic from asymptomatic people with serum asIgE for dog dander. The study incorporated 58 children aged 10–18 years, of whom 69% reported symptoms of allergic rhinitis, and 52% symptoms of dog-induced asthma. Blood samples were assessed against the presence of asIgE to dog dander extract and to selected molecules Can f 1 to 6, and the presence of IgG and specific IgG4 to dog dander extract, Can f 1, Can f 2, and Can f 5. The basophil activation test was performed with dog dander extract and with two molecules, for which elevated levels of asIgE were elicited in a given patient. All patients reporting rhinitis ($n = 40$) or asthma ($n = 30$) after exposure to dog allergens showed a positive BAT response to dog dander allergens. No patient with a negative BAT response to dog fur ($n = 4$) reported manifestations of respiratory disorders after contact with a dog. Furthermore, the authors stressed that the BAT can be a useful complementary tool to reduce overdiagnosis of a dog allergy, whilst the presence of IgG and IgG4 antibodies may reflect vulnerability to dogs, rather than tolerance to their allergens [53].

The available literature lacks research into the efficacy and cost-effectiveness of allergy diagnostics to furry animals using the basophil activation test. As of this moment, when it comes to furry animals, the BAT is run first and foremost in scientific research and most commonly concerns canines and felines. It appears that with the enhancement in diagnostic standards using the BAT, increased availability for testing and reduced costs, the said test, as a test tube challenge, is going to be an indispensable alternative to standard provocation tests, also in diagnosing allergies to furry animals.

The extracts and allergenic components, available for the BAT assay, which may be relevant to allergies to furry animals are presented in Table 4 [54].

Table 4. Commercially available allergens for use in basophil activation tests [54].

Allergens—The BAT	
BAG-E1	Cat epithelium
BAG2-FELD1	rFEL D 1, cat
BAG-E2	Dog epithelium
BAG-F1	Egg white
BAG-F75	Egg yolk
BAG-F2	Cow's milk
BAG-F76	Alpha-lactalbumin
BAG-F77	Beta-lactoglobulin
BAG-F78	Casein
BAG-F27	Beef

The mast cell activation test (MAT) is another attempt to refine the diagnostics of IgE-mediated allergy and reduce false positives. Bahri et al. proposed the mast cell activation test. In their experiment, they used human mast cells from the peripheral blood of non-sensitised donors, which, after preliminary culture under standardised conditions, were sensitised with serum from patients allergic to peanuts. The sensitised mast cells were then stimulated with standardised solutions of peanut allergens. After allergen stimulation, the intensity of activation in the sensitised mast cells was assessed [55].

In accordance with the MAT guidelines, human mast cells, taken from healthy donors, are cultured in standard laboratory conditions, and afterwards sensitised with serum from the tested patient. At the sensitisation stage, asIgE expressed in tested serum binds to FcεRI on the surface of cultured mast cells. Sensitised mast cells are then stimulated by the tested allergen. If the test plasma contains IgE specific to the tested allergen,

mast cells are activated by an allergen and degranulation occurs. The degranulation process can be evaluated with the use of immunochemical techniques by measuring the concentrations of prostaglandin D₂, β -hexosaminidase, and the intensity of expression of specific classification determinant (CD63, CD107a). With reference to the BAT, the possibility of using fresh frozen plasma is essentially a benefit of the MAT, which can be safely transported to reference centres [55,56].

The literature concerned with the matter lacks data on attempts to use the MAT in diagnosing allergy to furry animals.

Provocation Tests: In terms of allergology, provocation tests comprise the intravital testing of the response exhibited by individual organs after exposure to culprit allergens provoking a specific clinical manifestation. Depending on the nature of allergen (foods, aeroallergens, drug, etc.) and characteristics of reported symptoms, various diagnostic routes of exposure are selected, i.e., oral, nasal, conjunctival, and bronchial testing. Though provocation tests are considered a gold standard for diagnosing allergy, they are relatively less commonly performed because they entail high risk of adverse effects, considerable cost, and time consumption. The critical factor excluding the patient from qualifying for provocation tests is resolved anaphylaxis after exposure to the culprit allergen, as in that case, a risk for the patient disproportionately exceeds the expected diagnostic yield of the test. What also needs to be considered is drugs taken by the patient that can impact the test result, chronic diseases, or acute infectious conditions developed in the patient. Principal reasons for recommending provocation testing are in the case of ambiguous results from other allergy tests, and as an attempt to determine whether the treatment applied succeeded in eliciting tolerance to a given allergen [9,57,58].

Currently, there are no unequivocal standards for carrying out and interpreting the results of provocation tests. Most research relates to provocation with food and drugs, while it is difficult to find publications concerning provocation tests using furry animal allergens. In the case of allergies to furry animals, it appears that nasal and bronchial provocation tests could be of greatest relevance since the vast majority of animal allergens are airborne allergens, and manifestations associated with them most commonly affect the respiratory tract.

Given the proliferation of most animal allergens, a provocation test using an allergen challenge chamber (ACC) may turn out an ingenious solution. This method of provocation seems to be a gold standard for aeroallergen provocation. The ACC is a specifically designed device enabling exposure to a controlled environment in which the patients respond to provocation with an airborne allergen of a specific concentration. The concentration should be sufficiently high to induce a mild allergic reaction and needs to be maintained at a steady level for several hours. Employment of a stable and repeatable allergen load ensures balanced symptom assessment. The ACC allows for simultaneous provocation in the upper and lower respiratory tract, eyes, and skin. During examination, it is feasible to elicit subjective assessment of the patient's health condition, and objective diagnostic test results, e.g., spirometry, rhinomanometry, or laboratory tests. All ACCs are approved for pollen provocation (grass, birch, ragweed, Japanese red cedar), and some are approved for house dust mite and cat allergens [59–61].

Hossenabaccus et al., in their publication on the study of cat allergy using a controlled methodology, list three possible ways of provocation with the allergen: placement of the patient in a cat room—with natural exposure, use of allergen exposure chamber, and nasal challenge. Natural exposure cat rooms played an essential role in establishing the foundation for understanding cat allergen-triggered allergic rhinitis. Numerous limitations on the said study, including variable allergen ranges and various study designs, are evidently indicative of the need for a more standardised protocol. Cat rooms are usually small rooms containing 1–2 neutered cats with a litter tray or without one. Directly during the provocation, cats are either kept in cages inside the room or they move freely around the room. Unfortunately, cat rooms are characterised by various allergen exposures depending

on the design of the facility, and the allergen range in the same room within the course of the experiment is variable, which may considerably affect the results obtained [62–64].

4. Cross-Reactions to Furry Animal Allergens

Cross-reactions play a key role in interpreting the results of diagnostic tests. Knowledge of cross-allergy mechanisms facilitates predictability as to which allergens can induce clinical manifestation, even in the case of primary exposure. In this respect, the results of multi-component studies seem to be highly important, especially when formulating recommendations to the patient and selecting the appropriate immunomodulatory therapy.

Cross-reactions result from the affinity of two allergens recognised by the same asIgE. So far, much attention has been devoted to affinity of the primary structure of allergenic proteins. However, currently, both linear and conformational epitopes are being investigated in the context of cross-reactivity. It is argued that two proteins within amino acid composition share approx. 70% identity, and this creates the possibility of an asIgE “error” and the occurrence of cross-reactions [65].

Possible cross-reactions within the group of furry animal allergens have been collected and are shown in Table 5. Lipocalins, as the primary allergen proteins from furry animals, have a distinctive characteristic of high cross-species affinity and seem to be accountable for most cross-reactions in the group described. Several studies have demonstrated that polysensitisation to furry animal-derived lipocalins is associated with more severe allergy symptoms involving the respiratory tract, an increase in concentrations of asthma biomarkers, and acute functional respiratory disorders. The term “molecular spreading” has been introduced to highlight this phenomenon [66]. It is clear that one group of allergens does not exhaust all possibilities of cross-reactivity, all the more so as it has already been mentioned; nowadays, greater significance is attached to the conformational similarity rather than to the identity of amino acid composition [67]. Cross-reactivity of IgE does not always indicate clinical cross-reactivity. In some clinical situations, it is important to identify the primary source of the allergen, particularly if a specific immunotherapy is scheduled.

In their study, Hemmer et al. revealed that double-sensitisation to cat and dog, and cat and horse, and polysensitisation were associated with an increasing prevalence of the cross-reactive lipocalins Fel d 4/Can f 6/Equ c 1 and Fel d 7/Can f 1. Although these lipocalins were not reliable markers for genuine sensitisation, the comparison of sIgE levels may help to diagnose and find a primary sensitiser [68].

LEGENDA:
P.s. - *Phadigas sanguis*
M.s. - *Mesochorus ovatus*
M.m. - *Mesochorus*
R.s. - *Rattus norvegicus*
E.s. - *Euphorbia*
S.s. - *Sua smpa*
C.s. - *Cydia albica*
O.s. - *Oxytropis*
O.c. - *Oxytropis carulea*

5. Are There Any Diagnostic Standards with Reference to Allergy to Furry Animals?

These days, the vast majority of data on the diagnostics and prevalence of sensitisation to furry animals focuses on the two most common pets—dogs and cats. It can be said with all certainty that the allergy to cats and dogs is a widespread phenomenon; therefore, it has a high impact on quality of life, and poses a challenge to healthcare professionals. Nevertheless, the increasing prevalence of uncommon pets means that diagnostic methods must “follow” the growing needs of the afflicted.

The guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) released in 2022 address the issue of molecular diagnostics, and in the section concerning allergy to furry animals, devised by Marianne van Hage et al. [4], diagnostics in line with the “TOP-DOWN” approach are encouraged; the order of proposed research is presented in Figure 2.

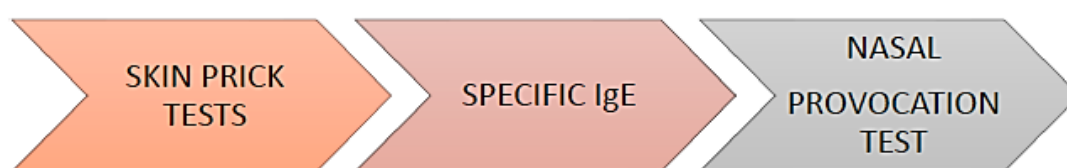


Figure 2. The order of diagnostic tests in allergy to furry animals—EAACI guidelines 2022 [84].

The abovementioned guidelines also emphasise that in relation to standardised extracts in skin prick tests, it is possible to safely use cat allergenic extracts; however, dog allergenic extracts produced by various producers should be handled with caution as they demonstrate significant differences with reference to the main dog allergens. However, there are no data on the usefulness of horse allergen extract. According to the authors of the guidelines, total IgE concentration in persons allergic to furry animals has no great clinical relevance, and it is the determination of sIgE that allows for identifying the primary source of sensitisation. It was also noted that in complex conditions, it is possible to perform a nasal provocation test, in particular when referring to the diagnostics of dog allergies. In the case of a cat, such tests are not usually required to make a diagnosis and adapt the treatment plan, but they may be indicated in certain situations, such as polysensitisation or when discrepancies between the results of skin tests and IgE are observed.

With reference to the three most common pets in the human environment that might be responsible for causing clinical manifestation in allergy sufferers, the EAACI has drafted diagnostic schemes, presented below: Figure 3—for a cat; Figure 4—for a dog; and Figure 5—for a horse. The preparation of these schemes was based on the latest scientific reports that were adapted to the clinicians’ needs [84].

The treatment of pet sensitisation includes avoiding exposure to its allergens, symptomatic treatment, and, in some cases, immunotherapy and biological treatment, for example, with omalizumab. There are also several experimental treatment methods that are being taken into consideration and investigated. Most patients receive symptomatic treatment, dependent on the natural course of their disease [85]. Most patients with cat or dog allergy suffer from bronchial asthma and allergic rhinitis and should therefore receive appropriate treatment [86]. The detailed description of treatment opportunities remains outside of the scope of this review article, but definitely requires further analysis.

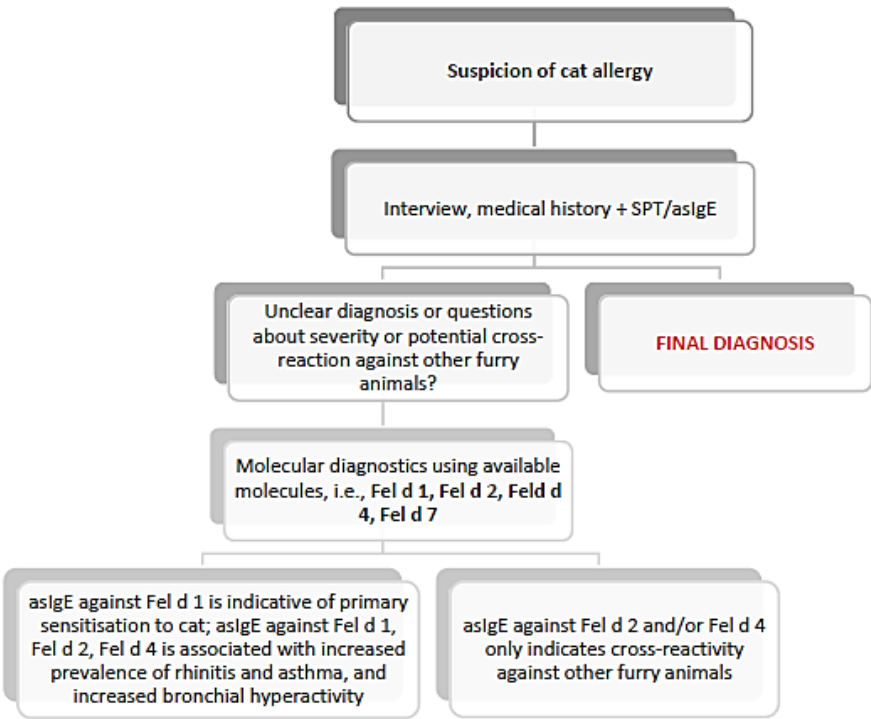


Figure 3. Diagnostic algorithm for cat allergy [84].

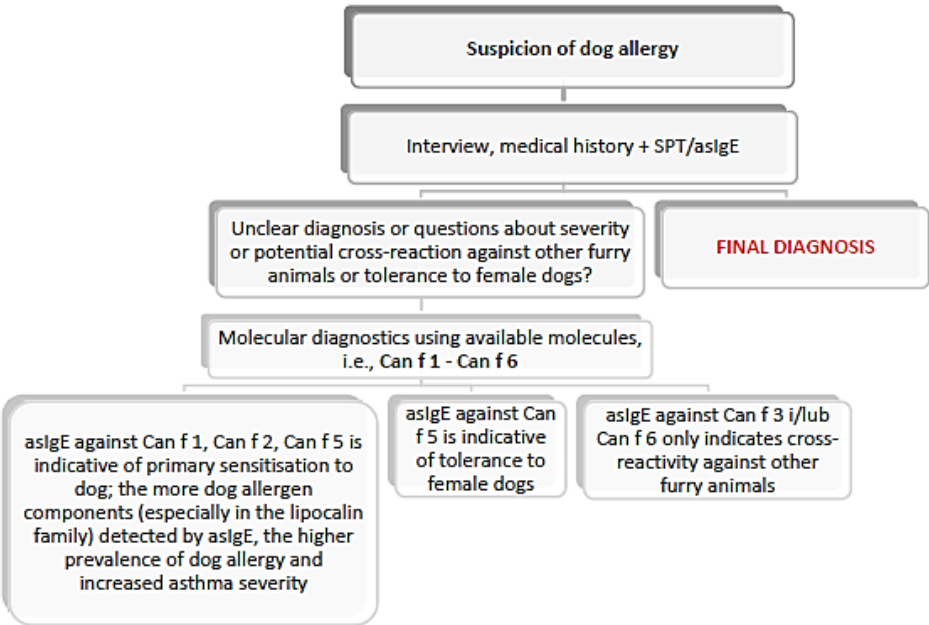


Figure 4. Diagnostic algorithm for dog allergy [84].

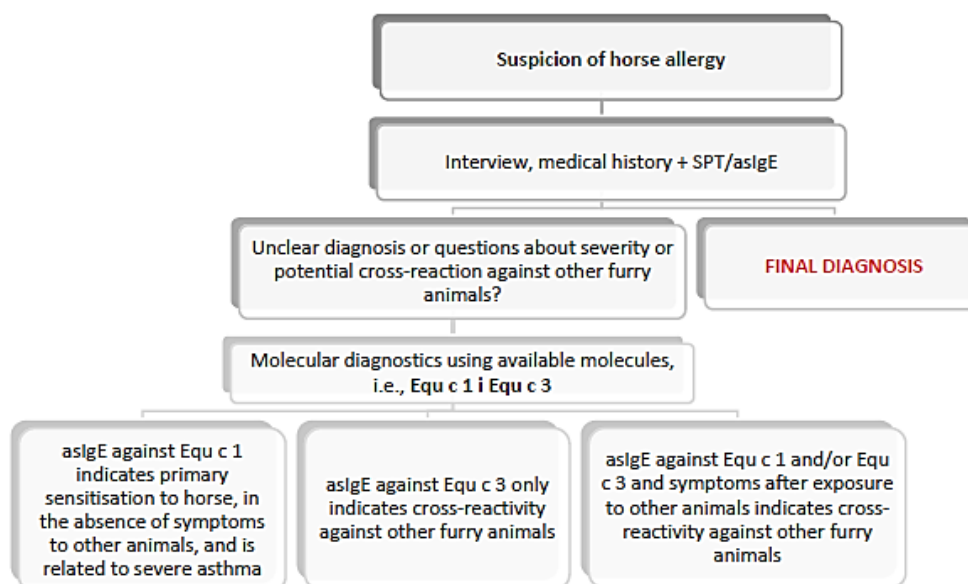


Figure 5. Diagnostic algorithm for horse allergy [84].

6. Summary

Allergy to furry animals, with its growing incidence, is of increasingly higher importance in the clinical practice of an allergist. In the course of diagnostics, we can use an arsenal of available allergy tests, both in vitro and in vivo, but it seems that it is molecular diagnostics that holds a special place, as it is the only one which can currently clearly address the questions concerning primary sensitisation and predicted cross-reactions and also enable taking accurate therapeutic measures. Nowadays, most publications refer to allergies to cats, dogs, and horses; yet, despite the availability of molecular tests, there is a lack of information on allergy to other furry animals, such as domestic cattle, rodents, or sheep. Further investigation of these groups will surely provide new facts and facilitate making clinical decisions when attending to patients sensitised to this group of allergens.

It is worth noting that the diagnosis of allergy to furry animals is largely similar to the diagnosis of other allergies to inhalant allergens, but there are several important differences that should be taken into account when comparing diagnostic schemes. Most diagnostic possibilities are limited by the significantly limited pool of animal allergens that are available in everyday medical practice, both in vitro and in vivo. Challenge tests are still only performed very rarely. Cross-reactivity between allergens originating from different species may be a challenge for clinicians. Newly described animal allergens as well as component-resolved diagnosis may help in predicting the natural course of the sensitisation. We hope that this review article will improve knowledge about the diagnosis of fur allergy, showing both possibilities and limitations, which will translate into an improvement in the quality of life of allergic patients.

Funding: This research received no external funding and the APC was funded by Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Liccardi, G.; Emenius, G.; Merritt, A.S.; Salzillo, A.; D'Amato, M.; D'Amato, G. Direct and indirect exposure to horse: Risk for sensitization and asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2012**, *12*, 429–437. [CrossRef] [PubMed]
2. De Weck, A.L. Diagnostic approaches to allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1993**, *101*, 346–351. [CrossRef] [PubMed]
3. Portnoy, J.M.; Amado, M. Evidence-based allergy diagnostic tests. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2006**, *6*, 455–461. [CrossRef] [PubMed]
4. Dramburg, S.; Hilger, C.; Santos, A.F.; de Las Vecillas, L.; Aalberse, R.C.; Acevedo, N.; Aglas, L.; Altmann, F.; Arruda, K.L.; Asero, R.; et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2023**, *34*, e13854. [CrossRef] [PubMed]
5. Weghofer, M.; Grote, M.; Resch, Y.; Casset, A.; Kneidinger, M.; Kopeck, J.; Thomas, W.R.; Fernández-Caldas, E.; Kabesch, M.; Ferrara, R.; et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J. Immunol.* **2013**, *190*, 3059–3067. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
6. Santos, N.; Bartolome, B.; Delgado, L.; Placido, J.L. Uncontrolled allergic rhinoconjunctivitis to pollen and a new oral allergy syndrome with fresh fruits: Should we take a top down or a bottom up approach? *Allergy* **2016**, *71*, 375–376.
7. Gusenkova, S.; Stutz, H. Top-down and bottom-up characterization of nitrated birch pollen allergen Bet v 1a with CZE hyphenated to an Orbitrap mass spectrometer. *Electrophoresis* **2018**, *39*, 1190–1200. [CrossRef] [PubMed]
8. Mugford, M. Economic impact of allergy prevention. In *Allergy Matters: New Approaches to Allergy Prevention and Management*; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2006; pp. 163–169.
9. Ownby, D.R. Allergy testing: In vivo versus in vitro. *Pediatr. Clin. N. Am.* **1988**, *35*, 995–1009. [CrossRef]
10. Borghesan, F.; Bernardi, D.; Plebani, M. In vivo and in vitro allergy diagnostics: It's time to reappraise the costs. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2007**, *45*, 391–395. [CrossRef]
11. Heinzerling, L.; Mari, A.; Bergmann, K.C.; Bresciani, M.; Burbach, G.; Darsow, U.; Durham, S.; Fokkens, W.; Gjomarkaj, M.; Haahela, T.; et al. The skin prick test—European standards. *Clin. Transl. Allergy* **2013**, *3*, 3. [CrossRef]
12. Butrym, I.; Płaczowska, S.; Pawlik-Sobecka, L.; Smolińska, S. Podstawowe testy wykorzystywane w diagnostyce alergii IgE-zależnej i alergii kontaktowej. *Diagn. Lab.* **2017**, *53*, 169–174. [CrossRef]
13. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/public-pl-report/get-xlsx> (accessed on 12 August 2023).
14. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/399/characteristic> (accessed on 31 December 2023).
15. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17003/leaflet> (accessed on 31 December 2023).
16. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12432/characteristic> (accessed on 31 December 2023).
17. Fatteh, S.; Rekkerth, D.J.; Hadley, J.A. Skin prick/puncture testing in North America: A call for standards and consistency. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **2014**, *10*, 44. [CrossRef] [PubMed]
18. Bousquet, J.; Heinzerling, L.; Bachert, C.; Papadopoulos, N.G.; Bousquet, P.J.; Burney, P.G.; Canonica, G.W.; Carlsen, K.H.; Cox, L.; Haahela, T.; et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* **2012**, *67*, 18–24. [CrossRef] [PubMed]
19. Scichilone, N.; Callari, A.; Augugliaro, G.; Marchese, M.; Togias, A.; Bellia, V. The impact of age on prevalence of positive skin prick tests and specific IgE tests. *Respir. Med.* **2011**, *105*, 651–658. [CrossRef] [PubMed]
20. Bamps, D.; Berdon, K.; Hernandez, H.; Schrijvers, R.; de Hoon, J. Histamine Skin Prick Tests: From Established Diagnostic Technique to Advanced Experimental Biomarker. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2023**, *36*, 87–97. [CrossRef] [PubMed]
21. Curin, M.; Reininger, R.; Swoboda, I.; Focke, M.; Valenta, R.; Spitzauer, S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2011**, *154*, 258–263. [CrossRef] [PubMed]
22. Gamboa, P.M.; Sanz, M.L.; Lombardero, M.; Barber, D.; Sánchez-Monge Laguna de Rins, R.; Goikoetxea, M.J.; Antepara, I.; Ferrer, M.; Salcedo Duran, G. Component-resolved in vitro diagnosis in peach-allergic patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2009**, *19*, 13–20. [PubMed]
23. Vieira, T.; Cunha, L.; Neves, E.; Falcão, H. Diagnostic usefulness of component-resolved diagnosis by skin prick tests and specific IgE to single allergen components in children with allergy to fruits and vegetables. *Allergol. Immunopathol.* **2014**, *42*, 127–135. [CrossRef] [PubMed]
24. Glück, J. Wykrywanie swoistych IgE—In vivo czy in vitro? *Allergy Asthma Immunol. Res.* **2012**, *17*, 51–56.
25. Wagner, N.; Rudert, M. Sensitivity and specificity of standardised allergen extracts in skin prick test for diagnoses of IgE-mediated respiratory allergies. *Clin. Transl. Allergy* **2019**, *9*, 8. [CrossRef]
26. Bignardi, D.; Comite, P.; Mori, I.; Ferrero, F.; Fontana, V.; Bruzzone, M.; Mussap, M.; Ciprandi, G. Allergen-specific IgE: Comparison between skin prick test and serum assay in real life. *Allergol. Sel.* **2019**, *3*, 9. [CrossRef] [PubMed]
27. Czarnobilska, E.; Obtułowicz, K.; Wsolek, K. Type IV of hypersensitivity and its subtypes. *Prz. Lek.* **2007**, *64*, 506–508.

28. Fonacier, L. A practical guide to patch testing. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2015**, *3*, 669–675. [CrossRef] [PubMed]
29. Nečas, M. Atopy patch testing with airborne allergens. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* **2013**, *22*, 39–42. [PubMed]
30. Fuiano, N.; Diddi, G.; Delvecchio, M.; Incorvaia, C. Diagnostic performance of the atopy patch test with inhalant allergens. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2015**, *25*, 34–39. [PubMed]
31. Ansotegui, I.J.; Melioli, G.; Canonica, G.W.; Caraballo, L.; Villa, E.; Ebisawa, M.; Passalacqua, G.; Savi, E.; Ebo, D.; Gómez, R.M.; et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ. J.* **2020**, *13*, 100080. [CrossRef] [PubMed]
32. Sastre, J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin. Exp. Allergy* **2010**, *40*, 1442–1460. [CrossRef] [PubMed]
33. Thorpe, M.; Movérare, R.; Fischer, C.; Lidholm, J.; Rudengren, M.; Borres, M.P. History and Utility of Specific IgE Cutoff levels: What is the Relevance for Allergy Diagnosis? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2023**, *11*, 3021–3029. [CrossRef]
34. Producer's Data. Available online: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/en/product-catalog.html?solution=ImmunoCAP®ion=PL> (accessed on 31 December 2023).
35. Producer's Data. Available online: <https://www.polycheck.pl/oferta/alerlogia> (accessed on 31 December 2023).
36. Producer's Data. Available online: <https://www.alextest.pl/sklad-testu/> (accessed on 31 December 2023).
37. Available online: <https://www.euroimmun.pl/wp-content/uploads/2023/11/Alergologiczne-testy-EUOLINE-katalog.pdf> (accessed on 31 December 2023).
38. Available online: https://www.abacusdx.com/media/PU_Product%20Catalogue_2024.pdf (accessed on 15 May 2024).
39. Available online: https://cdn0.scrvt.com/39b415fb07de4d9656c7b516d8e2d907/1800000003516051/73f1640c25c4/160956-XC1_Allergy_Menu_OUS_Rev-01_1800000003516051.pdf (accessed on 15 May 2024).
40. Available online: <https://www.hycorbiomedical.com/noveospecificigallergens> (accessed on 15 May 2024).
41. Available online: https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Allergology/IDS/LP_ML9001_I_UK_A.pdf (accessed on 15 May 2024).
42. Available online: https://www.euroimmun.de/documents/Indications/Allergology/Multiplex-immunoblots/Euoline/DP_3000_I_UK_D.pdf (accessed on 15 May 2024).
43. Available online: <https://polycheck.de/wp-content/uploads/2016/09/181024-allergen-list.pdf> (accessed on 15 May 2024).
44. Available online: <https://www.agnitost.com/en/allergen.html> (accessed on 15 May 2024).
45. Available online: https://peramedikal.com/BackOffice/UploadImage/Product/flyer_RIDA%20qLine_EN.pdf (accessed on 15 May 2024).
46. Available online: https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Diag_Info_Englisch/318_ALEX_allergen_list.pdf (accessed on 15 May 2024).
47. Available online: http://www.woongbee.com/0NewHome/Euroimmun/allergy_BLOT.pdf (accessed on 15 May 2024).
48. Santos, A.F.; Alpan, O.; Hoffmann, H.J. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy* **2021**, *76*, 2420–2432. [CrossRef] [PubMed]
49. MacGlashan, D.W., Jr. Basophil activation testing. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2013**, *132*, 777–787. [CrossRef]
50. Santos, A.F.; Douiri, A.; Bécares, N.; Wu, S.Y.; Stephens, A.; Radulovic, S.; Chan, S.M.; Fox, A.T.; Du Toit, G.; Turcanu, V.; et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *134*, 645–652. [CrossRef] [PubMed]
51. Santos, A.F.; Shreffler, W.G. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clin. Exp. Allergy* **2017**, *47*, 1115–1124. [CrossRef] [PubMed]
52. Eberlein, B.; Krischan, L.; Darsow, U.; Ollert, M.; Ring, J. Double positivity to bee and wasp venom: Improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *130*, 155–161. [CrossRef] [PubMed]
53. Käck, U.; Asarnoj, A.; Binnmyr, J.; Grönlund, H.; Wallén, C.; Lilja, G.; van Hage, M.; Nopp, A.; Konradsen, J.R. Basophil activation testing, IgG, and IgG4 in the diagnosis of dog allergy in children with and without a dog at home. *Allergy* **2020**, *75*, 1269–1272. [CrossRef] [PubMed]
54. Available online: <https://www.buhlmannlabs.ch/products-solutions/cellular-allergy/cast-allergens/> (accessed on 31 December 2023).
55. Bahri, R.; Custovic, A.; Korosec, P.; Tsoumani, M.; Barron, M.; Wu, J.; Sayers, R.; Weimann, A.; Ruiz-Garcia, M.; Patel, N.; et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2018**, *142*, 485–496. [CrossRef]
56. Elst, J.; van der Poorten, M.L.; Van Gasse, A.L.; De Puyseleer, L.; Hagendorens, M.M.; Faber, M.A.; Van Houdt, M.; Passante, E.; Bahri, R.; Walschot, M.; et al. Mast cell activation tests by flow cytometry: A new diagnostic asset? *Clin. Exp. Allergy* **2021**, *51*, 1482–1500. [CrossRef]
57. Ukleja-Sokołowska, N.; Bartuzi, Z. ABC—Doustnych prób prowokacyjnych—Jak, gdzie, kiedy. *Alergia* **2020**, *1*, 14–18.
58. Tantilipikorn, P.; Vichayanond, P.; Lacroix, J.S. Nasal provocation test: How to maximize its clinical use. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **2010**, *28*, 225–231.

59. Agache, I.; Bilò, M.; Braunstahl, G.J.; Delgado, L.; Demoly, P.; Eigenmann, P.; Gevaert, P.; Gomes, E.; Hellings, P.; Horak, F.; et al. In vivo diagnosis of allergic diseases—Allergen provocation tests. *Allergy* **2015**, *70*, 355–365. [\[CrossRef\]](#)
60. Devillier, P.; Le Gall, M.; Horak, F. The allergen challenge chamber: A valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy* **2011**, *66*, 163–169. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
61. Bernstein, J.A. Correlation between a pollen challenge chamber and a natural allergen exposure study design for eliciting ocular and nasal symptoms: Early evidence supporting a paradigm shift in drug investigation? *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *130*, 128–129. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Hossenbaccus, L.; Linton, S.; Ramchandani, R.; Burrows, A.G.; Ellis, A.K. Study of Cat Allergy Using Controlled Methodology—A Review of the Literature and a Call to Action. *Front. Allergy* **2022**, *3*, 828091. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
63. Araruna, L.P.; de Miranda, D.F.; de Sousa Leite, E.; Veras, G.C.; de Abrantes, K.S.; Casimiro, G.S.; Bezerra, K.K.; Bezerra, A.M.; de Abreu, L.C. Oral Provocation Test on the Diagnosis of Cow's Milk Protein Allergy in Children: Integrative Review. *Int. Arch. Med.* **2015**, *8*. [\[CrossRef\]](#)
64. Safri, M.; Kurniati, N.; Munasir, Z. Elimination and provocation test in cow's milk hypersensitive children. *Paediatr. Indones.* **2008**, *48*, 253–256.
65. Davenport, J.; Smith, D. Equine hypersensitivity: The dark horse of allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2020**, *59*, 352–358. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Patelis, A.; Borres, M.P.; Kober, A.; Berthold, M. Multiplex component-based allergen microarray in recent clinical studies. *Clin. Exp. Allergy* **2016**, *46*, 1022–1032. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Zeng, X.; Bai, G.; Sun, C.; Ma, B. Recent Progress in Antibody Epitope Prediction. *Antibodies* **2023**, *12*, 52. [\[CrossRef\]](#)
68. Hemmer, W.; Sestak-Greinecker, G.; Braunsteiner, T.; Wantke, F.; Wöhr, S. Molecular sensitization patterns in animal allergy: Relationship with clinical relevance and pet ownership. *Allergy* **2021**, *76*, 3687–3696. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. Nilsson, O.B.; Binnmyr, J.; Zoltowska, A.; Saarne, T.; Van Hage, M.; Grönlund, H. Characterization of the dog lipocalin allergen Can f 6: The role in cross-reactivity with cat and horse. *Allergy* **2012**, *67*, 751–757. [\[CrossRef\]](#)
70. Özuygur Ermiş, S.S.; Borres, M.P.; Basna, R.; Ekerljung, L.; Malmhäll, C.; Goksör, E.; Wennergren, G.; Rådinger, M.; Lötvall, J.; Lundbäck, B.; et al. Sensitization to molecular dog allergens in an adult population: Results from the West Sweden Asthma Study. *Clin. Exp. Allergy* **2023**, *53*, 88–104. [\[CrossRef\]](#)
71. Blaydon, D.C.; Nitoiu, D.; Eckl, K.M.; Cabral, R.M.; Bland, P.; Hausser, I.; Van Heel, D.A.; Rajpopat, S.; Fischer, J.; Oji, V.; et al. Mutations in CSTA, encoding Cystatin A, underlie exfoliative ichthyosis and reveal a role for this protease inhibitor in cell-cell adhesion. *Am. J. Hum. Genet.* **2011**, *89*, 564–571. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Moosbrugger-Martinez, V.; Jalili, A.; Schossig, A.S.; Jahn-Bassler, K.; Zschocke, J.; Schmuth, M.; Stingl, G.; Eckl, K.M.; Hennies, H.C.; Gruber, R. Epidermal barrier abnormalities in exfoliative ichthyosis with a novel homozygous loss-of-function mutation in CSTA. *Br. J. Dermatol.* **2015**, *172*, 1628–1632. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Roesner, L.M.; Swiontek, K.; Lentz, D.; Begemann, G.; Kienlin, P.; Hentges, F.; Ollert, M.; Werfel, T.; Hilger, C. Atopic dermatitis patients with pet dander sensitization mount IgE and T cell responses to mammalian cystatins including the human self-protein. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* **2021**, *32*, 5.
74. Cunha, I.M.; Pinto, A.R.; Bartolomé, B.; Falcão, H. Food Allergy to Sheep's Milk Proteins with Cow's Milk Tolerance in an Adult Patient. *Acta Médica Port.* **2023**, *36*, 68–69. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Spitzauer, S. Allergy to mammalian proteins: At the borderline between foreign and self? *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1999**, *120*, 259–269. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. Mattsson, L.; Lundgren, T.; Olsson, P.; Sundberg, M.; Lidholm, J. Molecular and immunological characterization of Can f 4: A dog dander allergen cross-reactive with a 23 kDa odorant-binding protein in cow dander. *Clin. Exp. Allergy* **2010**, *40*, 1276–1287. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
77. Mattsson, L.; Lundgren, T.; Everberg, H.; Larsson, H.; Lidholm, J. Prostatic kallikrein: A new major dog allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2009**, *123*, 362–368. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
78. Popescu, F.D.; Ganea, C.S.; Panaitescu, C.; Vieru, M. Molecular diagnosis in cat allergy. *World J. Methodol.* **2021**, *11*, 46. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
79. Swaisgood, H.E. Review and update of casein chemistry. *J. Dairy Sci.* **1993**, *76*, 3054–3061. [\[CrossRef\]](#)
80. Nascimento, L.G.; Casanova, F.; Silva, N.F.; de Carvalho Teixeira, A.V.; de Carvalho, A.F. Casein-based hydrogels: A mini-review. *Food Chem.* **2020**, *314*, 126063. [\[CrossRef\]](#)
81. Smith, W.; O'Neil, S.E.; Hales, B.J.; Chai, T.L.; Hazell, L.A.; Tanyaratrisakul, S.; Piboonpocanum, S.; Thomas, W.R. Two newly identified cat allergens: The von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2011**, *156*, 159–170. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
82. Hilger, C.; Kuehn, A.; Hentges, F. Animal lipocalin allergens. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2012**, *12*, 438–447. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
83. Hilger, C.; Kohnen, M.; Grigioni, F.; Lehnert, C.; Hentges, F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin: Study at the protein and DNA levels. *Allergy* **1997**, *52*, 179–187. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
84. Hoffmann-Sommergruber, K.; de las Vecillas, L.; Dramburg, S.; Hilger, C.; Matricardi, P.; Santos, A.F. Molecular Allergology User's Guide 2.0. Cow's milk allergy. *EAACI* **2022**, *34*, 285–294.

-
85. Trzil, J.E. Feline Asthma: Diagnostic and Treatment Update. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2020**, *50*, 375–391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 86. van Hage, M.; Käck, U.; Asarnoj, A.; Konradsen, J.R. An update on the prevalence and diagnosis of cat and dog allergy—Emphasizing the role of molecular allergy diagnostics. *Mol. Immunol.* **2023**, *157*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Review

Treatment of Allergies to Fur Animals

Tomasz Rosada ¹, Zbigniew Bartuzi ¹, Magdalena Grześk-Kaczyńska ², Magdalena Rydzyńska ²
and Natalia Ukleja-Sokołowska ^{1,*}

- ¹ Chair and Clinic of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 87-100 Toruń, Poland; medtom@op.pl (T.R.); zbartuzi@cm.umk.pl (Z.B.)
- ² Clinic of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases, Jan Biziel University Hospital No. 2 in Bydgoszcz, Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Poland; magdalenagrzesk@gmail.com (M.G.-K.); magdalena_rydzynska@outlook.com (M.R.)
- * Correspondence: ukleja@10g.pl

Abstract: Allergy to fur animals is becoming an increasingly common clinical problem in everyday medical practice. Depending on the route of exposure to the allergen, patients present with many, often non-specific symptoms. The most common illnesses among people with allergies to the above-mentioned allergens are as follows: allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic bronchial asthma, food allergy, allergic contact dermatitis, and sometimes anaphylactic shock. In recent years, there has been a change in the holistic approach to the treatment of allergy patients. The method of treatment should be tailored to a specific patient, taking into account his or her predispositions, economic possibilities, and therapeutic goals. The article describes the main methods of treating allergies, focusing primarily on allergies to fur animals. Allergy treatment always requires great care, and qualification for specific types of therapy should be preceded by a thorough and accurate diagnosis.

Keywords: allergy; fur animals; Fel d 1; treatment; therapy



Citation: Rosada, T.; Bartuzi, Z.; Grześk-Kaczyńska, M.; Rydzyńska, M.; Ukleja-Sokołowska, N. Treatment of Allergies to Fur Animals. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 7218. <https://doi.org/10.3390/ijms25137218>

Academic Editors: Blanca Cárdena and Jose Antonio Cañas Mañas

Received: 30 May 2024

Revised: 27 June 2024

Accepted: 28 June 2024

Published: 29 June 2024



Copyright © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Animal allergy is a clinical problem about which patients often consult with an allergologist. A study conducted on almost 13,000 German children and adolescents showed an allergic sensitization rate of 9.7% to dogs, 8.1% to cats, and 4.4% to horse hair [1], while in the Swedish BAMSE study, in a group of young adults, the frequency of allergic sensitization to cat allergens was 19.6%, to dog allergens 16.9%, and to horse allergens 9.8% [2]. There has been a noticeable increase in the frequency of allergic sensitization to fur animals along with the increasing age of the respondents, and in the group of adult Europeans reporting to a doctor with symptoms of inhalant allergy, approximately 26% are allergic to cat allergens, and 27% to dog allergens [3,4].

Table 1 below shows the allergens of the most popular fur animals, approved by the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee, including the individual protein families they belong to.

Table 1. Allergens of fur animals, taking into account particular protein families they belong to [4–7]

Animal	Dog	Cat	Guinea Pig	Djungarian Hamster	Golden Hamster	House Mouse	Sewer Rat	European Rabbit	Domestic Cattle	Horse	Common Donkey	Domestic Pig
Allergens	Can f 1	Fel d 1	Cav p 1	Phod s 1	Mes a 1	Mus m 1	Rat n 1	Ory c 1	Bos d 2	Equ c 1	Equ a 6	Sus s 1
	Can f 2	Fel d 2	Cav p 2					Ory c 2	Bos d 3	Equ c 2		
	Can f 3	Fel d 3	Cav p 3					Ory c 3	Bos d 4	Equ c 3		
	Can f 4	Fel d 4	Cav p 4					Ory c 4	Bos d 5	Equ c 4		
	Can f 5	Fel d 5	Cav p 5						Bos d 6	Equ c 5		
	Can f 6	Fel d 6							Bos d 7	Equ c 6		
	Can f 7	Fel d 7							Bos d 8			
	Can f 8	Fel d 8							Bos d 9			
									Bos d 10			
									Bos d 11			
LEGEND									Bos d 12			
									Bos d 13			

Depending on the route of exposure to the allergen, patients presenting numerous, often non-specific symptoms consult with a doctor. The vast majority of allergens from fur animals are classified as aeroallergens, but there are also food and contact allergens, which are mainly responsible for local skin reactions. The most common ailments among people with allergies to the above-mentioned allergens include the following: allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic bronchial asthma, food allergy, and allergic contact dermatitis [8–10].

In the case of allergy to fur animals, respiratory symptoms seem to be dominant, especially in adolescents and adults. Allergic rhinitis (AR) is usually a year-long/chronic ailment, which results from constant exposure to the allergen (e.g., dog owners, cat owners, horse stables workers, pig breeders, etc.). An interesting issue, from the point of view of people allergic to animal allergens, seems to be the so-called local allergic rhinitis, which is defined as the occurrence of typical symptoms of allergic rhinitis caused by an allergic reaction with the simultaneous absence of atopy in standard diagnostic tests [11,12]. In 2017, Hamizan et al. presented the results of a meta-analysis in which they assessed the incidence of local allergic rhinitis. The systematic review included 46 studies involving 3230 patients (1685 with AR and 380 with non-atopic rhinitis) and 165 healthy controls. It was found that the incidence of local allergic rhinitis in patients with non-allergic rhinitis was 24.7% (in the case of negative skin tests or no asIgE in serum) and 56.7% (in the case of negative skin tests and no asIgE) [13]. Such a situation can lead to considerable problems even for an experienced clinician, and currently the only form of diagnosis is a nasal provocation test, which is performed relatively rarely. Patients with local allergic rhinitis caused by animal allergens may not be correctly diagnosed, even with a seemingly obvious correlation: animal symptoms, which impede proper treatment and expose patients to further, burdensome diagnostics, do not allow the conscious elimination of the source of symptoms and maintain the pathomechanism of the disease through further exposure to the causative agent. Allergic bronchial asthma may also be the result of allergy to fur animals, and the connection between symptoms and exposure to the allergen is not always obvious, especially if the allergy does not concern common pets. Abrams et al. emphasize the possible involvement of house mouse allergens in the etiopathogenesis and course of allergic bronchial asthma. They report that exposure to the mouse allergen does not only concern people living in villages, but also occurs in the centers of large cities. The authors encourage mouse allergy to be taken into account during the diagnosis and treatment of patients with bronchial asthma, especially if the disease is not well controlled, despite a seemingly optimal treatment regimen [14].

It is worth emphasizing that food allergy caused by oral animal allergens most often occurs in early childhood, when it affects as many as 1.9% to 3.2% of children and is mainly related to exposure to cow's milk allergens. Cow's milk protein allergy is an extremely polysymptomatic disorder and its description is beyond the content of this article [15–17]. When discussing food allergy in terms of animal allergy, the possibility of clinical symptoms after eating meat cannot be overlooked. An extremely interesting fact is that not only the type of meat eaten, but also the fragment of the animal from which it comes can be important in the case of allergies. A good example is allergy to Bos d 13 (myosin light chain). So far, two variants of the myosin light chain have been characterized: the myosin 1 light chain (MYL1) and the myosin 3 light chain (MYL3). It has been shown that MYL1 is present primarily in fast-twitch fibers (type II), so they will dominate in such cuts of beef as ribs, pork neck, or rump steak, while MYL3 predominates in slow-twitch muscles (type I), so we expect them primarily in the tenderloin [18]. Cross-reactions may also be of potential importance, but a detailed discussion of the problem is beyond the scope of this article.

Anaphylactic shock after exposure to animal allergens is not a frequent phenomenon; nevertheless, the available literature describes cases of severe, acute allergic reactions, e.g., after exposure to allergens of horse milk, donkey milk, or sheep milk [19–21].

Severe allergic reactions to rodent bites, such as the Djungarian hamster, mouse, and rats, have also been reported, but such cases appear to be incidental [22,23].

While diagnosing allergies to fur animals, we can use a whole arsenal of allergy tests, but not all of them have the same sensitivity and specificity. What is more, in some cases, their limited availability may also be a problem. The most frequently used tests are skin prick tests, allergen-specific IgE (asIgE) tests using allergen extracts and specific allergen components, as well as provocation tests, although the latter are performed only occasionally. In exceptional cases, the latest diagnostic methods can be used, such as the basophil activation test or the mast cell activation test, often called a test tube challenge test. It is worth emphasizing that the diagnosis of allergy to fur animals is not easy and requires clinicians to have extensive knowledge and exercise caution in taking therapeutic decisions as well as creating appropriate recommendations for the patient [4,24,25]. A detailed discussion of the diagnosis of fur animal allergy is presented in the article “*Diagnostics of Allergy to Furry Animals-Possibilities in 2024*” published in the *Journal of Clinical Medicine*, which was prepared by some of authors of this publication [26].

2. Allergy Treatment

In recent years, there has been a change in the holistic approach to the treatment of allergy patients. The most significant assumption of the treatment is a more patient-centered therapy, with an emphasis on personalized, predictive, preventive, and participatory strategies. The method of treatment should therefore be tailored to a particular patient, taking into account their allergy profile, the anticipated course of allergy, economic possibilities, and individualized therapeutic goals. While planning the therapy, it is advisable to predict the possible consequences of the pathomechanism of the disease itself, as well as the possible consequences of the undertaken therapeutic activities, in order to prevent subsequent adverse health effects for the patient. The patient’s involvement in the treatment process is very important, because the proper therapeutic compliance is a basic component of the doctor–patient relationship and is the foundation for the success of therapy [27–30].

The current therapeutic possibilities for allergic diseases are presented in Figure 1. Below, there is also a brief description of them, including the main assumptions and the most significant limitations.

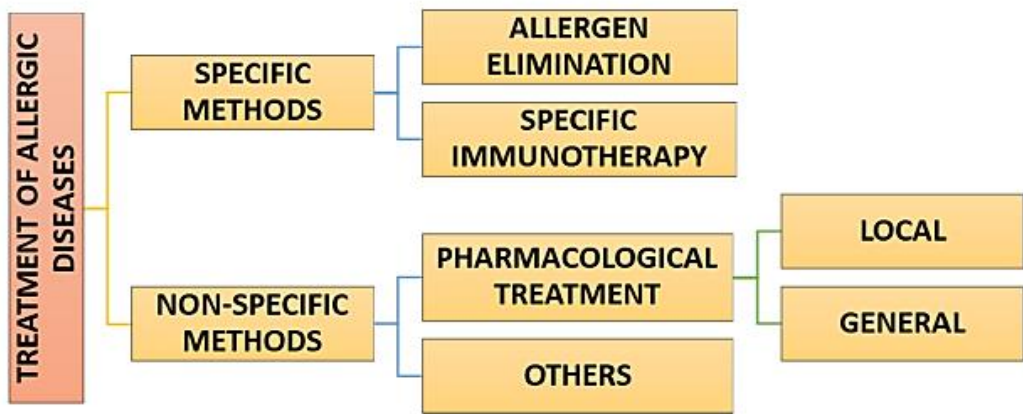


Figure 1. Main therapeutic methods in allergology.

Eliminating the allergen responsible for the development of clinical symptoms, from the point of view of the pathomechanism of allergy, appears to be the ideal and simplest solution to the problem. No allergen, no symptoms. However, it is not always possible to implement in practice. The routes of spreading and the nature of allergens (inhalant, food, contact allergens) have a significant impact on the possibility of the selective removal of the causative agent. Eliminating the allergen in the context of food allergy seems to be the easiest and most effective treatment option. At this point, however, attention should be paid to the numerous limitations of this method, such as the possibility of cross-allergies, the problem of the so-called “hidden allergens”, or the lack of the possibility of using adequate substitutes to maintain the patient’s healthy and balanced diet. Inhalant allergens, on the other hand, both seasonal and year-round ones, are practically impossible to eliminate from the patient’s environment, but the exposure can be reduced. In the case of dog or cat fur, exposure can be limited by removing these pets from the patient’s nearest environment. However, it happens that in severely allergic people, even a small amount of animal allergens, e.g., on the clothes of a household member, may be sufficient to induce clinical symptoms, including the exacerbation of bronchial asthma. In addition, a lot of people who are allergic to dog or cat allergens want to own such a pet. This makes it necessary to look for other therapeutic options [31–34].

Specific immunotherapy is another possibility for the specific treatment of allergic diseases. Its main assumption is giving the allergen responsible for causing clinical symptoms to the patient in regular, increasing doses in order to induce tolerance [35,36]. It is currently thought that the mechanism of action of immunotherapy is primarily based on two main phenomena, i.e., the change in immune polarization/deviation and the induction of regulatory T cells. During immunotherapy, a single dose of the allergen is relatively higher than the estimated maximum annual exposure and is delivered via a different route than during the natural induction of allergic processes, i.e., subcutaneously or sublingually. It results in a specific retuning of immunological processes and the gradual development of tolerance to a given allergen. The change in immune polarization consists in redirecting the allergic reaction towards T1-dependent inflammation at the expense of T2 inflammation, i.e., Th1 lymphocytes are mobilized and stimulated under the influence of the supplied allergen and secondarily they secrete gamma interferon (IFN- γ), stimulating B lymphocytes to produce IgG instead of IgE. Immunoglobulins G, in turn, are unable to trigger an allergic reaction, so the disease process is partially inhibited. The second mechanism is based on inducing allergen-specific CD4⁺CD25⁺ regulatory lymphocytes (asTreg), producing IL-10 and TGF- β and suppressing the local Th2-dependent response. IL-10 and TGF- β redirect the antibody class-switching in favor of IgG4 and IgA, which stop the presentation of the allergen to Th2 cells and additionally block the allergen-induced activation of mast cells and basophils, thereby significantly weakening the allergic reaction [37,38]. The main contraindications to specific immunotherapy are as follows: age < 2 years, uncontrolled bronchial asthma, multiple-organ autoimmune diseases or uncontrolled psoriasis, and malignant tumors. The implementation of immunotherapy in treatment offers new opportunities to significantly improve the quality of life of patients suffering from allergic diseases, but in many cases, it still requires further clinical trials [39,40].

In pharmacological treatment in allergology, various groups of drugs are used in order to suppress symptoms or slow down the progression of the disease, mainly by interfering in the pathomechanism of the disease. Table 2 shows the main groups of drugs used in the treatment of allergic diseases, taking into account their mechanism of action.

Table 2. Main groups of drugs used in the treatment of allergic diseases [41–43]. The importance of individual groups of drugs in relation to allergy to fur animals is presented in Section 3.4: Pharmacological Treatment.

Group of Drugs	Examples of Substances	Mechanism of Action	Comments	Importance in Treating Allergies to Fur Animals
First-Generation Antihistamines	Hydroxyzine Promethazine Clemastine	H1 receptor antagonist (a special type of antagonist with so-called inverse agonism)		Treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and urticaria (allergy to fur animals). Prevention against episodic exposure to fur allergens. Emergency treatment in case of unexpected exposure to fur allergens. Chronic treatment if necessary.
	Bilastine Cetirizine Loratadine	H1 receptor antagonist (a special type of antagonist with so-called inverse agonism)	More selective and longer-lasting effect on peripheral H1 receptors. Less impact on H1 receptors in the CNS.	Treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and urticaria (allergy to fur animals). Prevention against episodic exposure to fur allergens. Emergency treatment in case of unexpected exposure to fur allergens. Chronic treatment if necessary.
Glucocorticosteroids	Prednisone Prednisolone Dexamethasone	Multidirectional anti-inflammatory effect. Receptor agonists for natural glucocorticoids.	Used systemically, via inhalation, intranasally to conjunctival sac, and externally.	Local treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and atopic dermatitis (allergy to fur animals). Inhalation treatment in allergic bronchial asthma (allergy to fur animals). Systemic treatment in severe exacerbations of allergic bronchial asthma or atopic dermatitis (allergy to fur animals). Emergency treatment of a cute allergic reactions following exposure to fur allergens, if necessary.
Antileukotriene Drugs	Montelukast Zafirlukast Zileuton Wellitapone Atulifapone	1. Cysteinyl leukotriene receptor antagonist (montelukast, zafirlukast). 2. 5-LOX inhibitor (zileuton) 3. 5-LOX activating protein inhibitor (wellitapone, atulifapone).		Supportive treatment of allergic bronchial asthma.
β2-Mimetic Drugs	Formoterol Salbutamol Salmeterol Formoterol	β2 receptor agonist		Inhalation treatment of allergic bronchial asthma.

Table 2. Cont.

Group of Drugs	Examples of Substances	Mechanism of Action	Comments	Importance in Treating Allergies to Fur Animals
Anticholinergic Drugs	Ipratropium Glycopyrronium Umeclidinium	Muscarinic receptor antagonist.		Supportive treatment of allergic bronchial asthma.
Immunosuppressive Drugs	Cyclosporine Everolimus Methotrexate Tacrolimus	Depending on a particular drug.		Severe atopic dermatitis, if necessary.
Biological Drugs	Omalizumab Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab Tezepelumab Lanadelumab	Depending on the specific molecule.	Available only as a part of so-called drug programs	
Methylxanthines	Theophylline	A weak, non-selective phosphodiesterase inhibitor.		Supportive treatment of allergic bronchial asthma.
Chromones	Disodium Cromoglycate	Stabilization of the mast cell membrane and inhibition of the release of pro-inflammatory mediators.		Supportive treatment of allergic bronchial asthma.
Magnesium Sulfate		Modulation of calcium channel activities.		Supportive treatment of allergic bronchial asthma.

3. Treatment of Allergies to Fur Animals

3.1. Prevention of Allergies to Fur Animals

The term prevention applies to a very wide range of factors, modifiable and independent, which cannot be eliminated, but which have a potentially huge influence on the immune balance and possible predispositions to the development of allergies. Most often, there are four stages of prevention, which, however, interpenetrate in many aspects and include subsequent stages of the pathomechanism of the disease [44]. The goal of early prevention is to consolidate correct patterns of a healthy lifestyle and prevent the spread of unfavorable behavioral patterns among healthy people. In primary prevention, we attempt to prevent the disease by controlling risk factors in people exposed to these factors, whereas secondary prevention focuses primarily on preventing the consequences of the disease through its early diagnosis and treatment. The last stage includes activities connected with tertiary prevention, which involve the attempts to stop the progression of the disease and limit its complications [45].

In 2022, “S3 Guideline Allergy Prevention” was published in *Allergologie Select*. The authors, based on an in-depth analysis of the latest scientific reports, created recommendations which, in light of the limited possibilities of causal treatment, are supposed to improve the primary prevention of bronchial asthma, allergic rhinitis, food allergy, and atopic dermatitis. The recommendations include allergy risk factors occurring as early as in fetal life and provide an opportunity to reduce the spread of various allergic diseases. In accordance with the above-mentioned guidelines, dietary restrictions should not be introduced during pregnancy or lactation in order to prevent allergies, and after birth, infants should be only breastfed for a period of 4–6 months. Importantly, breastfeeding, if possible, should be continued even after the introduction of the first complementary foods, and cow’s milk-based formulas should be avoided, especially in the first days of the child’s life. If breastfeeding is not possible, the evaluation of individual allergy risk factors is advisable, and in the case of infants from the high-risk group, it is recommended to use special formulas with proven effectiveness in reducing the risk of allergy. Within primary prevention, it is not recommended to give the child formulas based on the milk of other animals, such as goat, sheep, or mare, and soy milk can be used as complementary food, regardless of the purpose of allergy prevention. There is no evidence of the preventive effect of dietary restrictions such as avoiding strong food allergens in the first year of life; therefore, no restrictions should be introduced. Women planning pregnancy, as well as children and adolescents, should maintain a proper body weight (proper BMI), as it has been unequivocally proven that a mother’s excess weight during pregnancy as well as obesity in childhood closely correlate with episodes of wheezing and the development of bronchial asthma later in life. Currently, studies have not proven a protective role of vitamin D, other fat-soluble vitamins, or omega acids in the development of allergic diseases in any study group. All vaccinations should be carried out in accordance with the vaccination schedule, since they do not increase the risk of developing allergies. Children growing up in rural areas have a slightly lower risk of developing asthma and other allergic diseases, which is probably due to early, non-specific immunostimulation by the microbiological composition of house dust. Exposure to tobacco smoke (concerning both active and passive smoking) and particulate matter (PM) 2.5 (atmospheric aerosols whose diameter is not bigger than 2.5 µm) have proven pro-allergic properties at all ages, starting as early as in fetal life [46]. The above recommendations are consistent with the German guidelines, published in 2010 in *Journal of the German Society of Dermatology*, and the 2014 “S3 Allergy Guidelines”, published in the *Allergo Journal International*, which highlight the relevance of the issues raised and grounds them in proper clinical management [47,48].

We can also talk about prevention in terms of preventing the development of allergies in workers who are in contact with laboratory animals. It is estimated that one in three of the above-mentioned employees may develop disease symptoms resulting from an allergy to laboratory animals. Most people develop allergic conjunctivitis, urticaria, or bronchial

asthma, but anaphylactic shock has also been reported after being bitten by a mouse or rat, and after being pricked by a needle used when working with a rabbit [49]. Among employees who were not provided with any preventive measures, allergic symptoms within the first year of work occurred in 5–40% of those exposed. IgE-dependent allergy, based on skin tests or the determination of specific IgE in serum, was found in over 60% of those presenting clinical symptoms. The studies conducted so far have also proven that people with atopy are 11 times more likely to be allergic to laboratory animal allergens [50]. The significance of the problem is emphasized by recommendations regarding prevention issued, among others, by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in the United States or the Guidelines of the Health and Safety Executive (HSE) in the United Kingdom, as well as the inspections conducted among laboratory employees [51]. It has been proven that the development of allergy to laboratory animals is most influenced by the exposure to allergens, and even low levels of exposure may pose a risk of developing the disease [52].

Many papers have been published addressing the issue of the exposure/elimination of animal allergens as a major risk factor for the development of fur animal allergies. Epidemiological studies have shown that having a dog in the home during the first three years of a child's life has a protective effect, primarily in relation to the development of food allergies and allergic bronchial asthma, until the age of 13 [53–56]. Due to the discrepancies obtained in the results of the conducted research, having cats and other typical pets cannot be clearly defined as positive or negative in terms of allergy prevention [46].

Additional variables that may directly and indirectly affect the results of research about the role of exposure to animal allergens in the pathomechanism of allergic diseases increase the potential difficulties in obtaining clear answers to the questions asked. In their research results, Almqvist et al. noticed that cats were less frequently kept in families where the parents had asthma, rhinoconjunctivitis, and allergies to pets or pollen (3.5–5.8%) than in families where the parents did not suffer from an allergic disease (10.8–11.8%). Dogs, on the other hand, were less common in families where atopic dermatitis was diagnosed (3.3%) than in the families where this disease was not observed (5.9%) [57]. Thus, a family history of allergies may influence the risk of developing allergies in a child, not only through genetic predisposition, but also through the avoidance of particular allergens, because of the focus on the well-being of other household members (parents). In his publication, Morris notices that the risk of allergy and the onset of symptoms in childhood (age ≥ 3 years) seems to depend on the mother's history of allergies (mainly bronchial asthma). Children of mothers with asthma had an increased risk of sensitization to Fel d 1 with high exposure, whereas in children whose mothers did not suffer from asthma, exposure to high concentrations of Fel d 1 appeared to have a protective effect [58]. In 2000, *The Lancet* published the results of a study which evaluated the exposure to allergens and the concentration of sIgE directed against house dust mite and cat allergens in 1314 newborns. The assessment was made at four time points, i.e., at birth, at 18 months, at 3 years, and in the 7th year of the child's life. The complete data were obtained for over 71% of originally enrolled participants. It was found that children who suffered from wheezing (10%) or were diagnosed with bronchial asthma (6.1%) were significantly more likely to have sIgE to the inhalant allergens tested; however, no relationship was confirmed between the exposure to inhalant allergens and the incidence of bronchial asthma [59]. To sum up, it should be noted that induced tolerance to fur animal allergens in children has the potential to persist into adolescence and adulthood [58]. According to current knowledge, in families where there is no significantly increased risk of allergy, cats and dogs should not be eliminated from the environment due to the primary allergy prevention. However, in relation to pets other than cats and dogs, no recommendations can be made regarding the primary prevention of allergic diseases [46–48].

3.2. Elimination of the Causative “Agent”

When treating an allergy to fur animals, the easiest solution seems to be the elimination of the causative “agent”. However, as mentioned earlier, removing the animal from the patient’s immediate environment does not always bring the intended result, since allergens can also be delivered via indirect routes, such as by household members or co-workers. The presence of animal allergens was shown in dust samples taken from places where the animal had never been. It is reported that the amount of cat allergens sufficient to develop allergies and clinical symptoms persists up to 10 years after the animal is removed from the home [60–62].

For episodic or occupational exposure, direct barrier methods may turn out to be effective. Their use makes it possible to limit the number of allergens delivered to the body, and thus minimize the intensity of the disease symptoms. People allergic to fur animal allergens should prepare appropriately before an expected exposure to them. It may be advisable to minimize the time of exposure to the allergen, ventilate the rooms in which the allergy sufferer will stay, avoid direct contact with the animal, e.g., by placing the animal in another room, and using protective masks, disposable gloves, or other protective measures for the avoidance of direct contact with the allergen. After returning home, the allergic person should rinse the mouth, clean the nasal passages, change clothes, which should be washed, e.g., with the addition of special cleaning agents, and then thoroughly wash the entire body, including the hair, to remove even the smallest amounts of allergenic particles. Antihistamines can also be considered in preparation for contact with the allergen [63–65].

A practical problem in the aspect of eliminating the causative “agent” in the case of animals is the emotional sphere. In their study, Janssens et al. showed that the presence of companion animals and interaction with them is linked to aspects of the emotional well-being of their owners. The presence of a companion animal can protect people against negative feelings, while interacting with it can generate positive emotions [66]. Based on a survey, Martens et al. found that all pet owners showed strong attachment to their companion animals, with the degree of attachment (for both cat and dog owners) varying significantly, depending on education level and gender [67]. The beneficial effect of animals on humans is not only one-way, as confirmed by Rault et al. in their publication emphasizing that positive experiences with people lead to pets looking for people and willingly interacting with them, which they treat as an intrinsic reward [68]. Therefore, a simple “elimination” of an allergenic factor such as an animal can have a huge impact on the psychosomatic condition of a person and provoke severe stress, which is defined as an imbalance between the body’s requirements and the body’s capabilities to meet them. Also, stress has a major impact on the human immune system. The activation of the neuroendocrine and sympathetic systems through the secretion of catecholamines and cortisol influences the immune system, modifying the balance between the Th1/Th2 response in favor of Th2 action. It cannot be unequivocally stated that chronic stress is itself capable of causing allergy, although evidence from various studies suggests that stress in genetically susceptible people may, on the one hand, promote the occurrence of an allergic disease and, on the other hand, make it difficult to control an already existing one [69].

3.3. Specific Immunotherapy

Specific immunotherapy is also used to treat allergies to fur animals. Currently, it is possible to administer allergens subcutaneously (subcutaneous immunotherapy, SCIT) or sublingually (sublingual immunotherapy, SLIT). Both methods allow achieving the main goal, inducing immunological tolerance and reducing clinical symptoms, but the mechanism of this induction is not the same. Scientific research is also attempting to use other routes of allergen administration, such as intralymphatic injection (intralymphatic immunotherapy, ILIT), and the results of these studies appear to be very promising [70,71]. When qualifying a patient for a specific immunotherapy, it is fundamental to make the correct diagnosis and establish the relationship between clinical symptoms and the confirmation of IgE-dependent allergy with diagnostic tests. Currently, the most popular

tests in this respect are skin prick tests with allergen extracts and the determination of specific IgE. However, taking into account the possibility of cross-reactions and the frequent polysensitization of patients, it would be worthwhile, during qualification, to evaluate the entire individual allergic profile of the patient by performing, for example, molecular tests, and in some cases also inhibition tests, which are still an experimental method. Correct qualification has a huge impact on the success of this type of treatment. Importantly, in the light of the current guidelines, the use of a specific immunotherapy should be considered in patients whose clinical symptoms remain uncontrolled in spite of appropriate pharmacological treatment and the avoidance of allergens whenever possible. In the case of allergy to fur animals, immunotherapy is most often considered when exposure to animal allergens cannot be prevented, for example, due to the patient's profession (veterinarian, policeman, firefighter, etc.) or environmental circumstances [72,73].

The results of the studies on the effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergies to fur animals provide inconclusive results. Chu et al. report that AIT using cat and/or dog hair may be an effective therapeutic option in patients with atopic dermatitis (AD), especially in patients with severe AD and other allergic respiratory diseases when exposure to animal hair cannot be avoided. It is worth noticing, however, that this study was conducted on a group of only 19 patients [74]. In turn, Senti et al. attempted to evaluate the effectiveness of intralymphatic immunotherapy using MAT-Fel d 1 (a modular vaccine transporting the Fel d 1 antigen). No adverse events were reported during the study. Three intralymphatic injections of MAT-Fel d 1 increased nasal tolerance 74-fold ($p < 0.001$ compared with placebo). ILIT with MAT-Fel d 1 stimulated the regulatory T cell response ($p = 0.026$ vs. placebo) and increased the level of Fel d 1-specific IgG4 5.66-fold ($p = 0.003$). The IgG4 response was positively correlated with IL-10 production ($p < 0.001$) [75]. These optimistic results stand in opposition to the findings published by Smith and Coop on AIT for dog allergens. Based on the analysis of numerous scientific reports, they concluded that immunotherapy with dog hair extracts in patients with dog hypersensitivity shows poor and contradictory results of clinical effectiveness, which is attributed to the low quality of the extracts and the innate, complex allergic profile of dogs, which lacks a clearly dominant allergen [76]. Colque-Bayona M. et al. came to different conclusions. They assessed the effect of subcutaneous immunotherapy in patients who are allergic to dog and cat allergens on the patients' quality of life, focusing on clinical symptoms, the need to use antiallergic medications, the number of bronchial asthma exacerbations, and immunological factors. They showed statistically significant improvement in reducing nasal symptoms, lowering the number of asthma exacerbations, and a decrease in the amount of anti-allergic drugs used. However, it should be noted that only 13 patients were included in the study and the entire study was defined as a pilot study [77].

Publications on AIT in groups of patients who are allergic to fur animals focus mainly on cats and dogs. The available literature lacks data on other fur animals, such as hamsters, mice, or rats.

A summary of allergen extracts available in Poland based on the Register of Medicinal Products [78] is presented below in Table 3.

Table 3. List of animal allergen extracts for specific immunotherapy [78].

Trading Name	Producer	Manufacturer Code	Allergen Extract	Route of Administration
Novo-Helisen Depot	Allergopharma GmbH & Co., KG (Reinbek, Germany)	304	Hamster fur	Subcutaneously
		306	Dog fur	Subcutaneously
		308	Rabbit fur	Subcutaneously
		309	Cat fur	Subcutaneously

Table 3. Cont.

Trading Name	Producer	Manufacturer Code	Allergen Extract	Route of Administration
Alutard SQ	ALK-Abelló A/S (Hørsholm, Denmark)	311	Guinea pig fur	Subcutaneously
		314	Horse fur	Subcutaneously
		317	Cow fur	Subcutaneously
		318	Sheep wool	Subcutaneously
		321	Parrot feathers	Subcutaneously
Staloral	STALLERGENES (Baar, Switzerland)	552	Horse fur	Subcutaneously
		553	Dog fur	Subcutaneously
		555	Cat fur	Subcutaneously
		507	Cat	Orally/sublingually
		509	Dog	Orally/sublingually
Phostal	STALLERGENES	508	Goat	Orally/sublingually
		510	Guinea pig	Orally/sublingually
		511	Hamster	Orally/sublingually
		516	Horse	Orally/sublingually
		512	Rabbit	Orally/sublingually
		505	Sheep wool	Orally/sublingually
		507	Cat	Subcutaneously
		509	Dog	Subcutaneously
		508	Goat	Subcutaneously
		510	Guinea pig	Subcutaneously
		511	Hamster	Subcutaneously
		516	Horse	Subcutaneously
		512	Rabbit	Subcutaneously
		505	Sheep wool	Subcutaneously

3.4. Pharmacological Treatment

The pharmacological treatment of animal allergies does not differ fundamentally from the treatment of allergies to other airborne allergens. It depends largely on the clinical picture and the course of allergy. It is primarily symptomatic in nature. Most often, an allergy to animals manifests itself as skin lesions such as urticaria, chronic allergic rhinitis, obstructive dyspnea, and less often, the allergy may have a severe, life-threatening course, including anaphylactic shock. The treatment of individual diseases should be consistent with the existing guidelines, including those of the Polish Society of Allergology and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology [79,80].

In general, it can be assumed that in the case of chronic exposure to an animal allergen and the resulting atopic disease, treatment should be chosen individually, depending on the clinical course, aimed at reducing the symptoms, providing comfort to the patient, and preventing the progression of the allergic disease [81,82]. Currently, no specific guidelines have been developed for the treatment of animal allergies, but based on numerous scientific publications and available recommendations concerning pharmacotherapy in allergic diseases, it is possible to attempt to adapt them to the needs of patients who are allergic to animal allergens [79,80].

Oral antihistamines are mainly used in the treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and urticaria. Currently, second-generation antihistamines are preferred, primarily due to the lack of a sedative effect and lower anticholinergic effect, which may constitute a significant clinical problem, especially in elderly groups, putting them at risk of a dry mouth, urinary retention, or delirium [83,84]. In the case of animal allergies, two treatment options should be considered: acute and chronic.

In people who are allergic to animal allergens but do not come into direct contact with animals on a daily basis, it may be advisable to provide them with a fast-acting antihistamine drug and train them so that they can appropriately use the recommended preparation in the event of the exposure to a specific allergen. In this aspect, rupatidine and bilastine seem to be the best choices, mainly due to the rapid onset of action; rupatidine starts working as soon as about 30 min after taking it, while bilastine starts working after about 1 h. Both drugs have a very good safety profile [85,86]. The dose of antihistamine should be selected individually, depending on the frequency of the contact with animals and the severity of clinical symptoms. In some situations, a double or even triple dose may be necessary to use [87].

In the case of chronic exposure to animal allergens, the chronic use of antihistamines may turn out to be necessary. In such a situation, it is advisable to use the lowest effective dose of the drug, with a possible increase in the dose in the event of higher exposure to the sensitizing allergen or the intensification of clinical symptoms. All second-generation antihistamines have a similar duration of action, i.e., approximately 24 h; for bilastine, the duration of action is said to be in the range of 24–26 h, which may be of minor importance, e.g., if one dose of the drug is missed [85,86,88]. It has been proven that the long-term use of antihistamines does not reduce their effectiveness; therefore, it is not recommended to replace antihistamines in order to obtain a better effect. In addition, recommendations regarding the possible rotation of the drug within a given group have not yet been found in any of the stances of the main societies providing advice on the use of antihistamines [89].

If the clinical symptoms are limited to only one organ, e.g., allergic conjunctivitis, the first choice should be topical antihistamines in the form of drops or intranasal preparations. This approach seems to be optimal approach because the drug immediately reaches the site of the ongoing allergic reaction, while the systemic effect of the active substance used is limited. Moreover, if a topical drug allows for a reduction in the dose of an oral drug, such a combination is preferred because it reduces the severity of possible side effects and improves the safety of chronic therapy [90,91].

If bronchial asthma develops due to an animal allergy, treatment should be carried out in accordance with the current guidelines. There are no recommendations regarding differences in asthma therapy depending on the allergic profile of the patient—with regard to animal allergies [79,80].

Biological Treatment

Biological treatment is another breakthrough in the allergy therapy. Currently, an increasing number of drugs are used, with great effectiveness and a high safety profile. In Poland, they are available mainly within so-called drug programs. The main biological drugs used in the treatment of allergic diseases are presented in Table 4. Biological therapy is dedicated to a specific disease entity. In some cases, fur animals can be considered a year-round allergen, causing chronic symptoms. In that case, allergy to them can be considered an eligibility criterion for biological treatment with omalizumab and dupilumab in the case of severe atopic bronchial asthma.

However, it cannot be ruled out that in terms of animal allergies, treatment with all the biological drugs listed in Table 4, apart from lanadelumab, may be effective.

Table 4. Major biologic drugs used in allergology [42]

Biological Drug	Mechanism of Action	Indications	Importance In Treating Allergies to Fur Animals
Omalizumab	Anti-IgE antibody	• Severe allergic asthma	Treatment of allergic bronchial asthma associated with allergy to fur allergens. It is worth noting that one of the qualifying criteria for the treatment of bronchial asthma with omalizumab is year-round exposure to the allergen (fur animal allergens are classified as year-round if we cannot eliminate the exposure).
		• Severe chronic rhinosinusitis with polyps	
		• Chronic, refractory spontaneous urticaria	
Mepolizumab	Anti-IL-5 antibody	• Severe eosinophilic asthma	Treatment of allergic bronchial asthma associated with allergy to fur allergens.
		• Chronic rhinosinusitis or sinusitis with polyps	
		• Eosinophilic granulomatosis with polyangitis	
		• Idiopathic hypereosinophilic syndrome	
Reslizumab	Anti-IL-5 antibody	• Severe eosinophilic asthma	Treatment of allergic bronchial asthma associated with allergy to fur allergens.
Benralizumab	Anti-IL-5Rα antibody	• Severe eosinophilic asthma	Treatment of allergic bronchial asthma associated with allergy to fur allergens.
Dupilumab	Anti-IL-4R/anti-IL-13R antibody	• Moderate to severe atopic dermatitis	Treatment of atopic dermatitis or allergic bronchial asthma associated with allergy to fur allergens.
		• Adjunctive maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation	
		• Adjunctive treatment in combination with intranasal corticosteroids for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps	
		• Prurigo nodularis	
		• Eosinophilic esophagitis	
Tezepelumab	Anti-TSLP antibody	• Severe bronchial asthma	Treatment of allergic bronchial asthma associated with allergy to fur allergens.
Lanadelumab	Plasma anti-kallikrein antibody	• Hereditary angioedema	X

3.5. New Perspectives in the Treatment of Allergies to Fur Animals

The increasing prevalence of animal allergies, as well as the desire to own a pet, and the refusal of patients who are allergic to animal allergens to get rid of the source of the allergens, create the need to look for new ways of treating this type of allergy.

In the available literature, we can encounter the concept of hypoallergenic animals, but Hilger et al. emphasize in their publication that molecular analyses of animal dander from different breeds show high individual variation in allergen levels, but do not provide any scientific evidence for the concept of hypoallergenic cats, dogs, or horses [92].

In 2019, Thoms et al. presented an innovative idea for treating cat allergy, specifically to one of its main allergens—Fel d 1. The entire intervention focused on the “source of allergy”, in this case the cat. The researchers immunized cats, sensitizing them to their own protein, uteroglobin, by administering recombinant Fel d 1 in combination with a virus-like particle that is an epitope for T lymphocytes. The vaccine was very well tolerated and had no overt adverse effects. In all cats undergoing the procedure, anti-Fel d 1 antibodies in the IgG class were successfully induced, which were characterized by high affinity and showed strong neutralizing ability; the vaccine was tested both *in vitro* and *in vivo*, but most importantly, a significant decrease in the level of endogenous allergens in the environment of the tested cats was observed [93].

Nowadays, allergological diagnostics increasingly often attempts to determine the patient's individual molecular allergen profile, which creates new opportunities for the treatment of allergic diseases. Shamji et al. developed two monoclonal IgG antibodies against Fel d 1 (REGN1908-1909) that simultaneously and non-competitively bound to conformational epitopes of the major cat allergen. In a randomized, double-blind, placebo-controlled study, they evaluated the effectiveness of a single, subcutaneous dose of REGN1908-1909 in patients who were allergic to cats. Intranasal provocation with cat allergens was performed on the day of the drug administration and then on the 8th, 29th, 57th, and 85th days. The treatment provided a significant reduction in the intensity of nasal symptoms at all control points except day 57. The study also showed that REGN1908-1909 was well tolerated. The main benefit of the procedure was the rapid response to therapy, with benefits observed after a few days of treatment rather than after many months, as in the case of traditional allergen immunotherapy. The study results create an opportunity for new, effective allergy treatment methods that would be precisely tailored to the patient's individual allergic profile and would allow interference with the immune system only to the extent necessary to alleviate the disease symptoms [94].

Given the unclear role of Fel d 1 in the functioning of cats, efforts have been made to develop a method of eliminating this protein, but only after transferring it to the animal's fur and still before inducing the disease symptoms in an allergic human. Satyaraj et al. assessed the effectiveness of Fel d 1 binding by immunoglobulin Y derived from egg yolk. It has been shown that anti-Fel d 1 IgY can be induced by exposing chickens to Fel d 1, and when added to cat saliva, it effectively blocks the binding of IgE to Fel d 1 in a dose-dependent manner [95]. In the next stage of the study, saliva was collected from twenty healthy adult short-haired domestic cats 5 h after morning feeding, 5 days a week, for the study period of 5 weeks. Cats were fed a control diet for 1 week of the baseline period, followed by a control diet (control group) or a control diet with an egg product containing anti-Fel d 1 IgY (test group) for 4 weeks. Salivary Fel d 1 levels were significantly reduced by week 3 in cats receiving anti-Fel d 1 IgY in the diet, by an average of 24%, while the control group showed no significant reduction in active Fel d 1. In the final stage, the effect of the intervention on the ability to reduce clinical symptoms in allergic people was tested. Eight short-haired domestic cats were selected and divided into two equal groups. Then, for a period of 8 weeks, the cats were fed a test diet, and the test diet in the test group was supplemented with anti-Fel d 1 IgY. During the last 4 weeks of the study, blankets were placed in the room used by each group of cats, which were used by the animals as bedding. After this time, the blankets were used in the provocation of the selected people who were allergic to Fel d 1. The provocation was continued for 3 h or until the disease symptoms in

the subjects were evaluated as unbearable. The patients recorded their symptoms and their severity on Total Nasal Symptom Score (TNSS) and Total Ocular Symptom Score (TOSS) sheets every 15 min throughout the procedure. Despite the small study group (11 people), this study showed that feeding cats a diet containing anti-Fel d 1 IgY antibodies reduces Fel d 1 levels in the cat's environment and leads to significant improvements in the total nasal symptom score and some ocular symptoms in patients allergic to cats [96]. Currently, cat food containing anti-Fel d 1 IgY is commercially available and is advertised as food for cats that reduces their allergenicity [97].

4. Conclusions

Allergy treatment requires great care, and qualification for specific types of therapy should always be preceded by a thorough and accurate diagnosis. The basic treatment regimen for animal allergies does not differ significantly from other types of allergies, but a lot of studies are currently being conducted on new methods of therapy that may bring new solutions and improve the quality of life of patients.

Author Contributions: Conceptualization, T.R.; methodology, T.R.; formal analysis, T.R.; investigation, T.R.; resources, T.R.; writing—original draft preparation, T.R.; writing—review and editing, T.R. and M.G.-K. and M.R.; visualization, T.R.; supervision, Z.B. and N.U.-S.; funding acquisition, T.R. and N.U.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding. The APC was funded by Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Schmitz, R.; Ellert, U.; Kalcklöss, M.; Dahm, S.; Thamm, M. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens—findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2013**, *162*, 263–270. [CrossRef] [PubMed]
- Melén, E.; Bergström, A.; Kull, I.; Almqvist, C.; Andersson, N.; Asarnoj, A.; Borres, M.P.; Georgellis, A.; Pershagen, G.; Westman, M.; et al. Male sex is strongly associated with IgE-sensitization to airborne but not food allergens: Results up to age 24 years from the BAMSE birth cohort. *Clin. Transl. Allergy* **2020**, *10*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
- Burbach, G.J.; Heinzerling, L.M.; Edenharter, G.; Bachert, C.; Bindslev-Jensen, C.; Bonini, S.; Bousquet, J.; Bousquet-Rouanet, L.; Bousquet, P.J.; Bresciani, M.; et al. GA2LEN skin test study II: Clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* **2009**, *64*, 1507–1515. [CrossRef] [PubMed]
- Dramburg, S.; Hilger, C.; Santos, A.F.; de Las Vecillas, L.; Aalberse, R.C.; Acevedo, N.; Aglas, L.; Altmann, F.; Arruda, K.L.; Asero, R.; et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2023**, *34*, e13854. [CrossRef] [PubMed]
- Rosada, T.; Bartuzi, M.; Ukleja-Sokołowska, N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023—część 1. *Alerg. Astma Immunol.* **2023**, *28*, 95–104.
- Rosada, T.; Bartuzi, M.; Ukleja-Sokołowska, N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023—Część 2. *Alerg. Astma Immunol.* **2023**, *28*, 105–114.
- Janssen-Weets, B.; Kerff, F.; Swiontek, K.; Kler, S.; Czolk, R.; Revets, D.; Kuehn, A.; Bindslev-Jensen, C.; Ollert, M.; Hilger, C. Mammalian derived lipocalin and secretoglobulin respiratory allergens strongly bind ligands with potentially immune modulating properties. *Front. Allergy* **2022**, *3*, 958711. [CrossRef] [PubMed]
- Uitti, J.; Nordman, H.; Halmepuro, L.; Savolainen, J. Respiratory symptoms, pulmonary function and allergy to fur animals among fur farmers and fur garment workers. *Scand. J. Work Environ. Health* **1997**, *1*, 428–434. [CrossRef] [PubMed]
- Krakowiak, A.; Palczynski, C.; Walusiak, J.; Witczak, T.; Ruta, U.; Dudek, W.; Szulc, B. Allergy to animal fur and feathers among zoo workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **2002**, *75*, 113–116.
- Konradsen, J.R.; Fujisawa, T.; Van Hage, M.; Hedlin, G.; Hilger, C.; Kleine-Tebbe, J.; Matsui, E.C.; Roberts, G.; Rönmark, E.; Platts-Mills, T.A. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *135*, 616–625. [CrossRef]
- Rondón, C.; Fernández, J.; López, S.; Campo, P.; Doña, I.; Torres, M.J.; Mayorga, C.; Blanca, M. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2009**, *124*, 1005–1011. [CrossRef] [PubMed]
- Rapiejko, P.; Emeryk, A. Lokalny alergiczny nieżyt nosa. *Alergoprofil* **2019**, *15*, 3–9. Available online: <https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil/article/view/919> (accessed on 13 December 2023). [CrossRef]

13. Hamizan, A.W.; Kimmer, J.; Alvarado, R.; Sewell, W.A.; Kalish, L.; Sacks, R.; Harvey, R.J. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: A systematic review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2017**, *7*, 868–877. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Abrams, E.M.; Szefer, S.J.; Becker, A.B. Time for Allergists to Consider the Role of Mouse Allergy in Non-Inner City Children with Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2019**, *7*, 1778–1782. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Krauze, A.G. Alergia na białko mleka krowiego—postacie kliniczne. *Alerg. Astma Immunol.* **2015**, *20*, 12–16.
16. Ukleja-Sokołowska, N.A.; Bartuzi, Z. Epidemiologia i naturalny przebieg alergii na białko mleka krowiego. *Alerg. Astma Immunol.* **2015**, *20*, 5–11.
17. Krogulska, A.; Popielarz, M. Znaczenie alergii na białko mleka krowiego w kolce niemowlęcej. *Pediatr. Pol.* **2017**, *92*, 164–172. [\[CrossRef\]](#)
18. Román-Carrasco, P.; Klug, C.; Hemmer, W.; Focke-Tejkl, M.; Raith, M.; Grosinger, L.; Stoll, P.; Quirce, S.; Sanchez-Jareño, M.; Martínez-Blanco, M. Bos d 13, A Novel Heat-Stable Beef Allergen. *Mol. Nutr. Food Res.* **2023**, *12*, e2200601, Epub ahead of print. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Cunha, I.M.; Pinto, A.R.; Bartolomé, B.; Falcão, H. Food Allergy to Sheep's Milk Proteins with Cow's Milk Tolerance in an Adult Patient. *Acta Médica Port.* **2023**, *36*, 68–69. [\[CrossRef\]](#)
20. Martini, M.; Swiontek, K.; Antonicelli, L.; Garritani, M.S.; Bilò, M.B.; Mistrello, G.; Amato, S.; Revets, D.; Ollert, M.; Morisset, M.; et al. Lysozyme, a new allergen in donkey's milk. *Clin. Exp. Allergy* **2018**, *48*, 1521–1523. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Torres, J.A.; Pastor-Vargas, C.; de las Heras, M.; Vivanco, F.; Cuesta, J.; Sastre, J. An odorant-binding protein as a new allergen from Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2012**, *157*, 109–112. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Torres, J.A.; de Las Heras, M.; Maroto, A.S.; Vivanco, F.; Sastre, J.; Pastor-Vargas, C. Molecular and immunological characterization of the first allergenic lipocalin in hamster: The major allergen from Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 23382–23388. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
23. Stave, G.M. Animal bite anaphylaxis, rarely diagnosed but underappreciated. *Allergol. Select.* **2023**, *7*, 149. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Elst, J.; van der Poorten, M.L.; Van Gasse, A.L.; De Puyseleir, L.; Hagendorens, M.M.; Faber, M.A.; Van Houdt, M.; Passante, E.; Bahri, R.; Walschot, M.; et al. Mast cell activation tests by flow cytometry: A new diagnostic asset? *Clin. Exp. Allergy* **2021**, *51*, 1482–1500. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Santos, A.F.; Alpan, O.; Hoffmann, H.J. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy* **2021**, *76*, 2420–2432. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Rosada, T.; Lis, K.; Bartuzi, Z.; Grześk-Kaczyńska, M.; Ukleja-Sokołowska, N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 3239. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
27. Hellings, P.W.; Fokkens, W.J.; Bachert, C.; Akdis, C.A.; Bieber, T.; Agache, I.; Bernal-Sprekelsen, M.; Canonica, G.W.; Gevaert, P.; Joos, G.; et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis—a EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* **2017**, *72*, 1297–1305. [\[CrossRef\]](#)
28. Canonica, G.W.; Bachert, C.; Hellings, P.; Ryan, D.; Valovirta, E.; Wickman, M.; De Beaumont, O.; Bousquet, J. Allergen immunotherapy (AIT): A prototype of precision medicine. *World Allergy Organ. J.* **2015**, *8*, 31. [\[CrossRef\]](#)
29. Hellings, P.W.; Scadding, G.; Bachert, C.; Bjerrmer, L.; Canonica, G.W.; Cardell, L.O.; Carney, A.S.; Constantinidis, J.; Deneyer, L.; Diamant, Z.; et al. EUFOREA treatment algorithm for allergic rhinitis. *Rhinology* **2020**, *58*, 618–622. [\[CrossRef\]](#)
30. Dávila, I.; Domínguez-Ortega, J.; Navarro-Pulido, A.; Alonso, A.; Antolín-Amerigo, D.; González-Mancebo, E.; Martín-García, C.; Núñez-Acevedo, B.; Prior, N.; Reche, M.; et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy* **2018**, *73*, 1206–1222. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Urisu, A.; Ebisawa, M.; Ito, K.; Aihara, Y.; Ito, S.; Mayumi, M.; Kohno, Y.; Kondo, N.; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for food allergy 2014. *Allergol. Int.* **2014**, *63*, 399–419. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Meyer, R.; Venter, C.; Bognanni, A.; Szajewska, H.; Shamir, R.; Nowak-Węgrzyn, A.; Fiocchi, A.; Vandenplas, Y.; Group, W.D. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update—VII—Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ. J.* **2023**, *16*, 100785. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Vlieg-Boerstra, B.J.; Koffeman, E.C.; Verhoeven, D.H. Prevention of food allergy: Shift from elimination to exposure of highly allergenic food. *Ned. Tijdschr. Voor Geneesk.* **2023**, *167*, D7182.
34. Parlak, Z.; Gürel, D.İ.; Soyer, Ö.U.; Şekerel, B.E.; Şahiner, Ü.M. Nutritional risks in children with food allergy. *Türk. J. Med. Sci.* **2023**, *53*, 845–858. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Frew, A.J. Allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *125*, S306–S313. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Kristiansen, M.; Dhami, S.; Netuveli, G.; Halken, S.; Muraro, A.; Roberts, G.; Larenas-Linnemann, D.; Calderón, M.A.; Penagos, M.; Du Toit, G.; et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2017**, *28*, 18–29. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Durham, S.R.; Shamji, M.H. Allergen immunotherapy: Past, present and future. *Nat. Rev. Immunol.* **2023**, *23*, 317–328. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Larsen, J.N.; Broge, L.; Jacobi, H. Allergy immunotherapy: The future of allergy treatment. *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 26–37. [\[CrossRef\]](#)

39. Jutel, M.; Agache, I.; Bonini, S.; Burks, A.W.; Calderon, M.; Canonica, W.; Cox, L.; Demoly, P.; Frew, A.J.; O'Hehir, R.; et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *136*, 556–568. [CrossRef]
40. Halken, S.; Larenas-Linnemann, D.; Roberts, G.; Calderón, M.A.; Angier, E.; Pfaar, O.; Ryan, D.; Agache, I.; Ansotegui, I.J.; Arasi, S.; et al. EAAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2017**, *28*, 728–745. [CrossRef]
41. Weinstein, M.E.; Wolff, A.H.; Bielory, L. Efficacy and tolerability of second- and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: A meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2010**, *104*, 518–522. [CrossRef] [PubMed]
42. Available online: <https://www.mp.pl/podrecznik/alerlogia/chapter/B77> (accessed on 16 December 2023).
43. Muraro, A.; Lemanske, R.F., Jr.; Hellings, P.W.; Akdis, C.A.; Bieber, T.; Casale, T.B.; Jutel, M.; Ong, P.Y.; Poulsen, L.K.; Schmid-Grendelmeier, P.; et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, *137*, 1347–1358.
44. Wallace, R.B. Public health and preventive medicine: Trends and guideposts. *Public Health Prev. Med.* **2008**, *16*, 1.
45. Woolf, S.H.; Jonas, S.; Kaplan-Liss, E. (Eds.) *Health Promotion and Disease Prevention in Clinical Practice*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2008.
46. Kopp, M.V.; Muche-Borowski, C.; Abou-Dakn, M.; Ahrens, B.; Beyer, K.; Blümchen, K.; Bubel, P.; Chaker, A.; Cremer, M.; Ensenaue, R.; et al. S3 guideline allergy prevention. *Allergol. Sel.* **2022**, *6*, 61. [CrossRef] [PubMed]
47. Muche-Borowski, C.; Kopp, M.; Reese, I.; Sitter, H.; Werfel, T.; Schäfer, T. Allergy prevention. *JDDG J. Der Dtsch. Dermatol. Ges.* **2010**, *8*, 718–724. [CrossRef] [PubMed]
48. Schäfer, T.; Bauer, C.P.; Beyer, K.; Bufer, A.; Friedrichs, F.; Gieler, U.; Gronke, G.; Hamelmann, E.; Hellermann, M.; Kleinheinz, A.; et al. S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Allergo J. Int.* **2014**, *23*, 186–199. [CrossRef] [PubMed]
49. Gordon, S.; Newman Taylor, A.J. Animal, insect and shellfish allergy. In *Asthma in the Workplace*, 2nd ed.; Bernstein, I.L., Chan-Yeung, M., Malo, J., Bernstein, D.L., Eds.; Marcel Dekker: New York, NY, USA, 1999; pp. 399–424.
50. Renström, A.; Karlsson, A.-S.; Malmberg, P.; Larsson, P.H.; van Hage-Hamsten, M. Working with male rodents may increase risk for laboratory animal allergy. *Allergy* **2001**, *56*, 964–970. [CrossRef]
51. Stave, G.M.; Darcey, D.J. Prevention of laboratory animal allergy in the United States: A national survey. *J. Occup. Environ. Med.* **2012**, *54*, 558–563. [CrossRef]
52. Gordon, S.; Preece, R. Prevention of laboratory animal allergy. *Occup. Med.* **2003**, *53*, 371–377. [CrossRef]
53. Collin, S.M.; Granell, R.; Westgarth, C.; Murray, J.; Paul, E.S.; Sterne, J.A.; Henderson, A.J. Associations of pet ownership with wheezing and lung function in childhood: Findings from a UK Birth Cohort. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0127756. [CrossRef]
54. Collin, S.M.; Granell, R.; Westgarth, C.; Murray, J.; Paul, E.; Sterne, J.A.; John Henderson, A. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: Findings from a UK birth cohort. *Clin. Exp. Allergy* **2015**, *45*, 200–210. [CrossRef] [PubMed]
55. Hesselmar, B.; Hicke-Roberts, A.; Lundell, A.C.; Adlerberth, I.; Rudin, A.; Saalman, R.; Wennergren, G.; Wold, A.E. Petkeeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0208472. [CrossRef] [PubMed]
56. Al-Tamprouri, C.; Malin, B.; Bill, H.; Lennart, B.; Anna, S. Cat and dog ownership during/after the first year of life and risk for sensitization and reported allergy symptoms at age 13. *Immun. Inflam. Dis.* **2019**, *7*, 250–257. [CrossRef] [PubMed]
57. Almqvist, C.; Egmar, A.C.; van Hage-Hamsten, M.; Berglund, N.; Pershagen, G.; Nordvall, S.L.; Svartengren, M.; Hedlin, G.; Wickman, M. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003**, *111*, 800–806. [CrossRef] [PubMed]
58. Morris, D.O. Human allergy to environmental pet danders: A public health perspective. *Vet. Dermatol.* **2010**, *21*, 441–449. [CrossRef] [PubMed]
59. Lau, S.; Illi, S.; Sommerfeld, C.; Niggemann, B.; Bergmann, R.; von Mutius, E.; Wahn, U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: A cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* **2000**, *356*, 1392–1397. [CrossRef] [PubMed]
60. Sparkes, A.H. Human allergy to cats: A review of the impact on cat ownership and relinquishment. *J. Feline Med. Surg.* **2022**, *24*, 43–52. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
61. Sparkes, A.H. Human allergy to cats: A review for veterinarians on prevalence, causes, symptoms and control. *J. Feline Med. Surg.* **2022**, *24*, 31–42. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
62. Jedrys-Klucjasz, U. *Astma w Pytaniach i Odpowiedziach i Poradnik*; Help-Med: Kraków, Poland, 2022.
63. Heederik, D.; Henneberger, P.K.; Redlich, C.A. Primary prevention: Exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *Eur. Respir. Rev.* **2012**, *21*, 112–124. [CrossRef]
64. Bergmann, K.C.; Kugler, S.; Zuberbier, T.; Becker, S. Face masks suitable for preventing COVID-19 and pollen allergy. A study in the exposure chamber. *Allergo J. Int.* **2021**, *30*, 176–182. [CrossRef]

65. Mengi, E.; Kara, C.O.; Alptürk, U.; Topuz, B. The effect of face mask usage on the allergic rhinitis symptoms in patients with pollen allergy during the covid-19 pandemic. *Am. J. Otolaryngol.* **2022**, *43*, 103206. [CrossRef] [PubMed]
66. Janssens, M.; Eshuis, J.; Peeters, S.; Lataster, J.; Reijnders, J.; Enders-Slegers, M.J.; Jacobs, N. The pet-effect in daily life: An experience sampling study on emotional wellbeing in pet owners. *Anthrozoös* **2020**, *33*, 579–588. [CrossRef]
67. Martens, P.; Enders-Slegers, M.J.; Walker, J.K. The emotional lives of companion animals: Attachment and subjective claims by owners of cats and dogs. *Anthrozoös* **2016**, *29*, 73–88. [CrossRef]
68. Rault, J.L.; Waiblinger, S.; Boivin, X.; Hemsworth, P. The power of a positive human–animal relationship for animal welfare. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 590867. [CrossRef] [PubMed]
69. Montoro, J.; Mullol, J.; Jáuregui, I.; Dávila, I.; Ferrer, M.; Bartra, J.; Del Cuvillo, A.; Sastre, J.; Valero, A. Stress and allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2009**, *19* (Suppl. 1), 40–47. [PubMed]
70. Martínez-Gómez, J.M.; Johansen, P.; Erdmann, I.; Senti, G.; Cramer, R.; Kündig, T.M. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2009**, *150*, 59–65. [CrossRef] [PubMed]
71. Johansen, P.; von Moos, S.; Mohanan, D.; Kündig, T.M.; Senti, G. New routes for allergen immunotherapy. *Hum. Vaccines Immunother.* **2012**, *8*, 1525–1533. [CrossRef] [PubMed]
72. Valovirta, E.; Korhonen, K.; Kuitunen, M.; Kukkonen-Harjula, K.; Lammintausta, K.; Pallasaho, P.; Ralli, P.; Savolainen, J.; Toskala, E.; Virtanen, T. Siedätyshoito: Käypä hoito-suosituksen päivitystiivistelmä. *Duodecim* **2012**, *128*, 108–109.
73. Virtanen, T. Immunotherapy for pet allergies. *Hum. Vaccines Immunother.* **2018**, *14*, 807–814. [CrossRef]
74. Chu, H.; Park, K.H.; Kim, S.M.; Lee, J.H.; Park, J.W.; Lee, K.H.; Park, C.O. Allergen-specific immunotherapy for patients with atopic dermatitis sensitized to animal dander. *Immun. Inflamm. Dis.* **2020**, *8*, 165–169. [CrossRef]
75. Senti, G.; Cramer, R.; Kuster, D.; Johansen, P.; Martínez-Gómez, J.M.; Graf, N.; Steiner, M.; Hothorn, L.A.; Grönlund, H.; Tivig, C.; et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *129*, 1290–1296. [CrossRef]
76. Smith, D.M.; Coop, C.A. Dog allergen immunotherapy: Past, present, and future. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2016**, *116*, 188–193. [CrossRef] [PubMed]
77. Available online: <https://www.eurallergyimm.com/wp-content/uploads/2023/06/letter-editorbrcat-specific-immunotherapy-impact-quality-life-5365allaspl.pdf> (accessed on 2 February 2024).
78. Available online: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/public-pl-report/get-xml> (accessed on 2 February 2024).
79. Kruszewski, J. Standardy w alergologii. In *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*; Termedia sp. z o.o.: Poznań, Poland, 2003; p. 84.
80. Available online: <https://hub.eaaci.org/resources/guidelines/> (accessed on 2 February 2024).
81. Lieberman, P.; Anderson, J.A. (Eds.) *Allergic Diseases: Diagnosis and Treatment*; Springer Science & Business Media: New York, NY, USA, 2007.
82. Frew, A.J.; Kay, A.B. Principles and practice of diagnosis and treatment of allergic disease. *Allergy Allerg. Dis.* **2008**, 1321–1334.
83. Church, M.K.; Church, D.S. Pharmacology of antihistamines. *Indian J. Dermatol.* **2013**, *58*, 219. [CrossRef]
84. Mintzer, J.; Burns, A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J. R. Soc. Med.* **2000**, *93*, 457–462. [CrossRef] [PubMed]
85. Simons, F.E. Advances in H1-antihistamines. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 2203–2217. [CrossRef]
86. Suárez-Castañón, C.; Modroño-Riano, G.; Solís-Sánchez, G. Use of anti-allergic drugs in children. *Allergol. Immunopathol.* **2017**, *45*, 506–507. [CrossRef] [PubMed]
87. Gautam, M.; Bhattar, P. Updosing of Nonsedating Antihistamines in Recalcitrant Chronic Urticaria. *Urticaria* **2016**, *30*, 91.
88. Ridolo, E.; Montagni, M.; Bonzano, L.; Incorvaia, C.; Canonica, G.W. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. *Clin. Mol. Allergy* **2015**, *13*, 1–6. [CrossRef]
89. Randall, K.L.; Hawkins, C.A. Antihistamines and allergy. *Aust. Prescr.* **2018**, *41*, 41–45. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
90. Leonardi, A.; Silva, D.; Perez Formigo, D.; Bozkurt, B.; Sharma, V.; Allegri, P.; Rondon, C.; Calder, V.; Ryan, D.; Kowalski, M.L.; et al. Management of ocular allergy. *Allergy* **2019**, *74*, 1611–1630. [CrossRef]
91. Kaliner, M.A.; Berger, W.E.; Ratner, P.H.; Siegel, C.J. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2011**, *106*, S6–S11. [CrossRef]
92. Hilger, C.; Janssen-Weets, B.; Swiontek, K. Hypoallergenic animals: A promise of hope for allergic patients? *Allergol. Sel.* **2024**, *8*, 64–69. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
93. Thoms, F.; Jennings, G.T.; Maudrich, M.; Vogel, M.; Haas, S.; Zeltins, A.; Hofmann-Lehmann, R.; Riond, B.; Grossmann, J.; Hunziker, P.; et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, *144*, 193–203. [CrossRef] [PubMed]
94. Shamji, M.H.; Singh, I.; Layhadi, J.A.; Ito, C.; Karamani, A.; Kouser, L.; Sharif, H.; Tang, J.; Handijiev, S.; Parkin, R.V.; et al. Passive prophylactic administration with a single dose of Anti-Fel d 1 monoclonal antibodies REGN1908–1909 in cat allergen-induced allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2021**, *204*, 23–33. [CrossRef]
95. Satyraj, E.; Sun, P. Fel d1 blocking antibodies against the major cat allergen Fel d1. In *Allergy*; WILEY: Hoboken, NJ, USA, 2019; Volume 74, p. 324.

96. Satyaraj, E.; Wedner, H.J.; Bousquet, J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Feline asthma, the major cat allergen. *Allergy* **2019**, *74*, 5–17. [CrossRef]
97. Available online: <https://www.purina.com/pro-plan/cats/liveclear-cat-allergen-reducing-food> (accessed on 2 February 2024).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

2 CELE I METODOLOGIA BADANIA

2.1 Cele badania:

- 1) Określenie częstości uczulenia na alergen zwierząt futerkowych w badanej populacji.
- 2) Określenie zależności pomiędzy cechami demograficznymi badanej populacji, a uczuleniem na zwierzęta futerkowe.
- 3) Określenie dominujących komponent alergenowych w przypadku uczulenia na poszczególne zwierzęta futerkowe.
- 4) Określenie znaczenia reakcji krzyżowych w zakresie uczulenia na zwierzęta futerkowe.
- 5) Porównanie przydatności testów multiparametrowych ImmunoCAP ISAC/Allergy Xplorer – ALEX w diagnostyce alergii na zwierzęta futerkowe.
- 6) Usystematyzowanie pojęcia monosensytyzacji i określenie częstości jej występowania w aspekcie uczulenia na najpopularniejsze zwierzęta futerkowe.
- 7) Określenie ograniczeń w zastosowaniu testów multiparametrycznych w diagnostyce uczuleń na alergen zwierząt.

2.2 Metodologia badania

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizie poddano 1553 pacjentów, u których w latach 2012 – 2023, na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego lub innych badań pomocniczych, podejrzewano występowanie nadwrażliwości na różne alergeny, zarówno wziewne jak i pokarmowe, i z tego powodu zakwalifikowano ich do diagnostyki molekularnej opartej o testy multiparametryczne. Przeanalizowano podstawowe dane demograficzne badanej populacji w odniesieniu do wyników badań szczegółowej diagnostyki alergologicznej. Badania immunologiczne wykonano przy pomocy dwóch, bardzo czułych metod immunofluorescencyjnych: ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific) oraz Allergy Xplorer – ALEX¹/ALEX². W czasie, w którym wykonywano badania, producenci obu testów dokonali modyfikacji w zakresie składu alergenowego, co uwzględniono w analizie statystycznej uzyskanych wyników.

Jako podwyższony/dodatni uznano stężenie asIgE $\geq 0,3$ ISU-E w ImmunoCAP ISAC i stężenie asIgE $\geq 0,3$ kU/l w Allergy Xplorer – ALEX, zgodnie z powszechną praktyką w badaniach naukowych oraz zgodnie z zaleceniami producentów testów. Na podstawie wskazań producentów testów przyjęto zaszeregowanie wyników do poszczególnych grup, w zależności od wysokości stężenia asIgE, jak to przedstawiono w Tab. 1

Tabela 1 Charakterystyka grupy w zależności od stężenia asIgE w ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer - ALEX.

ImmunoCAP ISAC		Allergy Xplorer - ALEX ¹ /ALEX ²	
Wartości asIgE [ISU-E]	Charakterystyka grupy/poziomy	Wartości asIgE [kU/l]	Charakterystyka grupy/poziomy
0,3-0,9	Niskie	0,3-1	Niskie
1-14,9	średnie/wysokie	1-5	Średnie
≥ 15	bardzo wysokie	5-15	Wysokie
		≥ 15	bardzo wysokie

Na potrzeby niniejszej pracy przyjęto, że każdorazowo, gdy jest mowa o stężeniu asIgE, to do analizy wykorzystano bezwzględne wartości stężenia asIgE przypisane do konkretnego alergenów, natomiast w przypadku, gdy jest mowa o poziomach, to do analizy wykorzystuje się poszczególne zakresy porządkujące wyniki jako niskie – średnie/wysokie – bardzo wysokie (w odniesieniu do ImmunoCAP ISAC) lub niskie – średnie – wysokie – bardzo wysokie (w odniesieniu do Allergy Xplorer - ALEX) zgodnie z charakterystyką poszczególnych zakresów proponowaną przez producentów testów. Koniecznym jest podkreślenie, że test ImmunoCAP ISAC jest testem półilościowym, a otrzymywane wyniki bezwzględne podawane są w jednostkach stworzonych dla potrzeb testu, tj. ISU-E, a producent zaleca posługiwanie się proponowanymi poziomami.

Z uwagi na temat badania spośród wszystkich otrzymanych wyników badań (grupa przystępujących do badania) wyselekcjonowano i poddano dalszej analizie statystycznej wyłącznie te, które posiadały dodatni wynik, tj. asIgE $\geq 0,3$ kU/l lub $\geq 0,3$ ISU-E, przynajmniej dla jednego alergenów zwierzęcego (grupa zakwalifikowanych do badania), tj. w ImmunoCAP ISAC: Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Equ c 1, Fel d 1, Fel d 4, Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3, Fel d 2, a w teście Allergy Xplorer – ALEX: Can f_Fd1, Can f_male urine, Can f, Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 6, Cav p, Cav p 1, Cri c, Fel d, Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7,

Mus m 1, Ory c_epithelia, Ory c 1, Ory c 2, Ory c 3, Phod s 1, Rat n, Bos d 2, Cap h_epithelia, Equ c_epithelia, Equ c 1, Equ c 3, Equ c 4, Ovi a_epithelia, Sus d_epithelia.

Wszystkie badania zostały przeprowadzone w Pracowni Immunologiczno-Alergologicznej, działającej przy Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego Nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy. Metodologia prowadzonych oznaczeń immunologicznych była zgodna z instrukcją producenta, wykonywana przez doświadczonego diagnostę laboratoryjnego, zgodnie ze standardami właściwymi dla określonej procedury.

Na przeprowadzenie badania naukowego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (nr KB 297/2023 z dnia 11.07.2023r.).

2.3 Analiza statystyczna

Wszystkie wyniki przed poddaniem ich analizie statystycznej zostały zanonimizowane w taki sposób, by niemożliwe było zidentyfikowanie osoby, od której one pochodzą, celem zachowania pełnej tajemnicy lekarskiej, zgodnie z obowiązującymi obecnie przepisami prawa i przyjętymi normami etycznymi.

Analiza opisowa otrzymanych wyników została przeprowadzona za pomocą tabel, w których przedstawiono liczebność i procent. Obliczono również średnią wraz z odchyleniem standardowym. Graficzną interpretację tych danych zawarto w postaci wykresów słupkowych pionowych oraz wykresów ramka-wąsy. Współzależność pomiędzy dwiema zmiennymi, obliczono za pomocą współczynnika korelacji R Spearmana.

Zastosowano również, nieparametryczny Test U Manna-Whitneya, do oceny różnic jednej cechy pomiędzy dwoma populacjami (grupami).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sum. rang a	Sum. rang b	U	Z	poziom p	Z poprawione	poziom p	N ważn. a	N ważn. b	2*1str. dokł. p

Ponumerowane pola w arkuszu wyników oznaczają odpowiednio:

- [1] sumę rang dla grupy „a”
- [2] sumę rang dla grupy „b”
- [3] wartość testu Manna i Whitney’a stosowanego dla małych liczebności (<20)
- [4] wartość testu Manna i Whitney’a, gdy liczebność obu grup wynosi >20
- [5] poziom istotności wyliczony dla wyniku testu [4]
- [6] wartość testu skorygowanego, stosowanego ze względu na rangi wiązane, dla liczebności obu grup >20
- [7] poziom istotności wyliczony dla wyniku testu [6]
- [8] liczebność grupy „a”
- [9] liczebność grupy „b”
- [10] dla prób o małej liczebności obliczana jest wartość $2 \cdot p$, gdzie p równe 1 minus odpowiednia wartość dystrybuanty rozkładu statystyki U

Przyjęto hipotezę zerową (H_0), że nie ma różnicy w badanych grupach. Przyjęto również poziom istotności $p \leq 0,05$ jako poziom istotny statystycznie, dlatego wszystkie wartości P poniżej 0,05 interpretowano jako wskazujące na obecność istotnych korelacji.

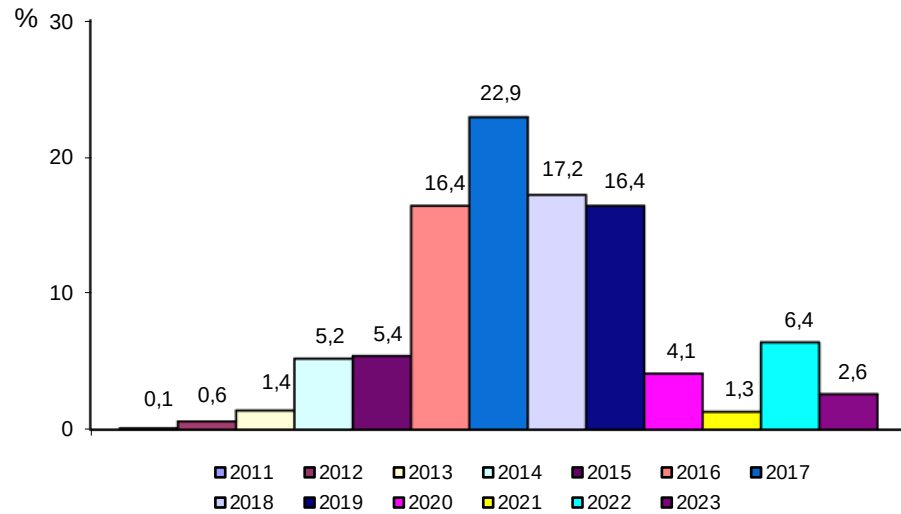
Wszystkie obliczenia i ryciny wykonano arkuszem kalkulacyjnym Microsoft Excel i Statistica 10.0.

3 WYNIKI

3.1 ImmunoCAP ISAC

3.1.1 Charakterystyka grupy badanej

3.1.1.1 Badana populacja (BP)



Rycina 1 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w badanej populacji

Badania testem ImmunoCAP ISAC przeprowadzono w latach 2011 do 2023. Badaniu poddano łącznie 1133 osoby. Najwięcej badanych było w roku 2017 – 259 osób (22,9%), w 2018 roku – 195 osób (17,2%) oraz w 2016 i 2019 roku – po 186 osób (po 16,4%). Najmniej w 2013 roku – 16 osób (1,4%), 2021 roku – 15 osób (1,3%), w 2012 roku – 7 osób (0,6%) oraz w 2011 roku – 1 osoba (0,1%).

Tabela 2 Płeć w badanej populacji

PŁEĆ	LICZBA	%
Kobieta	604	53,3
Mężczyzna	529	46,7
Razem	1133	100,0

Ponad połowę przystępujących do badania stanowiły kobiety – 604 osoby (53,3%).

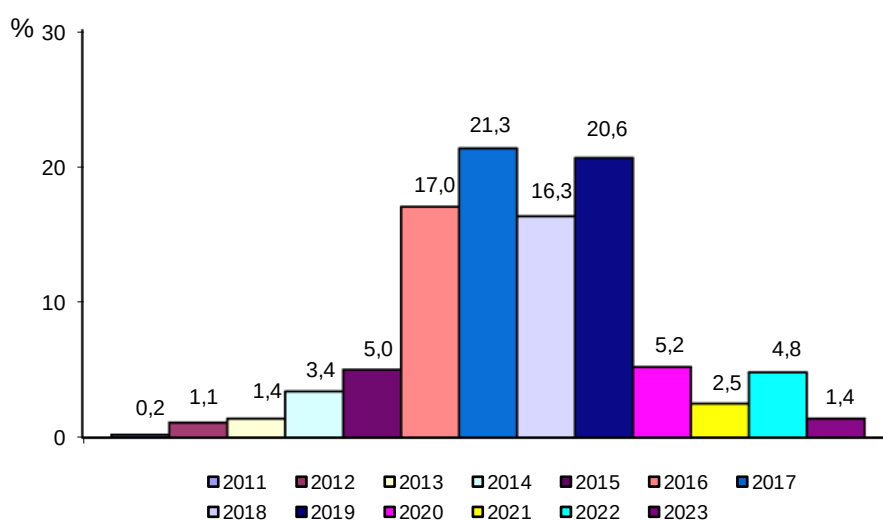
Tabela 3 Średni wiek w grupach płci badanej populacji

PŁEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN	MAKS	Q25	MEDIANA	Q75
Kobieta	604	34,0	19,024	32,49	35,53	1,0	101,0	16,5	35,0	47,0
mężczyzna	529	27,9	18,340	26,34	29,47	2,0	79,0	11,0	24,0	42,0
Razem	1133	31,2	18,946	30,05	32,26	1,0	101,0	13,0	30,0	44,0

Średnia wieku badanej populacji wyniosła 31,2 lat. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 60% wartości średniej, co świadczy o dużym zróżnicowaniu wiekowym. Średnio starszymi były kobiety, ze średnią – 34,0 lata, przy średniej wieku mężczyzn – 27,9 lat. Wiek minimalny zbliżony, niższy w grupie kobiet – 1 rok, maksymalny zróżnicowany, wyższy w grupie kobiet – 101 lat.

3.1.1.2 Grupa uczulonych na min. jeden alergen zwierząt (UZ)

Wszystkie uzyskane wyniki poddano wstępnemu przesiewowi, pozostawiając do dalszej analizy jedynie te, które posiadały dodatni wynik, tj. $aslge \geq 0,3$ ISU-E, przynajmniej dla jednej molekuly alergenu zwierzęcego (UZ), tj. Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Equ c 1, Fel d 1, Fel d 4, Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3, Fel d 2.



Rycina 2 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

Dalszej analizie poddano wyniki 442 osób, czyli 39% całej badanej populacji. Najwięcej badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt było w roku 2017 – 94 osoby (21,3%) – 36,3% ogółu badanych w danym roku, w 2019 roku – 91 osób (20,6%/ 48,9% ogółu), w 2016 roku – 75 osób (17,0%/ 40,3% ogółu) oraz w 2018 roku – 72 osoby (16,3%/ 36,9% ogółu). Najmniej w 2013 roku – 6 osób (1,4%/ 37,5% ogółu), w 2023 roku – 6 osób (1,4%/ 20,7% ogółu), w 2012 roku – 5 osób (1,1%/ 71,4% ogółu) oraz w 2011 roku – 1 osoba (0,2%/ 100% ogółu).

Tabela 4 Płeć badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

PŁEĆ	LICZBA	%
Kobieta	215	48,6
Mężczyzna	227	51,4
Razem	442	100,0

Z całej badanej populacji, do grupy uczulonych na min. jeden alergen zwierząt włączono 36% kobiet przystępujących pierwotnie do badania i 43% mężczyzn. Ponad połowę i zarazem licznieszą grupę wśród UZ stanowili mężczyźni – 227 osób (51,4%).

Tabela 5 Średni wiek w grupach płci uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

PŁEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN	MAKS	Q25	MEDIANA	Q75
Kobieta	215	29,0	16,309	26,80	31,19	2,0	72,0	15,0	28,0	41,0
Mężczyzna	227	23,4	15,446	21,38	25,42	2,0	77,0	11,0	19,0	33,0
Razem	442	26,1	16,099	24,61	27,62	2,0	77,0	12,0	22,0	37,0

Średnia wieku badanych w grupie UZ, tj. posiadających asIgE $\geq 0,3$ ISU-E dla minimum jednej molekuly alergenu zwierzęcego, wyniosła – 26,1 lat. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 61% wartości średniej, co świadczy o dużym zróżnicowaniu wiekowym. Średnio starszymi były kobiety, ze średnią – 29,0 lat, przy średniej wieku mężczyzn – 23,4 lat. Wiek minimalny identyczny – 2 lata, maksymalny zróżnicowany, wyższy w grupie mężczyzn – 77 lat.

3.1.1.3 Grupy wiekowe badanych

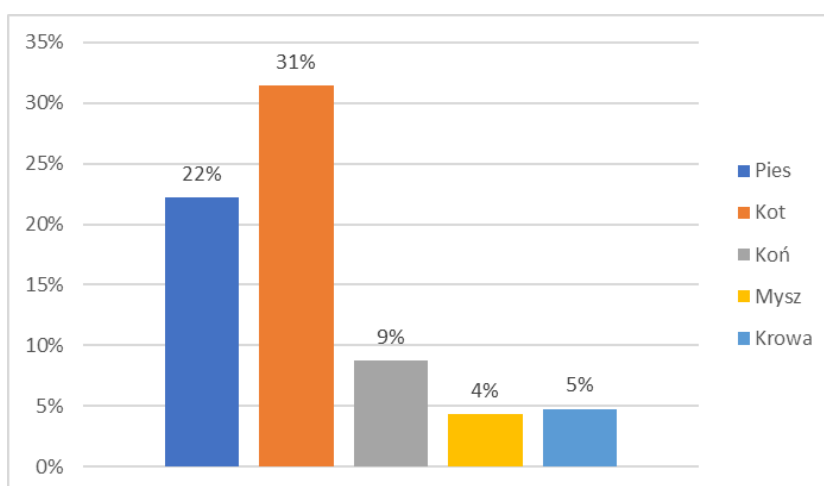
Tabela 6 Grupy wiekowe badanych

WIEK	LICZBA	%
do 12 lat	111	25,1
13-19 lat	112	25,3
23-37 lat	109	24,7
powyżej 37 lat	110	24,9
Razem	442	100,0

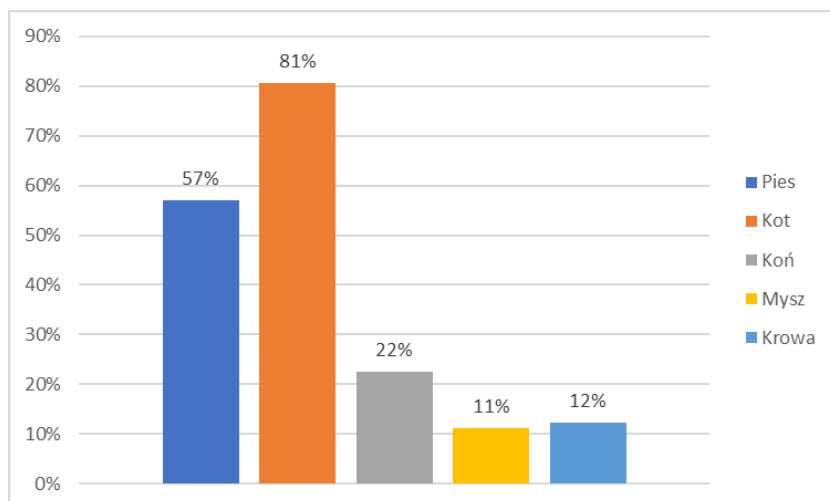
Badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt podzielono na cztery grupy wiekowe biorąc pod uwagę kwartyle i medianę. Najliczniejszą grupę stanowili badani w wieku 13-19 lat – 112 osób (25,3%) oraz do 12 lat – 111 osób (25,1%), najmniej liczną w wieku 23-37 lat – 109 osób (24,7%).

3.1.2 Otrzymane wyniki

3.1.2.1 Ogólna analiza profilu uczuleniowego badanych



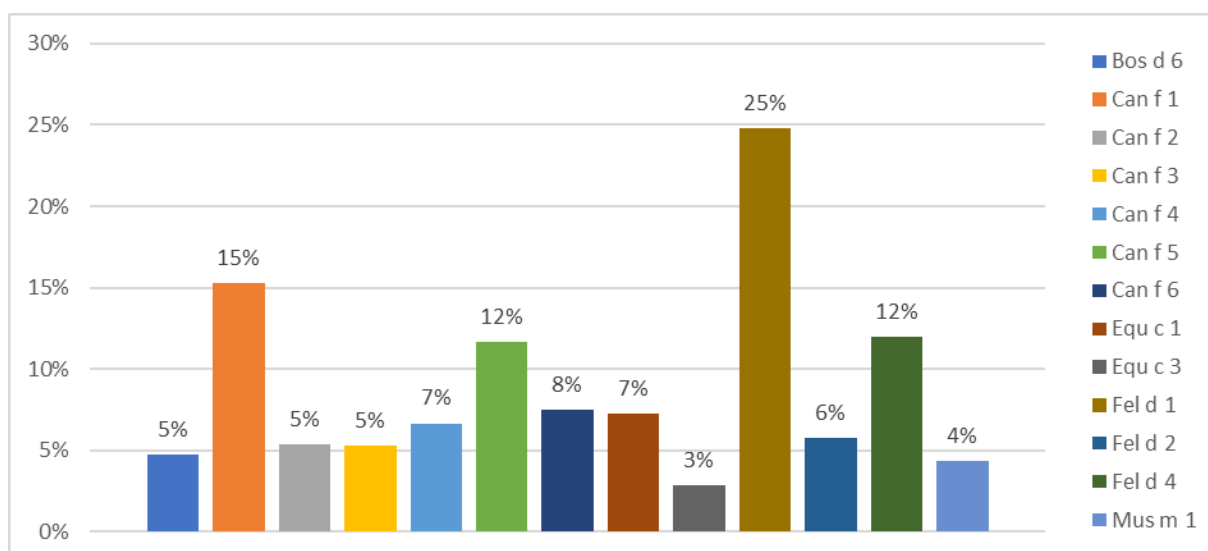
Rycina 3 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w badanej populacji



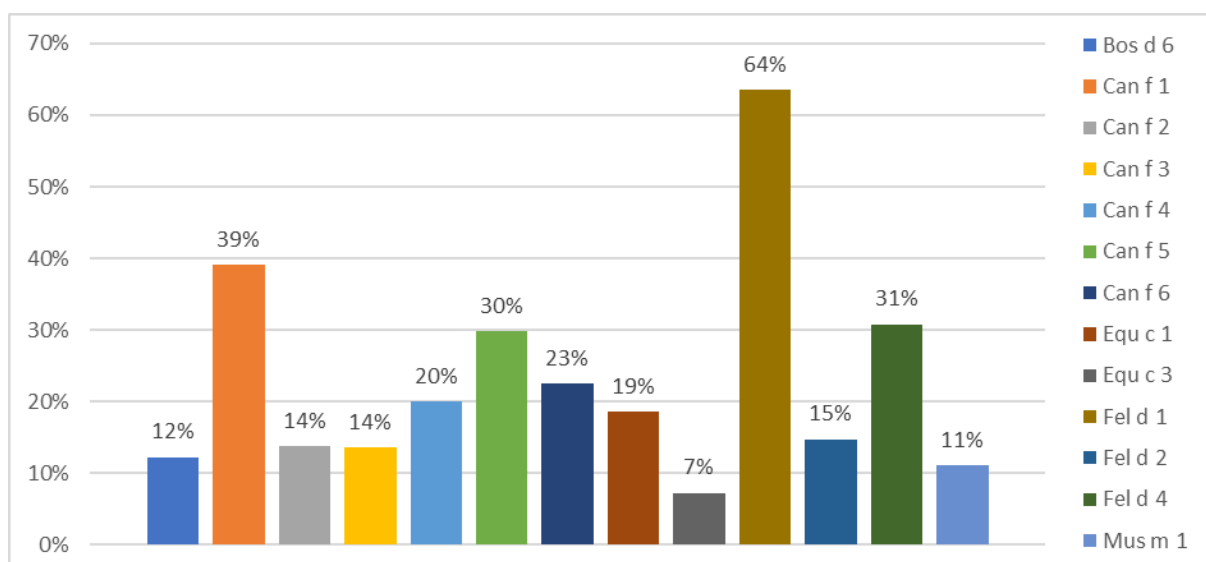
Rycina 4 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

W ImmunoCAP ISAC stwierdzono uczulenie na kota u 31% badanej populacji (1133 osoby), co stanowiło 81% osób posiadających asIgE $\geq 0,3$ ISU-E dla min. jednej komponenty alergenu zwierzęcego (UZ), na psa u 22% (co stanowiło 57% UZ), na konia u 9% (co stanowiło 22% UZ), na krowę u 5% (co stanowiło 12% UZ), a na mysz u 4% badanych (co stanowiło 11% UZ).

3.1.2.2 Analiza profilu uczuleniowego badanych z uwzględnieniem komponent alergenowych



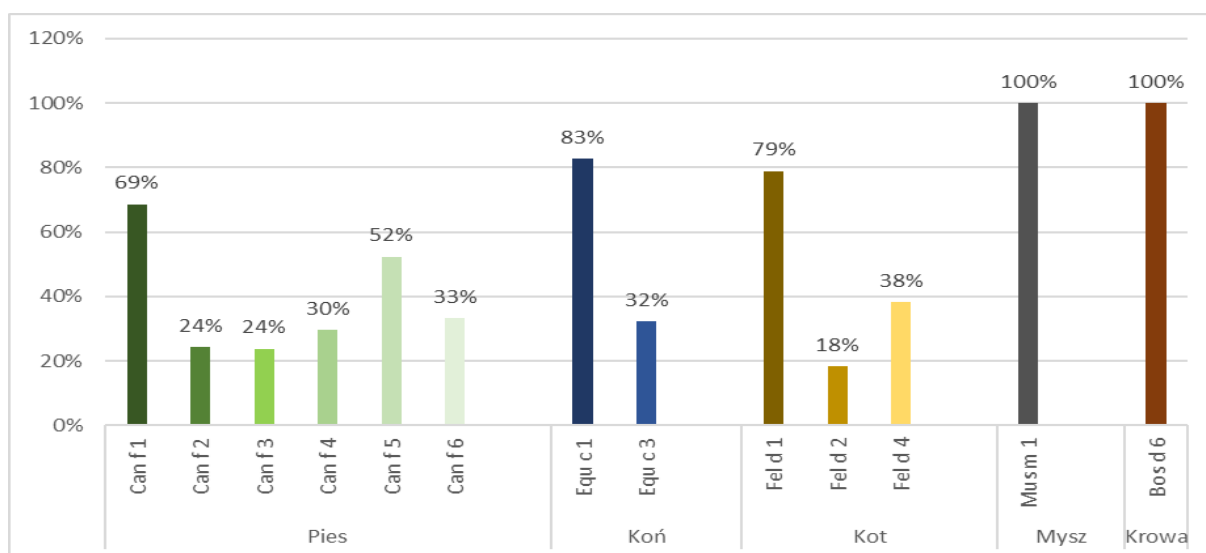
Rycina 5 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty alergeny w badanej populacji



Rycina 6 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty wśród osób uczulonych na min. jedno zwierzę.

W analizowanych danych najczęściej przypadków obecności asIgE stwierdzono dla Fel d 1 - 25% badanej populacji (64% UZ), Can f 1 - 15% (39% UZ) oraz dla Fel d 4 - 12% (31% UZ); najmniej dla Bos d 6 - 5% (12% UZ), Mus m 1 - 4% (11% UZ) oraz dla Fel d 4 - 3% (7% UZ).

3.1.2.3 Odsetek uczuleń na komponenty alergenyw poszczególnych zwierząt



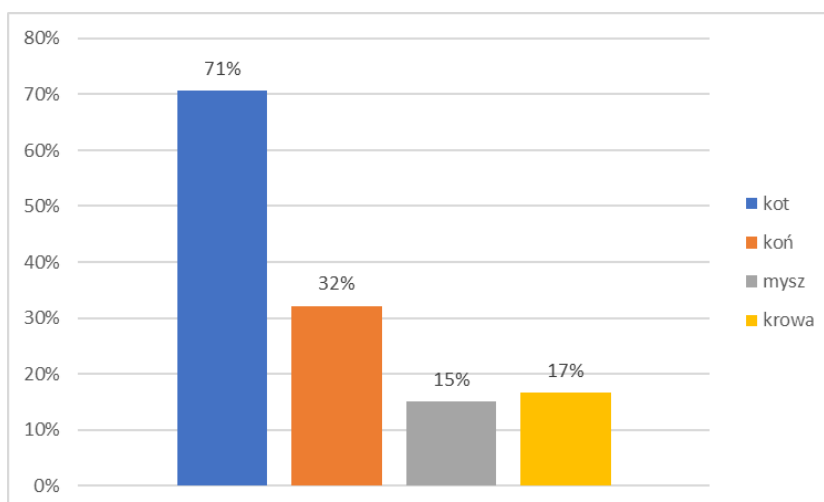
Rycina 7 Odsetek uczuleń na komponenty alergenyw poszczególnych zwierząt

W przypadku uczulenia na psa najczęściej stwierdzano asIgE dla Can f 1 (69% uczulonych na psa), a najrzadziej dla Can f 2 i Can f 3 (po 24%). W przypadku uczulenia na konia częściej występowały asIgE dla Equ c 1 (83%) w porównaniu do Equ c 3 (32%). Wśród uczulonych na kota w największej ilości przypadków stwierdzano asIgE dla Fel d 1 (83%), a

najmniej dla Fel d 2 (18%). Z uwagi na to, że w ImmunoCAP ISAC obecne są jedynie pojedyncze komponenty alergenowe myszy i krowy, we wszystkich przypadkach osób uczulonych na te zwierzęta, stwierdzano asIgE właśnie dla tych komponent.

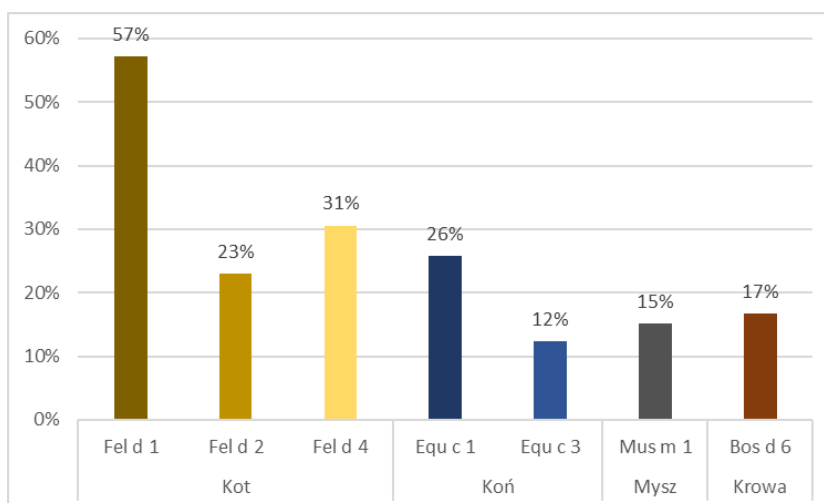
W KOLEJNYM ETAPIE ANALIZY WYNIKÓW OCENIANO JAK CZĘSTO WYSTĘPOWAŁY UCZULENIA NA POZOSTAŁE ZWIERZĘTA WŚRÓD OSÓB UCZULONYCH NA PSA, KOTA, KONIA, MYSZ I KROWĘ.

3.1.2.4 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na psa



Rycina 8 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na psa

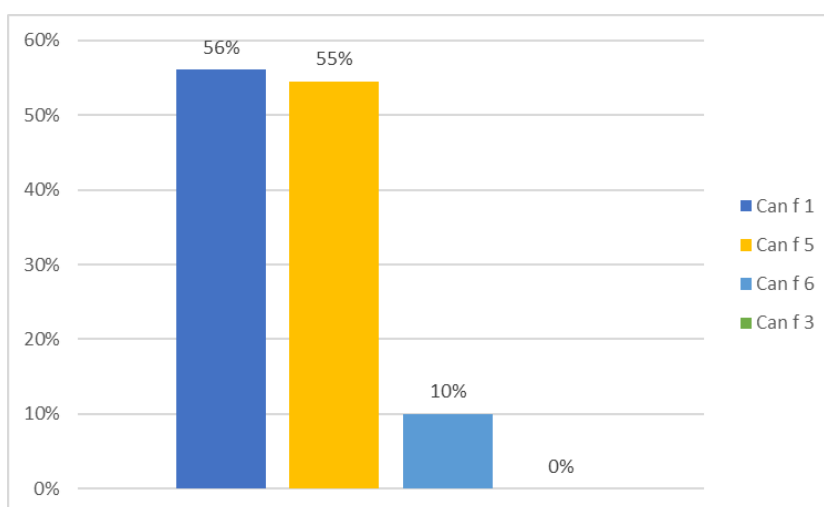
W grupie osób uczulonych na psa (obecność asIgE dla min. jednej komponenty alergenowej psa) najczęściej występowało również uczulenie na kota (71%), a najrzadziej na mysz (15%).



Rycina 9 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na psa

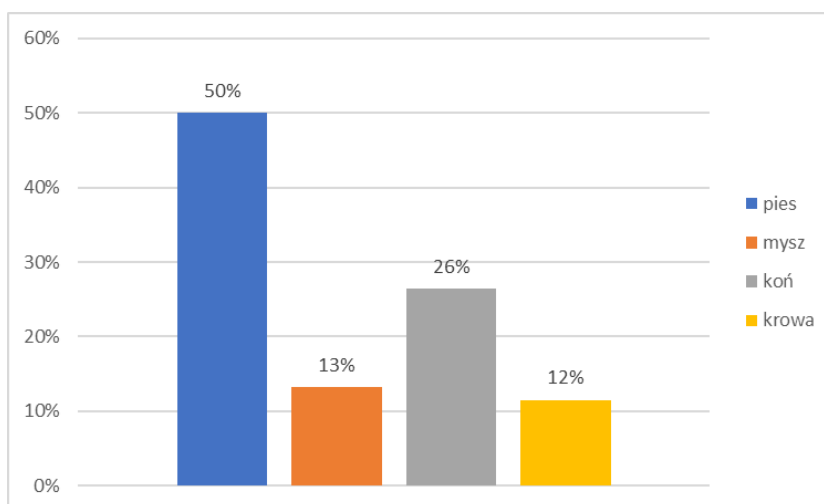
W grupie osób uczulonych na psa (obecność asIgE dla min. jednej komponenty alergenowej psa) u osób uczulonych również na kota dominowało uczulenie na Fel d 1 - 57%, a na konia Equ c 1 – 26%. Z uwagi na obecność jednej komponenty dla myszy i krowy odsetek uczuleń na dane zwierzę i komponentę alergenową jest jednakowy.

W badanej populacji u 6% stwierdzono uczulenie wyłącznie na psa, co odpowiada 15% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ). Na Ryc. 10 przedstawiono częstość występowania poszczególnych komponent alergenowych w przypadku osób uczulonych wyłącznie na psa.



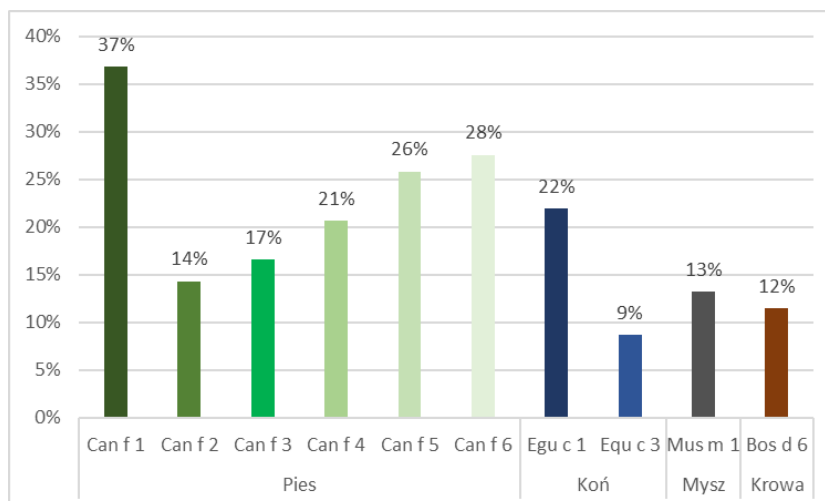
Rycina 10 Odsetek komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na psa

3.1.2.5 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na kota



Rycina 11 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na kota

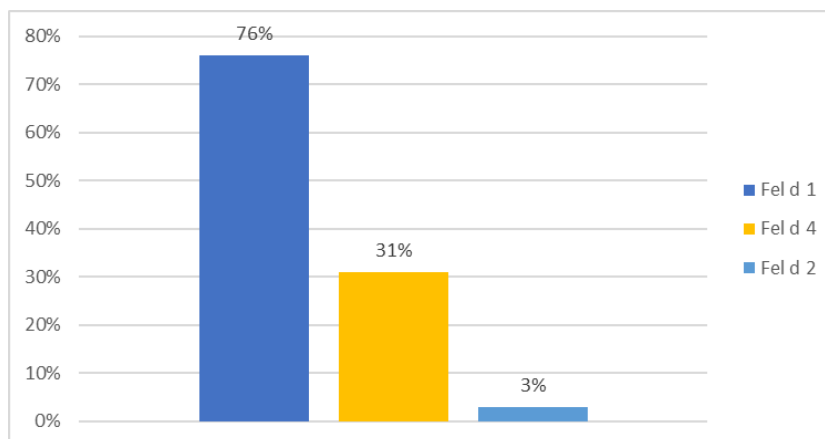
W grupie osób uczulonych na kota (obecność aslgE dla min. jednej komponenty alergenowej kota) najczęściej występowało również uczulenie na psa (50%), a najrzadziej na krowę (12%).



Rycina 12 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na kota

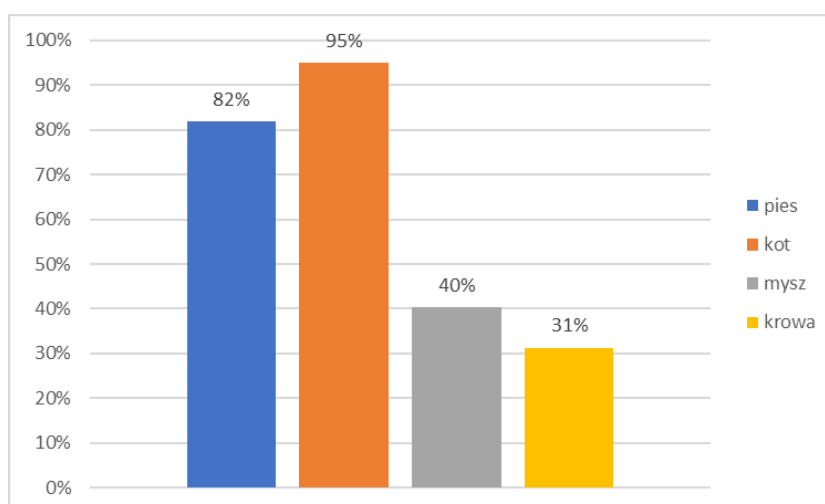
W grupie osób uczulonych na kota (obecność aslgE dla min. jednej komponenty alergenowej kota) u osób uczulonych również na psa dominowało uczulenie na Can f 1 – 37% i Can f 6 – 28%, a na konia Equ c 1 – 22%. Z uwagi na obecność jednej komponenty dla myszy i krowy odsetek uczuleń na dane zwierzę i komponentę alergenową jest jednakowy.

W badanej populacji u 14% stwierdzono uczulenie wyłącznie na kota, co odpowiada 35% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ). Na Ryc. 13 przedstawiono częstość występowania poszczególnych komponent alergenowych w przypadku osób uczulonych wyłącznie na kota.



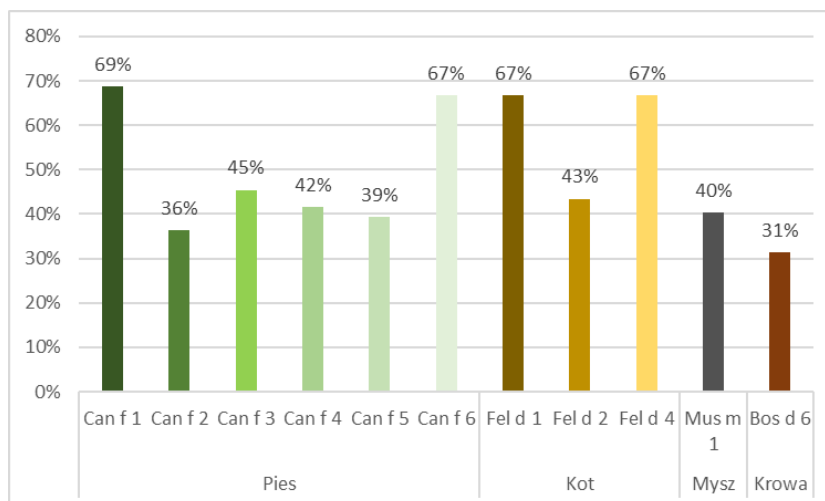
Rycina 13 Odsetek komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na kota

3.1.2.6 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na konia



Rycina 14 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na konia

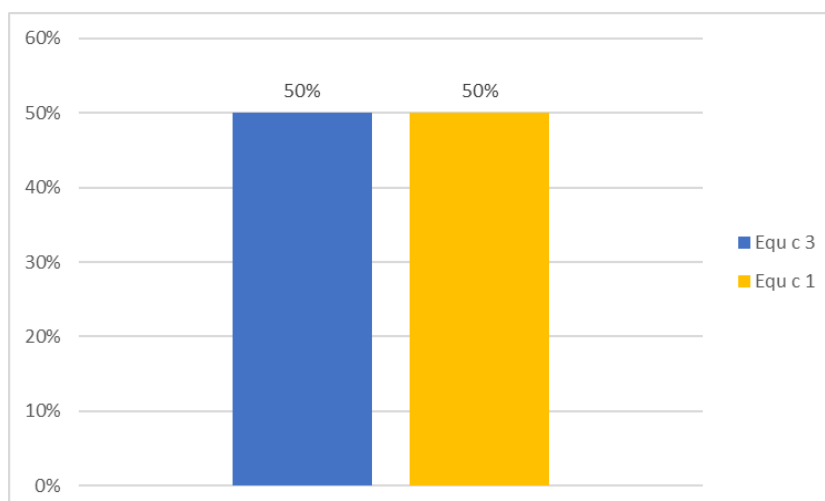
W grupie osób uczulonych na konia (obecność asIgE dla min. jednej komponenty alergenowej konia) najczęściej występowało również uczulenie na kota (95%), a najrzadziej na krowę (31%).



Rycina 15 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na konia

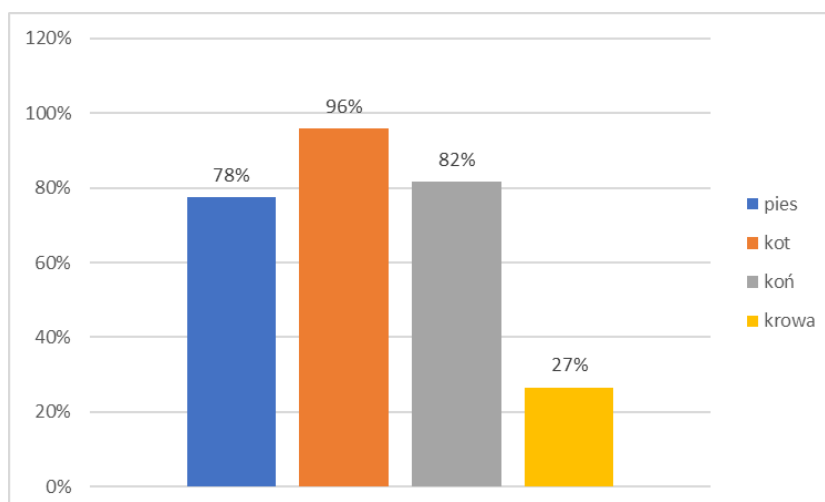
W grupie osób uczulonych na konia (obecność aslgE dla min. jednej komponenty alergenowej konia) u osób uczulonych również na psa dominowało uczulenie na Can f 1 – 69% i Can f 6 – 67%, a na kota Fel d 1 i Fel d 4 – po 67%. Z uwagi na obecność jednej komponenty dla myszy i krowy odsetek uczuleń na dane zwierzę i komponentę alergenową jest jednakowy.

W badanej populacji u 0,2% stwierdzono uczulenie wyłącznie na konia, co odpowiada 0,5% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ). Na Ryc. 16 przedstawiono częstość występowania poszczególnych komponent alergenowych w przypadku osób uczulonych wyłącznie na konia.



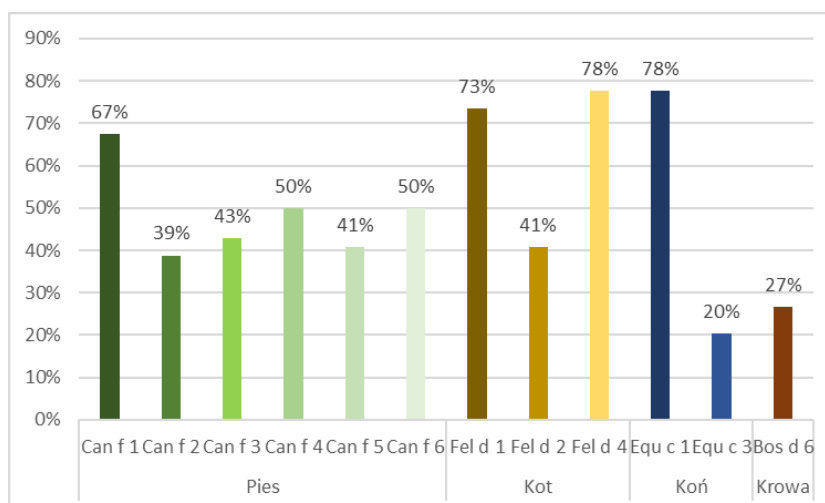
Rycina 16 Odsetek komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na konia

3.1.2.7 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na mysz



Rycina 17 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na mysz

W grupie osób uczulonych na mysz najczęściej występowało również uczulenie na kota (96%), a najrzadziej na krowę (27%).

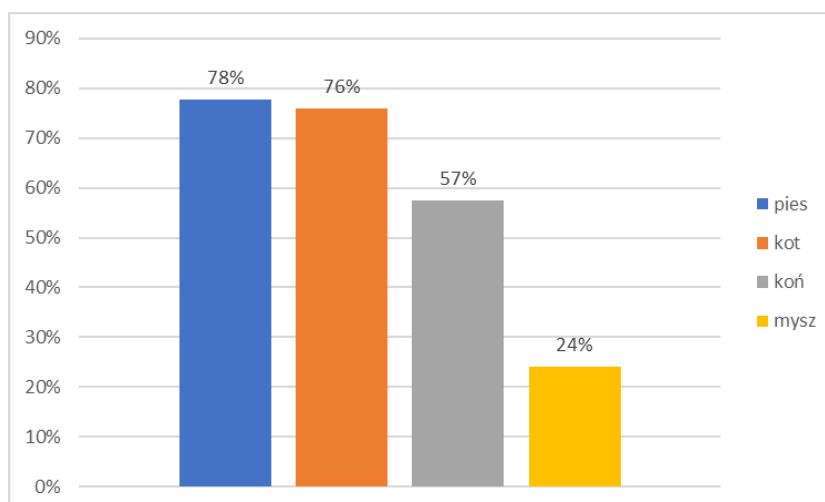


Rycina 18 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na mysz

W grupie osób uczulonych na mysz u osób uczulonych również na psa dominowało uczulenie na Can f 1 – 67%, na kota Fel d 1 – 73% i Fel d 4 – po 78%, a u konia Equ c 1 – 78%. Z uwagi na obecność jednej komponenty dla krowy odsetek uczuleń na krowę i Bos d 6 jest jednakowy.

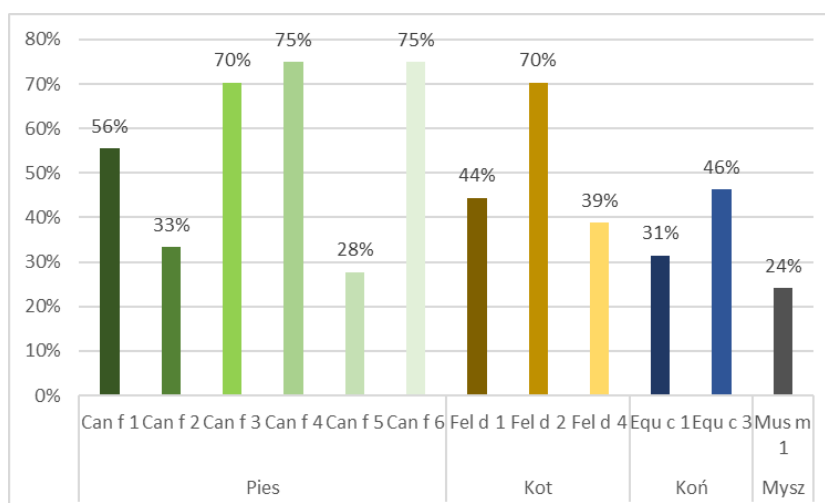
W badanej populacji u 0,1% stwierdzono uczulenie wyłącznie na mysz, co odpowiada 0,2% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ).

3.1.2.8 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na krowę



Rycina 19 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na krowę

W grupie osób uczulonych na krowę najczęściej występowało również uczulenie na psa (78%), a najrzadziej na mysz (24%).



Rycina 20 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na krowę

W grupie osób uczulonych na krowę u osób uczulonych również na psa dominowało uczulenie na Can f 4 i Can f 6 – po 75%, na kota Fel d 2 – 70%, a u konia Equ c 3 – 46%. Z uwagi na obecność jednej komponenty dla myszy odsetek uczuleń na mysz i Mus m 1 jest jednakowy.

W badanej populacji u 1% stwierdzono uczulenie wyłącznie na krowę, co odpowiada 2% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ).

3.1.2.9 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych „parach” lipokalin i albumin surowicy

		MOLEKUŁA B (odsetek osób posiadający dodatkowo asIgE dla tego alergenu)						
		Can f 1	Can f 2	Can f 4	Can f 6	Fel d 4	Mus m 1	Equ c 1
MOLEKUŁA A (występowała u wszystkich badanych)	Can f 1	100,00%	31,79%	40,00%	45,00%	38,15%	19,07%	34,61%
	Can f 2	90,16%	100,00%	66,67%	66,67%	54,10%	31,15%	54,10%
	Can f 4	100,00%	50,00%	100,00%	75,00%	62,50%	37,50%	62,50%
	Can f 6	100,00%	44,44%	66,67%	100,00%	88,89%	33,33%	88,89%
	Fel d 4	48,53%	24,26%	29,41%	47,06%	100,00%	27,94%	46,32%
	Mus m 1	67,35%	38,78%	50,00%	50,00%	77,55%	100,00%	77,55%
	Equ c 1	73,17%	39,02%	45,45%	72,73%	76,83%	46,34%	100,00%
		LEGENDA:						
		ISAC ¹						
		ISAC ²						
		ISAC ¹ i ISAC ²						

Rycina 21 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach lipokalin

		MOLEKUŁA B (odsetek osób posiadający dodatkowo asIgE dla tego alergenu)			
		Can f 3	Fel d 2	Bos d 6	Equ c 3
MOLEKUŁA A (występowała u wszystkich badanych)	Can f 3	100,00%	88,33%	63,33%	48,33%
	Fel d 2	81,54%	100,00%	58,46%	44,62%
	Bos d 6	70,37%	70,37%	100,00%	46,30%
	Equ c 3	90,63%	90,63%	78,13%	100,00%
		LEGENDA:			
		ISAC ¹			
		ISAC ²			
		ISAC ¹ i ISAC ²			

Rycina 22 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach albumin surowicy

3.1.2.10 Monosensytyzacja wśród uczulonych na zwierzęta futerkowe

Tabela 7 Częstość monosensytyzacji na poszczególne zwierzęta, rodziny białek i komponenty alergenowe

PIES	14,93%
KOT	35,29%
KOŃ	0,45%
MYSZ	0,23%
KROWA	2,04%
LIPOKALINY ZWIERZĘCE	17,87%
ALBUMINY ZWIERZĘCE	3,39%
rCan f 1	4,98%
rCan f 2	0,45%
Can f 4	0,00%
rCan f 5	6,11%
nCan f 3	0,00%
Can f 6	0,00%
lipokaliny psa	6,56%
albuminy psa	0,00%
rFel d 1	23,53%
rFel d 4	7,47%
nFel d 2	0,45%
lipokaliny kota	7,47%
albuminy kota	0,45%
rEqu c 1	0,23%
nEqu c 3	0,23%
lipokaliny konia	0,23%
albuminy konia	0,23%
Mus m 1	0,23%
lipokaliny myszy	0,23%
Bos d 6	2,04%
albuminy krowy	2,04%

3.1.2.11 Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych

Po przeanalizowaniu występowania alergii na jedno zwierzę, wyszukano komponenty alergenowe występujące wyłącznie w ImmunoCAP ISAC (brak w Allergy Xplorer - ALEX) oraz te które pojawiły się jako „dodatkowe” w nowszej wersji ww. testu, a następnie sprawdzono, czy kiedykolwiek występowała monosensytyzacja na ww. molekuły. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tabela 8 Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych

ISAC: alergeny które występują tylko w ImmunoCAP ISAC			
ALERGEN	GDZIE WYSTĘPUJE?	CZY KIEDYKOLWIEK MONOSENSYTYZACJA ?	UWAGI
Can f 5	Starsza i nowsza wersja testu ImmunoCAP ISAC	Tak	Wśród wszystkich osób z dodatnim Can f 5, u 4% Can f 5 było monosensytyzacją!
Bos d 6	Starsza i nowsza wersja testu ImmunoCAP ISAC	Tak	Wśród wszystkich osób z dodatnim Bos d 6, u 17% Bos d 6 było monosensytyzacją!

ISAC: alergeny które dodano do ImmunoCAP ISAC (nowsza wersja testu)			
ALERGEN	GDZIE WYSTĘPUJE?	CZY KIEDYKOLWIEK MONOSENSYTYZACJA ?	UWAGI
Can f 4	ImmunoCAP ISAC (nowsza wersja testu)	Nie	Zawsze występował z Can f 1!
Can f 6	ImmunoCAP ISAC (nowsza wersja testu)	Nie	Zawsze występował z Can f 1!

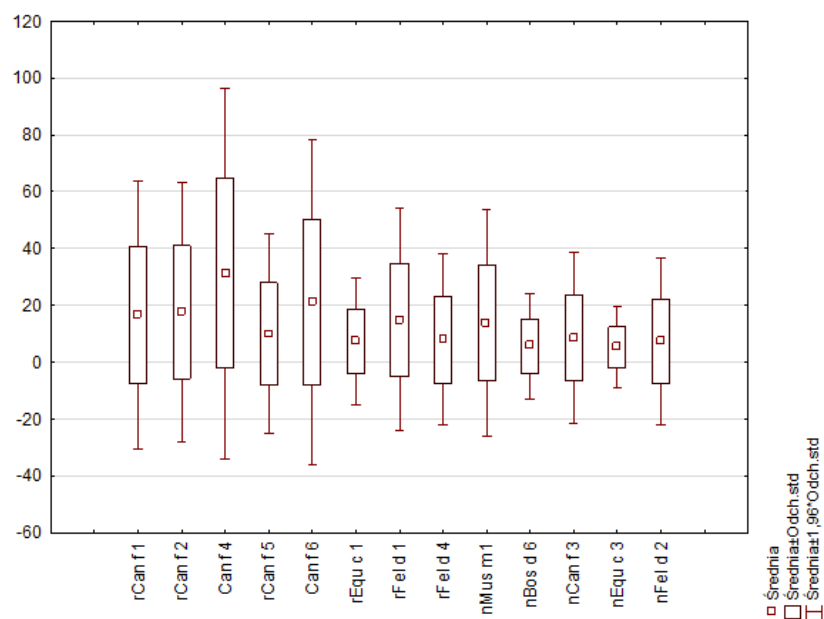
3.1.2.12 Analiza statystyczna z uwzględnieniem stężeń i poziomów asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych i zależności pomiędzy nimi

W kolejnych etapach analizy wyników skupiono się na stężeniach oraz poziomach asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych ImmunoCAP ISAC.

Tabela 9 Średnie stężenia asIgE dla poszczególnych alergenów

ALERGEN	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN	MAKS.	Q25	MEDIANA	Q75
Can f 1	173	16,60	23,962	13,00	20,19	0,30	100,00	2,00	5,50	21,00
Can f 2	61	17,59	23,348	11,61	23,57	0,40	100,00	2,40	7,00	29,00

Can f 4	8	31,30	33,278	3,48	59,12	0,40	75,00	2,55	17,45	67,50
Can f 5	132	9,98	17,921	6,90	13,07	0,30	100,00	1,10	2,45	8,80
Can f 6	9	21,12	29,279	-1,38	43,63	1,30	84,00	2,80	3,10	20,00
Equ c 1	82	7,33	11,411	4,82	9,84	0,40	72,00	0,90	2,85	9,20
Fel d 1	281	14,94	19,944	12,60	17,28	0,30	100,00	2,30	7,50	18,00
Fel d 4	136	7,95	15,316	5,35	10,55	0,30	99,00	0,90	2,10	7,35
Mus m 1	49	13,86	20,417	7,99	19,72	0,30	89,00	2,30	6,40	14,00
Bos d 6	54	5,63	9,458	3,05	8,21	0,30	56,00	1,00	2,10	5,80
Can f 3	60	8,60	15,271	4,65	12,54	0,30	81,00	1,00	2,45	7,55
Equ c 3	32	5,15	7,307	2,51	7,78	0,30	31,00	0,75	2,40	4,85
Fel d 2	65	7,42	14,920	3,73	11,12	0,30	100,00	0,80	1,80	7,40



Rycina 23 Rozkład wyników średnich stężeń aslgE dla poszczególnych komponent alergenowych

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu ImmunoCAP ISAC, najwyższe średnie stężenia aslgE odnotowano dla: Can f 4 – 31,3; Can f 6 – 21,12; Can f 2 – 17,59 oraz

Can f 1 – 16,6. Najniższe średnie stężenia asIgE odnotowano w przypadku alergenów: Fel d 2 – 7,42; Equ c 1 – 7,33; Bos d 6 – 5,63 oraz Equ c 3 – 5,15.

Tabela 10 Poziomy asIgE z uwzględnieniem poszczególnych alergenów

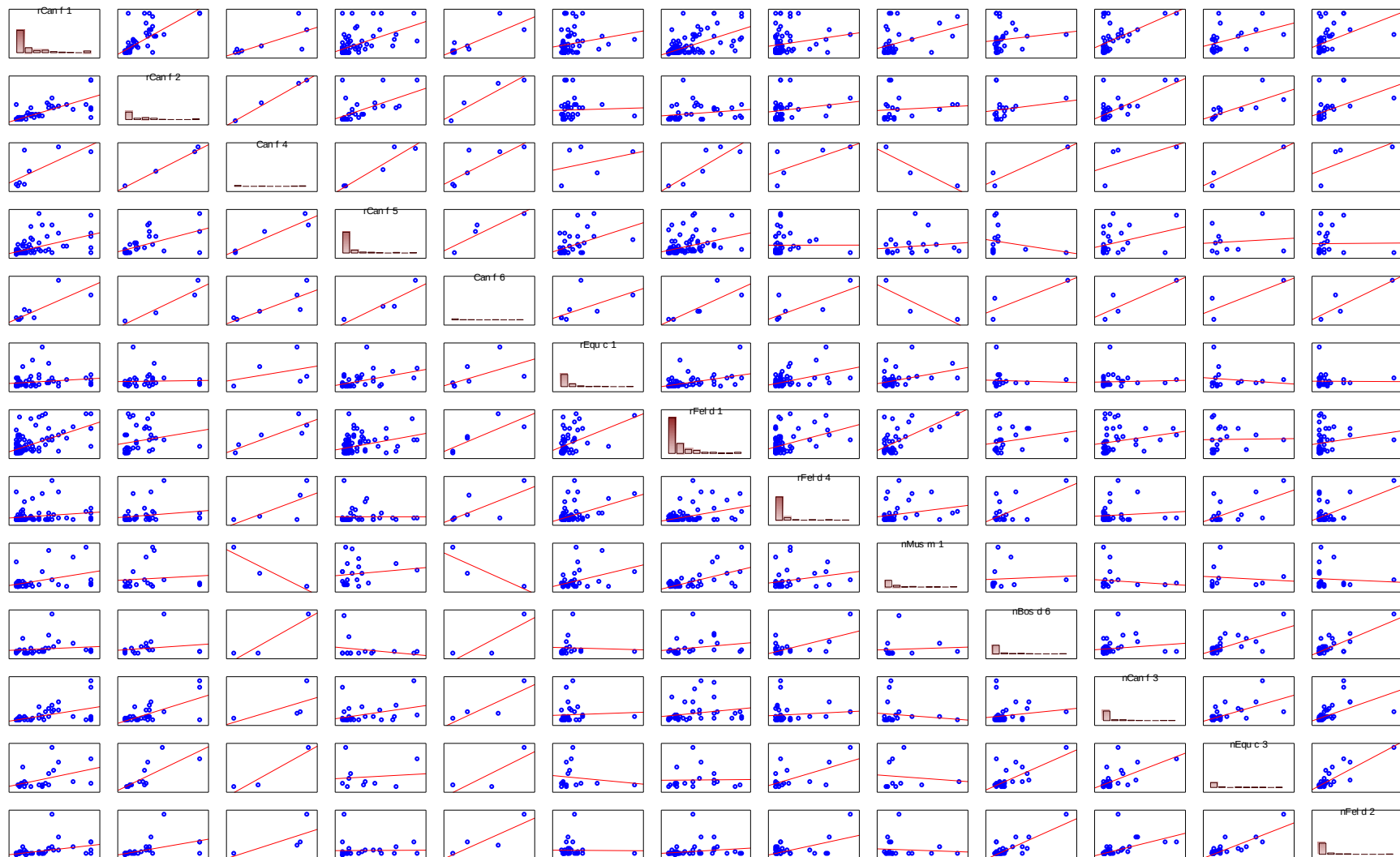
ALERGEN	N	WYNIK	LICZBA	%
Can f 1	173	Niskie	26	15,0
		średnie/wysokie	95	54,9
		bardzo wysokie	52	30,1
Can f 2	61	Niskie	5	8,2
		średnie/wysokie	33	54,1
		bardzo wysokie	23	37,7
Can f 4	8	Niskie	1	12,5
		średnie/wysokie	3	37,5
		bardzo wysokie	4	50,0
Can f 5	132	Niskie	30	22,7
		średnie/wysokie	76	57,6
		bardzo wysokie	26	19,7
Can f 6	9	Niskie	0	0,0
		średnie/wysokie	5	55,6
		bardzo wysokie	4	44,4
Equ c 1	82	Niskie	22	26,8
		średnie/wysokie	49	59,8
		bardzo wysokie	11	13,4
Fel d 1	281	Niskie	29	10,3
		średnie/wysokie	168	59,8
		bardzo wysokie	84	29,9
Fel d 4	136	Niskie	44	32,4
		średnie/wysokie	70	51,5
		bardzo wysokie	22	16,2
Mus m 1	49	Niskie	8	16,3
		średnie/wysokie	30	61,2
		bardzo wysokie	11	22,4
Bos d 6	54	Niskie	13	24,1
		średnie/ wysokie	35	64,8

		bardzo wysokie	6	11,1
Can f 3	60	Niskie	14	23,3
		średnie/wysokie	35	58,3
		bardzo wysokie	11	18,3
Equ c 3	32	Niskie	11	34,4
		średnie/wysokie	17	53,1
		bardzo wysokie	4	12,5
Fel d 2	65	Niskie	21	32,3
		średnie/wysokie	35	53,8
		bardzo wysokie	9	13,8

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu ImmunoCAP ISAC, najwyższe poziomy asIgE odnotowano w przypadku alergenów: Can f 6, wyniki średnie/wysokie – 5 osób (55,6%), wyniki bardzo wysokie – 4 osoby (44,4%), nie odnotowano wyników niskich, Can f 4, wyniki średnie /wysokie – 3 osoby (37,5%), wyniki bardzo wysokie – 4 osoby (50,0%), Can f 2, wyniki średnie/wysokie – 33 osoby (54,1%), wyniki bardzo wysokie – 23 osoby (37,7%) oraz Fel d 1, wyniki średnie/wysokie – 168 osób (59,8%), wyniki bardzo wysokie – 84 osoby (29,9%). Najniższe poziomy asIgE odnotowano w przypadku alergenów: Equ c 1, wyniki średnie/wysokie – 49 osób (59,8%), wyniki bardzo wysokie – 11 osób (13,4%), Fel d 4, wyniki średnie/wysokie – 70 osób (51,5%), bardzo wysokie – 22 osoby (16,2%), nFel d 2, średnie/wysokie – 35 osób (53,8%), bardzo wysokie – 9 osób (13,8%) oraz Equ c 3, średnie/wysokie – 17 osób (53,1%), bardzo wysokie – 4 osoby (12,5%).

Tabela 11 Wyniki korelacji stężeń aslgE pomiędzy poszczególnymi alergenami

ALERGEN	Can f 1	Can f 2	Can f 4	Can f 5	Can f 6	Equ c 1	Fel d 1	Fel d 4	Mus m 1	Bos d 6	Can f 3	Equ c 3	Fel d 2
Can f 1		0,801	0,762	0,649	0,770	0,367	0,552	0,287	0,337	0,345	0,569	0,504	0,656
Can f 2	0,801		NS	0,601	NS	0,346	0,485	0,298	0,315	0,288	0,518	0,860	0,741
Can f 4	0,762	NS		0,800	0,886	0,200	0,829	0,700	NS	NS	NS	NS	NS
Can f 5	0,649	0,601	0,800		NS	0,460	0,497	0,311	0,187	0,414	0,262	-0,030	0,352
Can f 6	0,770	NS	0,886	NS		0,659	0,928	0,563	NS	NS	NS	NS	NS
Equ c 1	0,367	0,346	0,200	0,460	0,659		0,468	0,418	0,403	0,416	0,443	0,206	0,143
Fel d 1	0,552	0,485	0,829	0,497	0,928	0,468		0,340	0,437	0,438	0,507	0,265	0,415
Fel d 4	0,287	0,298	0,700	0,311	0,563	0,418	0,340		0,284	0,101	0,105	0,334	0,036
Mus m 1	0,337	0,315	NS	0,187	NS	0,403	0,437	0,284		0,209	0,166	0,359	-0,078
Bos d 6	0,345	0,288	NS	0,414	NS	0,416	0,438	0,101	0,209		0,439	0,601	0,600
Can f 3	0,569	0,518	NS	0,262	NS	0,443	0,507	0,105	0,166	0,439		0,650	0,810
Equ c 3	0,504	0,860	NS	-0,030	NS	0,206	0,265	0,334	0,359	0,601	0,650		0,793
Fel d 2	0,656	0,741	NS	0,352	NS	0,143	0,415	0,036	-0,078	0,600	0,810	0,793	



Rycina 24 Macierzowy wykres rozrzutu zmiennych (stężenia aslgE)

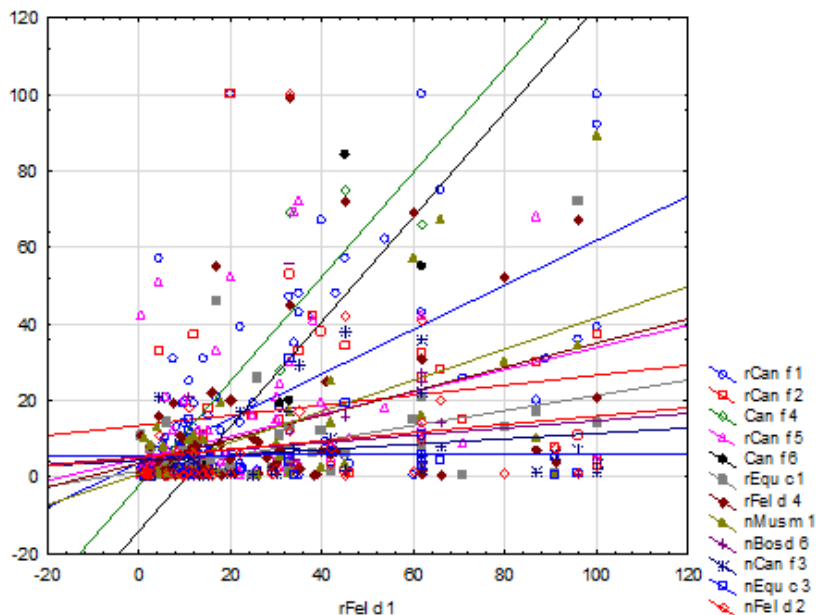
Biorąc pod uwagę wartości stężeń asIgE, najwyższy wskaźnik ilości istotnych korelacji odnotowano w przypadku alergenu Fel d 1 (11), który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f 4 oraz Can f 6, w korelacji średniej z wynikami pozostałych alergenów z wyjątkiem Equ c 3 (brak istotności).

Dalej alergen Can f 1 (10), który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f 2, Can f 4 oraz Can f 6, w korelacji średniej z Can f 5, Equ c 1, Fel d 1, Can f 3, Ecu c 3 oraz Fel d 2, w korelacji niskiej z Fel d 4.

Alergen Can f 2 (7), który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f 1, Ecu c 3 i Fel d 2, w korelacji średniej z Can f 5, Equ c 1, Fel d 1 oraz Can f 3.

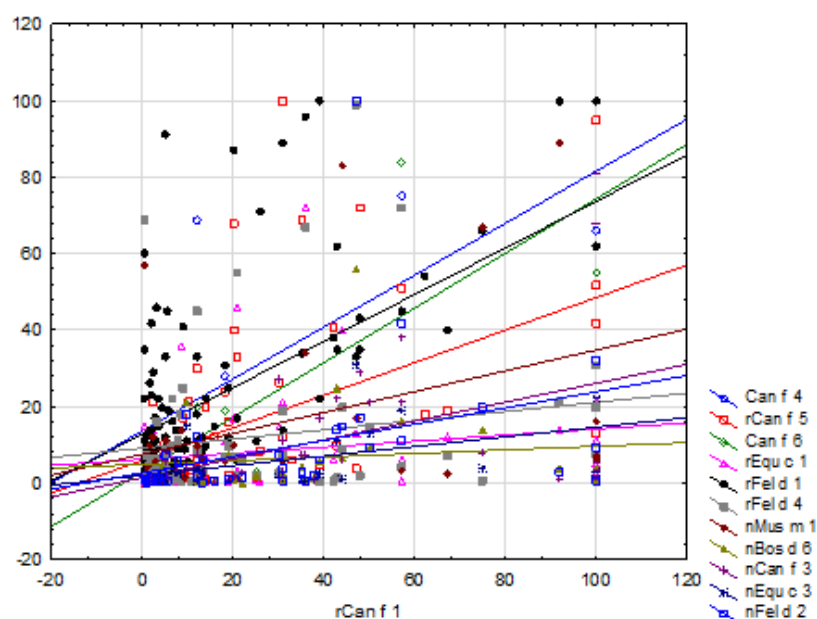
Alergen Equ c 1 (7), który pozostawał w korelacji średniej z wynikami Can f 1, Can f 2, Can f 5, Fel d 1, Fel d 4, Mus m 1 oraz Can f 3.

Alergen Can f 3 (7), który pozostawał w korelacji wysokiej z Fel d 2, w korelacji średniej z Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Fel d 1, Bos d 6 oraz Equ c 3.



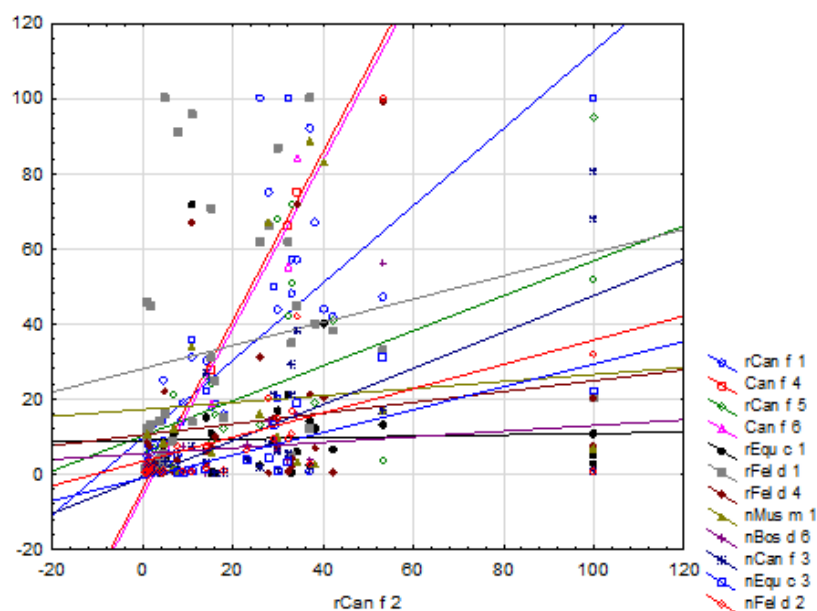
Rycina 25 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Fel d 1

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Fel d 1 wzrastały wyniki dla pozostałych alergenów z wyjątkiem Equ c 3.



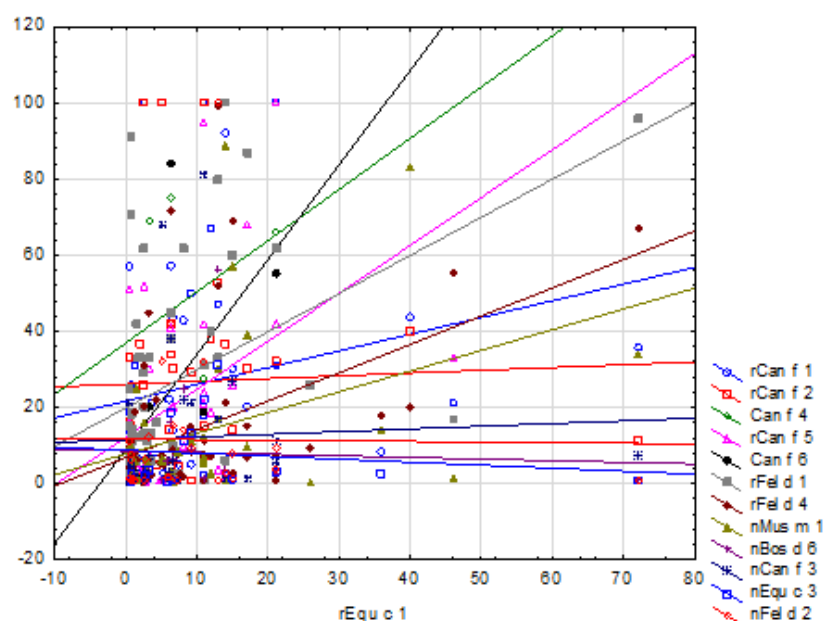
Rycina 26 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Can f 1

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 1 wzrastały wyniki dla pozostałych alergenów.



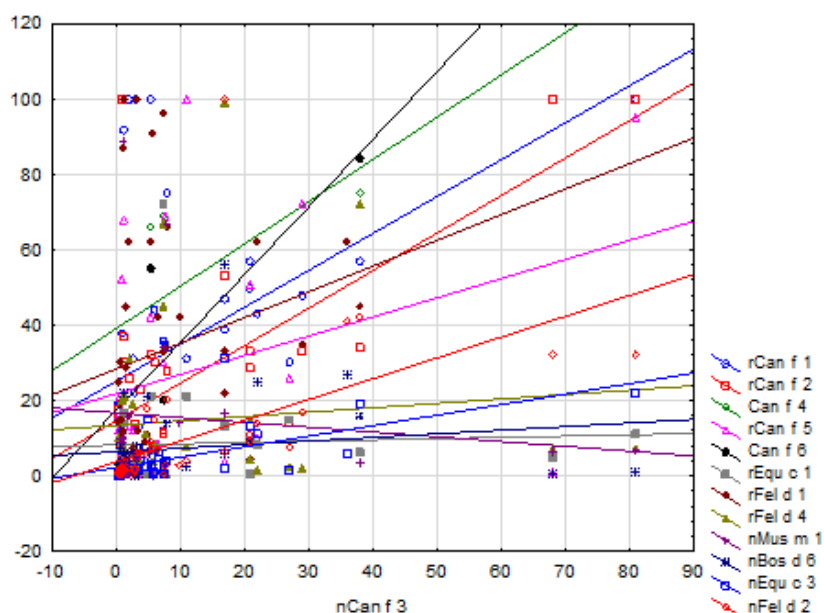
Rycina 27 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Can f 2

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 2 wzrastały wyniki dla pozostałych alergenów.



Rycina 28 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Equ c 1

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Equ c 1 wzrastały wyniki dla pozostałych alergenów z wyjątkiem Bos d 6, Equ c 3 oraz Fel d 2, które malały.

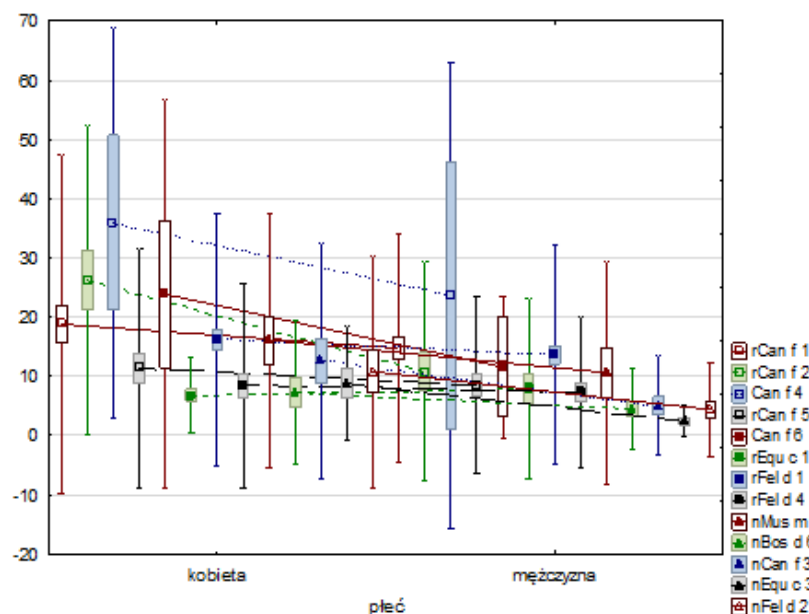


Rycina 29 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Can f 3

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 3 wzrastały wyniki dla pozostałych alergenów z wyjątkiem Mus m 1, które malały.

Tabela 12 Wyniki średnie stężeń aslgE w grupach płci

ALERGEN	PŁEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN	MAKS.	Q25	MEDIANA	Q75
Can f 1	Kobieta	79	18,80	28,633	12,39	25,21	0,4	100,0	1,7	4,3	25,0
	mężczyzna	94	14,75	19,149	10,83	18,67	0,3	100,0	2,0	6,9	20,0
Can f 2	Kobieta	27	26,16	26,144	15,81	36,50	0,9	100,0	4,7	26,0	37,0
	mężczyzna	34	10,79	18,571	4,31	17,27	0,4	100,0	1,8	4,4	11,0
Can f 4	Kobieta	5	35,92	33,072	-5,14	76,98	3,7	75,0	6,9	28,0	66,0
	mężczyzna	3	23,60	39,321	-74,08	121,28	0,4	69,0	0,4	1,4	69,0
Can f 5	Kobieta	69	11,32	20,244	6,45	16,18	0,3	100,0	1,1	2,4	12,0
	mężczyzna	63	8,52	14,999	4,74	12,30	0,3	72,0	1,1	2,5	8,6
Can f 6	Kobieta	7	23,86	32,862	-6,54	54,25	1,3	84,0	2,1	2,8	55,0
	mężczyzna	2	11,55	11,950	-95,82	118,92	3,1	20,0	3,1	11,6	20,0
Equ c 1	Kobieta	43	6,79	6,289	4,85	8,72	0,4	21,0	1,2	3,5	12,0
	mężczyzna	39	7,93	15,269	2,98	12,88	0,4	72,0	0,8	1,6	6,6
Fel d 1	Kobieta	145	16,18	21,222	12,70	19,66	0,4	100,0	2,8	8,4	20,0
	mężczyzna	136	13,61	18,470	10,48	16,74	0,3	100,0	2,1	6,8	17,0
Fel d 4	Kobieta	73	8,44	17,302	4,41	12,48	0,3	99,0	0,8	2,2	7,3
	mężczyzna	63	7,38	12,748	4,17	10,59	0,3	67,0	0,9	2,1	7,4
Mus m 1	Kobieta	29	16,09	21,497	7,91	24,27	0,3	89,0	3,3	7,9	17,0
	mężczyzna	20	10,62	18,797	1,82	19,41	0,3	83,0	1,5	4,2	11,5
Bos d 6	Kobieta	22	7,28	12,223	1,86	12,70	0,4	56,0	1,0	3,1	7,8
	mężczyzna	32	4,49	6,960	1,98	7,00	0,3	27,0	0,9	1,5	4,4
Can f 3	Kobieta	28	12,65	19,910	4,93	20,37	0,3	81,0	1,3	4,2	17,0
	mężczyzna	32	5,05	8,411	2,01	8,08	0,4	36,0	0,9	1,4	5,4
Equ c 3	Kobieta	14	8,77	9,637	3,21	14,34	0,5	31,0	2,0	3,6	15,0
	mężczyzna	18	2,33	2,665	1,00	3,65	0,3	11,0	0,6	1,1	3,3
Fel d 2	Kobieta	31	10,80	19,604	3,61	17,99	0,5	100,0	0,9	3,7	9,4
	mężczyzna	34	4,35	7,868	1,60	7,09	0,3	41,0	0,7	1,3	3,2



Rycina 30 Rozkład wyników średnich stężeń aslgE w grupach płci

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu ImmunoCAP ISAC, wyższe średnie stężenia aslgE odnotowano w grupie kobiet.

Tabela 13 Różnice w stężeniach aslgE dla poszczególnych alergenów pomiędzy grupami płci

ALERGEN	SUM. RANG KOBIEITA	SUM. RANG MĘŻCZYŻNA	U	Z	POZIOM P	Z POPR	POZIOM P	N WAŻN KOBIEITA	N WAŻN MĘŻCZYŻNA	2*1STR. DOKŁ. P
Can f 1	8401,0	6650,0	3490,0	0,678	0,498	0,678	0,498	94	79	
Can f 2	856,0	1035,0	261,0	-2,868	0,004	-2,868	0,004	34	27	0,004
Can f 4	10,0	26,0	4,0				NS	3	5	
Can f 5	4113,5	4664,5	2097,5	-0,344	0,731	-0,344	0,731	63	69	0,730
Can f 6	12,0	33,0	5,0				NS	2	7	
Equ c 1	1452,5	1950,5	672,5	-1,537	0,124	-1,537	0,124	39	43	0,124
Fel d 1	18383,0	21238,0	9067,0	-1,164	0,244	-1,164	0,244	136	145	
Fel d 4	4445,0	4871,0	2170,0	0,563	0,573	0,563	0,573	63	73	0,575
Mus m 1	427,0	798,0	217,0	-1,475	0,140	-1,475	0,140	20	29	0,141
Bos d 6	820,0	665,0	292,0	-1,047	0,295	-1,048	0,294	32	22	0,298
Can f 3	836,5	993,5	308,5	-2,060	0,039	-2,061	0,039	32	28	0,038
Equ c 3	234,5	293,5	63,5	-2,355	0,019	-2,357	0,018	18	14	0,016
Fel d 2	971,5	1173,5	376,5	-1,970	0,049	-1,972	0,049	34	31	0,048

Ze względu na poziom istotności ($p < 0,05$) odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami dotyczące wyników stężeń asIgE dla alergenów Can f 2, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2.

Tabela 14 Poziomy asIgE dla poszczególnych alergenów w grupach płci

PŁEĆ			KOBIETA		MĘŻCZYZNA	
ALERGEN	N	WYNIK	LICZBA	%	LICZBA	%
Can f 1	79/94	Niskie	12	15,2	14	14,9
		średnie/wysokie	43	54,4	52	55,3
		bardzo wysokie	24	30,4	28	29,8
Can f 2	27/34	Niskie	2	7,4	3	8,8
		średnie/wysokie	9	33,3	24	70,6
		bardzo wysokie	16	59,3	7	20,6
Can f 4	5/3	Niskie	0	0,0	1	33,3
		średnie/wysokie	2	40,0	1	33,3
		bardzo wysokie	3	60,0	1	33,3
Can f 5	69/63	Niskie	16	23,2	14	22,2
		średnie/wysokie	37	53,6	39	61,9
		bardzo wysokie	16	23,2	10	15,9
Can f 6	7/2	Niskie	0	0,0	0	0,0
		średnie/wysokie	4	57,1	1	50,0
		bardzo wysokie	3	42,9	1	50,0
Equ c 1	43/39	Niskie	10	23,3	12	30,8
		średnie/wysokie	27	62,8	22	56,4
		bardzo wysokie	6	14,0	5	12,8
Fel d 1	145/136	Niskie	13	9,0	16	11,8
		średnie/wysokie	86	59,3	82	60,3
		bardzo wysokie	46	31,7	38	27,9
Fel d 4	73/63	Niskie	28	38,4	16	25,4
		średnie/wysokie	33	45,2	37	58,7
		bardzo wysokie	12	16,4	10	15,9
Mus m 1	29/20	Niskie	4	13,8	4	20,0
		średnie/wysokie	16	55,2	14	70,0
		bardzo wysokie	9	31,0	2	10,0
Bos d 6	22/32	Niskie	5	22,7	8	25,0
		średnie/wysokie	14	63,6	21	65,6
		bardzo wysokie	3	13,6	3	9,4
Can f 3	28/32	Niskie	3	10,7	11	34,4
		średnie/wysokie	17	60,7	18	56,3
		bardzo wysokie	8	28,6	3	9,4
Equ c 3	14/18	Niskie	2	7,1	9	50,0
		średnie/wysokie	8	28,6	9	50,0
		bardzo wysokie	4	14,3	0	0,0

Fel d 2	31/34	Niskie	8	25,8	13	38,2
		średnie/wysokie	17	54,8	18	52,9
		bardzo wysokie	6	19,4	3	8,8

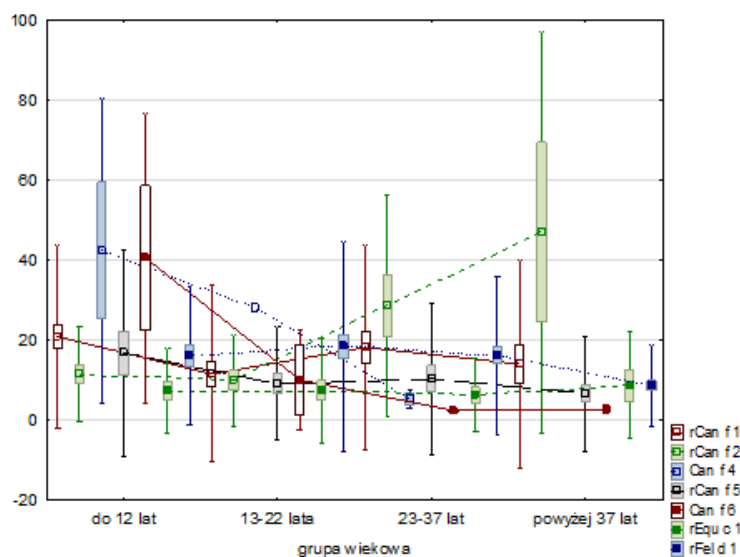
Wyższe poziomy aslgE dla większości alergenów odnotowano w grupie kobiet z wyjątkiem Can f 6 oraz Fel d 4. Generalnie w grupie kobiet najwyższe poziomy odnotowano w Can f 4, wyniki bardzo wysokie – 3 osoby (60,0%), średnie/wysokie – 2 osoby (40,0%) oraz Can f 2, wyniki bardzo wysokie – 16 osób (59,3%), wyniki średnie/wysokie – 9 osób (33,3%). W grupie mężczyzn Can f 6, wyniki bardzo wysokie – 1 osoba (50,0%), średnie/wysokie – 1 osoba (50,0%) oraz Fel d 1, wyniki bardzo wysokie – 38 osób (27,9%), wyniki średnie/wysokie – 82 osoby (60,3%).

Tabela 15 Wyniki średnie stężeń aslgE dla poszczególnych alergenów w grupach wiekowych

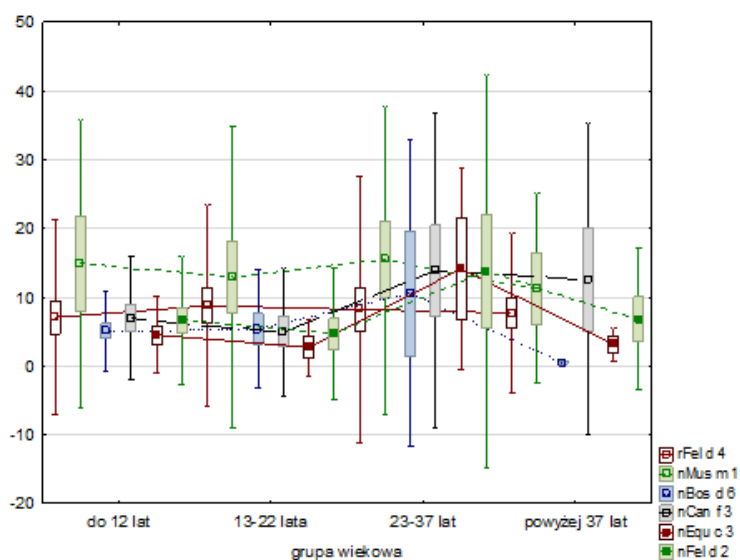
ALERGEN	PLEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN	MAKS.	Q25	MEDIANA	Q75
Can f 1	do 12 lat	55	20,89	22,821	14,72	27,06	0,4	100,0	4,2	13,0	31,0
	13-22 lata	46	11,56	22,030	5,02	18,10	0,4	100,0	1,0	2,7	6,7
	23-37 lat	43	18,20	25,613	10,32	26,08	0,6	100,0	2,0	5,7	31,0
	pow. 37 lat	29	14,08	25,888	4,24	23,93	0,3	100,0	1,0	4,3	12,0
Can f 2	do 12 lat	23	11,54	11,898	6,39	16,68	0,7	34,0	1,5	6,5	23,0
	13-22 lata	20	9,97	11,374	4,64	15,29	1,4	37,0	3,2	4,8	12,5
	23-37 lat	13	28,72	27,602	12,04	45,40	0,4	100,0	6,6	26,0	40,0
	pow. 37 lat	5	46,96	50,161	-15,32	109,24	0,8	100,0	1,0	33,0	100,0
Can f 4	do 12 lat	5	42,36	37,988	-4,81	89,53	0,4	75,0	1,4	66,0	69,0
	13-22 lata	1	28,00				28,0	28,0	28,0	28,0	28,0
	23-37 lat	2	5,30	2,263	-15,03	25,63	3,7	6,9	3,7	5,3	6,9
	pow. 37 lat	0									
Can f 5	do 12 lat	22	16,73	25,597	5,38	28,08	0,4	100,0	1,6	4,8	16,0
	13-22 lata	36	9,23	14,209	4,42	14,04	0,3	68,0	1,0	2,5	12,5
	23-37 lat	33	10,37	19,034	3,62	17,12	0,3	95,0	1,2	3,8	8,9
	pow. 37 lat	41	6,72	14,309	2,20	11,23	0,4	72,0	0,8	1,8	4,0
Can f 6	do 12 lat	4	40,53	36,155	-17,01	98,06	3,1	84,0	11,6	37,5	69,5
	13-22 lata	2	10,15	12,516	-102,3	122,60	1,3	19,0	1,3	10,2	19,0

	23-37 lat	2	2,45	0,495	-2,00	6,90	2,1	2,8	2,1	2,5	2,8
	pow. 37 lat	1	2,80				2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Equ c 1	do 12 lat	19	7,43	10,540	2,35	12,51	0,4	36,0	0,9	1,6	9,1
	13-22 lata	30	7,52	13,147	2,61	12,43	0,4	72,0	0,9	3,6	11,0
	23-37 lat	22	6,31	9,053	2,30	10,33	0,4	40,0	0,8	2,6	11,0
	pow. 37 lat	11	8,68	13,299	-0,25	17,62	0,5	46,0	0,9	3,4	9,2
Fel d 1	do 12 lat	43	16,24	17,283	10,92	21,56	0,4	66,0	1,5	12,0	25,0
	13-22 lata	81	18,45	26,246	12,65	24,25	0,5	100,0	2,3	7,9	22,0
	23-37 lat	85	16,22	19,675	11,97	20,46	0,6	100,0	3,3	9,3	20,0
	pow. 37 lat	72	8,70	10,058	6,33	11,06	0,3	42,0	1,6	5,5	11,0
Fel d 4	do 12 lat	35	7,07	14,161	2,21	11,94	0,3	72,0	0,8	1,9	7,6
	13-22 lata	34	8,76	14,736	3,62	13,91	0,4	67,0	0,9	2,1	7,4
	23-37 lat	38	8,22	19,334	1,86	14,57	0,4	99,0	0,8	2,4	4,9
	pow. 37 lat	29	7,71	11,647	3,28	12,14	0,4	55,0	0,9	2,1	11,0
Mus m 1	do 12 lat	9	14,87	20,929	-1,22	30,95	0,4	67,0	3,3	5,8	14,0
	13-22 lata	17	12,91	21,925	1,64	24,19	0,3	89,0	0,8	5,4	10,0
	23-37 lat	16	15,41	22,431	3,46	27,37	0,7	83,0	2,9	7,4	15,0
	pow. 37 lat	7	11,29	13,881	-1,55	24,12	0,8	39,0	1,2	6,3	19,0
Bos d 6	do 12 lat	31	5,12	5,839	2,98	7,26	0,3	22,0	1,0	3,3	7,3
	13-22 lata	15	5,37	8,582	0,62	10,13	0,3	27,0	0,6	1,3	5,0
	23-37 lat	6	10,58	22,261	-12,78	33,95	0,4	56,0	1,2	1,8	2,4
	pow. 37 lat	2	0,50	0,283	-2,04	3,04	0,3	0,7	0,3	0,5	0,7
Can f 3	do 12 lat	21	6,96	8,932	2,90	11,03	0,3	38,0	1,4	3,9	7,7
	13-22 lata	18	4,96	9,254	0,36	9,56	0,4	36,0	0,9	1,3	3,3
	23-37 lat	12	13,88	23,019	-0,74	28,51	0,4	81,0	1,0	2,9	19,0
	pow. 37 lat	9	12,62	22,649	-4,79	30,03	0,8	68,0	1,0	1,5	6,7
Equ c 3	do 12 lat	17	4,51	5,559	1,65	7,36	0,4	19,0	0,9	2,9	3,7
	13-22 lata	7	2,71	4,145	-1,12	6,55	0,3	11,0	0,4	0,5	5,7
	23-37 lat	4	14,15	14,730	-9,29	37,59	1,4	31,0	1,8	12,1	26,5
	pow. 37 lat	4	3,13	2,431	-0,74	6,99	0,7	6,5	1,7	2,7	4,6

Fel d 2	do 12 lat	25	6,62	9,335	2,76	10,47	0,3	42,0	0,8	2,9	9,2
	13-22 lata	18	4,66	9,653	-0,14	9,46	0,6	41,0	0,8	1,4	2,8
	23-37 lat	12	13,79	28,569	-4,36	31,94	0,5	100,0	0,7	2,6	9,4
	pow. 37 lat	10	6,77	10,268	-0,58	14,12	0,3	32,0	0,8	1,4	7,4



Rycina 31 Rozkład wyników średnich stężeń aslgE dla alergenów: Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Equ c 1 oraz Fel d 1 w grupach wiekowych



Rycina 32 Rozkład wyników średnich stężeń aslgE dla alergenów: Fel d 4, Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2 w grupach wiekowych

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu ImmunoCAP ISAC, najwyższe średnie aslgE dla Can f 1, Can f 4, Can f 5 oraz Can f 6, odnotowano w grupie wiekowej do 12 lat; Fel d 1 oraz Fel d 4 w grupie wiekowej 13-22 lata; Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2 w grupie wiekowej 23-37 lat, a Can f 2, Equ c 1 w grupie wiekowej powyżej 37 lat.

Tabela 16 Korelacja grup wiekowych i wyników stężeń alergenów

ALERGEN	N	R	t(N-2)	POZIOM P
Can f 1	173	-0,186	-2,480	0,014
Can f 2	61	0,247	1,955	0,055
Can f 4	8			NS
Can f 5	132	-0,175	-2,030	0,044
Can f 6	9			NS
Equ c 1	82	0,040	0,361	0,719
Fel d 1	281	-0,113	-1,906	0,058
Fel d 4	136	0,050	0,585	0,560
Mus m 1	49	0,029	0,202	0,841
Bos d 6	54	-0,204	-1,501	0,140
Can f 3	60	-0,042	-0,319	0,751
Equ c 3	32	-0,011	-0,062	0,951
Fel d 2	65	-0,046	-0,365	0,716

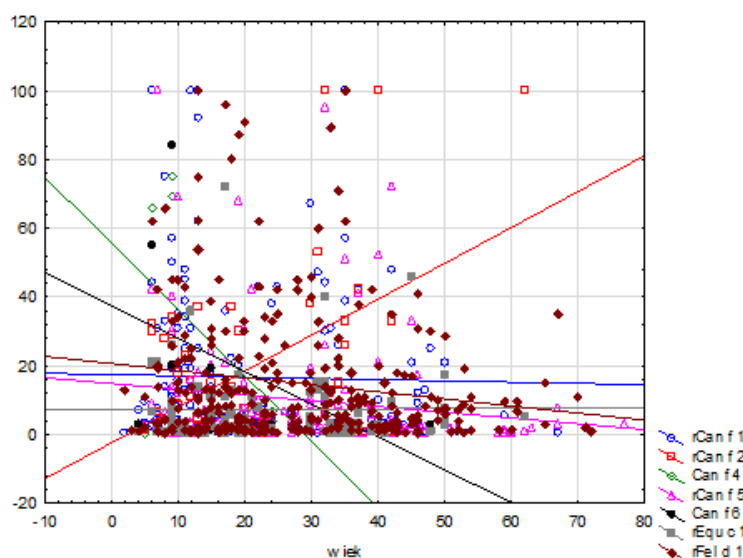
Grupy wiekowe badanych pozostawały w istotnej statystycznie, niskiej korelacji z wynikami alergenów Can f 1 oraz Can f 5 ($p < 0,05$).

Tabela 17 Poziomy aslgE w grupach wiekowych

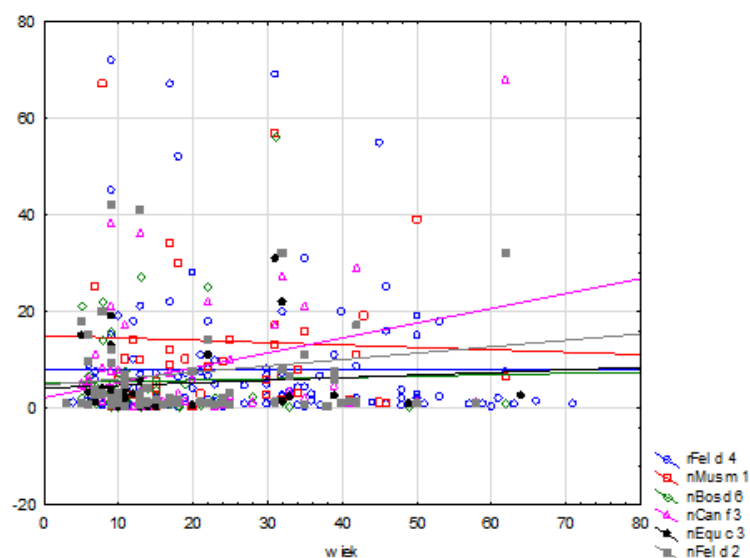
WIEK			DO 12 LAT		13-22 LATA		23-37 LAT		POWYŻEJ 37 LAT	
ALERGEN	N	WYNIK	LICZBA	%	LICZBA	%	LICZBA	%	LICZBA	%
Can f 1	55/ 46/ 43/ 29	Niskie	3	5,5	11	23,9	5	11,6	7	24,1
		średnie/wysokie	28	50,9	26	56,5	25	58,1	16	55,2
		bardzo wysokie	24	43,6	9	19,6	13	30,2	6	20,7
Can f 2	23/ 20/ 13/ 5	Niskie	2	8,7	0	0,0	2	15,4	1	20,0
		średnie/wysokie	13	56,5	16	80,0	3	23,1	1	20,0
		bardzo wysokie	8	34,8	4	20,0	8	61,5	3	60,0
Can f 4	5/ 1/ 2/ 0	Niskie	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		średnie/wysokie	1	20,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0
		bardzo wysokie	3	60,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Can f 5	22/ 36/ 33/ 41	Niskie	2	9,1	9	25,0	7	21,2	12	29,3
		średnie/wysokie	14	63,6	18	50,0	21	63,6	23	56,1
		bardzo wysokie	6	27,3	9	25,0	5	15,2	6	14,6
Can f 6	4/ 2/ 2/ 1	Niskie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		średnie/wysokie	1	25,0	1	50,0	2	100,0	1	100,0
		bardzo wysokie	3	75,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Equ c 1	19/ 30/ 22/ 11	Niskie	5	26,3	8	26,7	6	27,3	3	27,3
		średnie/wysokie	10	52,6	20	66,7	13	59,1	6	54,5
		bardzo wysokie	4	21,1	2	6,7	3	13,6	2	18,2
Fel d 1	43/ 81/ 85/ 72	Niskie	5	11,6	9	11,1	8	9,4	7	9,7
		średnie/wysokie	21	48,8	49	60,5	47	55,3	51	70,8
		bardzo wysokie	17	39,5	23	28,4	30	35,3	14	19,4
Fel d 4	35/ 34/ 38/ 29	Niskie	11	31,4	10	29,4	14	36,8	9	31,0
		średnie/wysokie	19	54,3	18	52,9	20	52,6	13	44,8
		bardzo wysokie	5	14,3	6	17,6	4	10,5	7	24,1
Mus m 1	9/ 17/ 16/ 7	Niskie	1	11,1	5	29,4	1	6,3	1	14,3
		średnie/wysokie	6	66,7	9	52,9	11	68,8	4	57,1
		bardzo wysokie	2	22,2	3	17,6	4	25,0	2	28,6
Bos d 6	31/ 15/ 6/ 2	Niskie	5	16,1	5	33,3	1	16,7	2	100,0
		średnie/wysokie	23	74,2	8	53,3	4	66,7	0	0,0
		bardzo wysokie	3	9,7	2	13,3	1	16,7	0	0,0
Can f 3	21/ 18/ 12/ 9	Niskie	4	19,0	5	27,8	3	25,0	2	22,2
		średnie/wysokie	14	66,7	11	61,1	5	41,7	5	55,6
		bardzo wysokie	3	14,3	2	11,1	4	33,3	2	22,2
Equ c 3	17/ 7/ 4/ 4	Niskie	5	29,4	5	71,4	0	0,0	1	25,0
		średnie/wysokie	10	58,8	2	28,6	2	50,0	3	75,0
		bardzo wysokie	2	11,8	0	0,0	2	50,0	0	0,0
Fel d 2	25/ 18/ 12/ 10	Niskie	7	28,0	6	33,3	4	33,3	4	40,0
		średnie/wysokie	14	56,0	11	61,1	6	50,0	4	40,0
		bardzo wysokie	4	16,0	1	5,6	2	16,7	2	20,0

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu ImmunoCAP ISAC, wyższe poziomy aslgE dla alergenów: Can f 1, Can f 5, Can f 6, Equ c 1, Fel d 1 oraz Fel d 2 odnotowano w wieku do 12 lat; Can f 4 w wieku 13-22 lata; Can f 2, Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3 w wieku 23-37 lat, a Fel d 2 w wieku powyżej 37 lat.

Generalnie w grupie do 12 lat najwyższe poziomy aslgE odnotowano w Can f 6, wyniki bardzo wysokie – 3 osoby (75,0%), średnie/wysokie – 1 osoba (25,0%) oraz Can f 4, wyniki bardzo wysokie – 3 osoby (60,0%), wyniki średnie/wysokie – 1 osoba (20,0%). W grupie 13-22 lata nie licząc poziomu dla Can f 4 (1 osoba) w Can f 6 wyniki bardzo wysokie – 1 osoba (50,0%), średnie/wysokie – 1 osoba (50,0%) oraz Can f 2, wyniki bardzo wysokie – 4 osoby (20,0%), wyniki średnie/wysokie – 16 osób (80,0%). W grupie 23-37 lat w Equ c 3, wyniki bardzo wysokie – 2 osoby (50,0%), wyniki średnie/wysokie – 2 osoby (50,0%) oraz Can f 2, wyniki bardzo wysokie – 8 osób (61,5%), wyniki średnie/wysokie – 3 osoby (23,1%). W grupie powyżej 37 lat w Can f 2, wyniki bardzo wysokie – 3 osoby (60,0%), wyniki średnie/wysokie – 1 osoba (20,0%) oraz Mus m 1, wyniki bardzo wysokie – 2 osoby (28,6%), wyniki średnie/wysokie – 4 osoby (57,1%).



Rycina 33 Wykres rozrzutu wyników stężeń aslgE (Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Equ c 1 oraz Fel d 1) względem wieku (wartość liniowa)



Rycina 34 Wykres rozrzutu wyników stężeń aslgE (Fel d 4, Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2) względem wieku (wartość liniowa)

Tabela 18 Korelacja wieku (wartość liniowa) i wyników stężeń aslgE

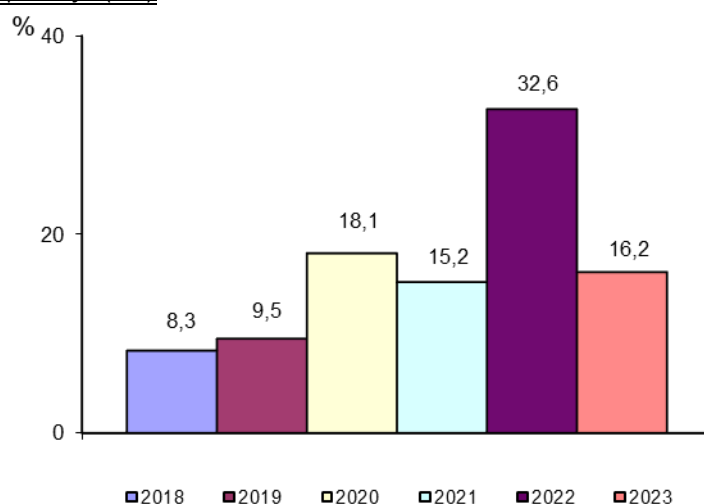
ALERGEN	N	R	t(N-2)	POZIOM P
Can f 1	173	-0,149	-1,976	0,050
Can f 2	61	0,274	2,187	0,033
Can f 4	8	0,037	0,090	0,931
Can f 5	132	-0,168	-1,949	0,054
Can f 6	9	-0,623	-2,107	0,073
Equ c 1	82	0,015	0,134	0,893
Fel d 1	281	-0,113	-1,908	0,057
Fel d 4	136	0,068	0,785	0,434
Mus m 1	49	0,046	0,315	0,754
Bos d 6	54	-0,251	-1,871	0,067
Can f 3	60	-0,029	-0,220	0,827
Equ c 3	32	-0,049	-0,268	0,790
Fel d 2	65	-0,032	-0,253	0,801

Wiek badanych pozostawał w istotnej statystycznie, niskiej korelacji z wynikami aslgE dla Can f 1 oraz Can f 2 ($p < 0,05$). Wynik Can f 5, Can f 6 oraz Fel d 1 na granicy istotności. Nadmienić należy, że wraz ze wzrostem wieku wzrastają wartości stężeń aslgE dla Can f 2, Can f 4, Equ c 1, Fel d 1 oraz Mus m 1. Wartości pozostałych alergenów maleją.

3.2 Allergy Xplorer- ALEX

3.2.1 Charakterystyka grupy badanej

3.2.1.1 Badana populacja (BP)



Rycina 35 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w badanej populacji

Badania testem Allergy Xplorer - ALEX przeprowadzono w latach 2018 do 2023. Badaniu poddano łącznie 420 osób. Najwięcej badanych było w roku 2022 – 137 osób (32,6%) oraz w 2020 roku – 76 osób (18,1%), najmniej w 2019 roku – 40 osób (9,5%) oraz w 2018 roku – 35 osób (8,3%).

Tabela 19 Płeć w badanej populacji

PŁEĆ	LICZBA	%
Kobieta	251	59,8
Mężczyzna	169	40,2
Razem	420	100,0

Ponad połowę badanej populacji stanowiły kobiety – 251 osób (59,8%).

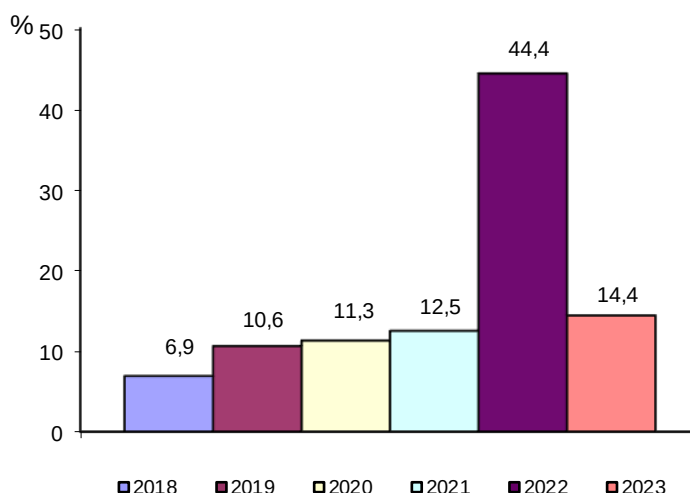
Tabela 20 Średni wiek w grupach płci badanej populacji

PŁEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN	MAKS	Q25	MEDIANA	Q75
Kobieta	251	38,6	18,464	36,26	40,85	1,0	76,0	26,0	39,0	51,0
Mężczyzna	169	29,8	20,060	26,74	32,83	1,0	77,0	12,0	28,0	44,0
Razem	420	35,0	19,578	33,15	36,90	1,0	77,0	20,0	37,0	48,0

Średnia wieku przystępujących do badania wyniosła 35,0 lat. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 55% wartości średniej, co świadczy o dużym zróżnicowaniu wiekowym. Średnio starszymi były kobiety, ze średnią – 38,6 lat, przy średniej wieku mężczyzn – 29,8 lat. Wiek minimalny identyczny – 1 rok, maksymalny zbliżony, wyższy w grupie mężczyzn – 77 lat.

3.2.1.2 Grupa uczulonych na min. jeden alergen zwierząt (UZ)

Wszystkie uzyskane wyniki poddano wstępnemu przesiewowi, pozostawiając do dalszej analizy jedynie te, które posiadały dodatni wynik, tj. $\text{asIgE} \geq 0,3 \text{ kU/l}$, przynajmniej dla jednego ekstraktu lub jednej molekuly alergenu zwierzęcego (UZ), tj. Can f_Fd1, Can f_male urine, Can f, Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 6, Cav p, Cav p 1, Cri c, Fel d, Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7, Mus m 1, Ory c_epithelia, Ory c 1, Ory c 2, Ory c 3, Phod s 1, Rat n, Bos d 2, Cap h_epithelia, Equ c_epithelia, Equ c 1, Equ c 3, Equ c 4, Ovi a_epithelia, Sus d_epithelia.



Rycina 36 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

Dalszej analizie poddano wyniki 160 osób, czyli 38% badanej populacji. Najwięcej badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt było w roku 2022 – 71 osób (44,4%) – 51,8% ogółu badanych w danym roku oraz w 2023 roku – 23 osoby (14,4%/ 33,8% ogółu), najmniej w 2019 roku – 17 osób (10,6%/ 42,5% ogółu) oraz w 2018 roku – 11 osób (6,9%/ 31,4% ogółu).

Tabela 21 Płeć badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

PŁEĆ	LICZBA	%
Kobieta	86	53,8
Mężczyzna	74	46,3
Razem	160	100,0

Z całej badanej populacji, do grupy uczulonych na min. jeden alergen zwierząt włączono 34% kobiet przystępujących pierwotnie do badania i 44% mężczyzn. Ponad połowę i zarazem liczniejszą grupę wśród UZ stanowiły kobiety – 86 osób (53,8%).

Tabela 22 Średni wiek w grupach płci uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

PŁEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN	MAKS	Q25	MEDIANA	Q75
Kobieta	86	31,8	17,805	27,96	35,60	2,0	74,0	17,0	34,0	45,0
Mężczyzna	74	27,3	19,623	22,74	31,83	2,0	77,0	9,0	23,5	38,0
Razem	160	29,7	18,743	26,77	32,63	2,0	77,0	12,5	28,5	43,0

Średnia wieku badanych w grupie UZ, tj. posiadających aslgE $\geq 0,3$ kU/l dla minimum jednego alergenu zwierzęcego, wyniosła – 29,7 lat. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 63% wartości średniej, co świadczy o dużym zróżnicowaniu wiekowym. Średnio starszymi były kobiety, ze średnią – 31,8 lat, przy średniej wieku mężczyzn – 27,3 lat. Wiek minimalny identyczny – 2 lata, maksymalny zbliżony, wyższy w grupie mężczyzn – 77 lat.

3.2.1.3 Grupy wiekowe badanych

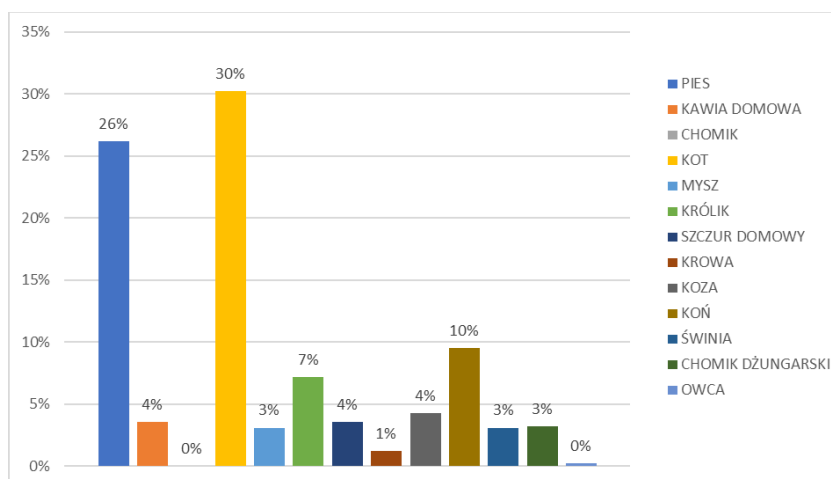
Tabela 23 Grupy wiekowe badanych

WIEK	LICZBA	%
do 18 lat	57	35,6
19-38 lata	51	31,9
39-77 lat	52	32,5
Razem	160	100,0

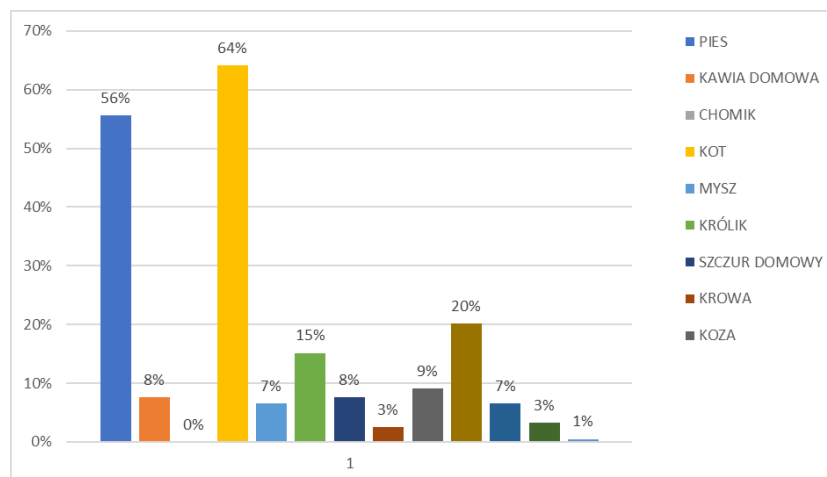
Badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt podzielono na trzy grupy wiekowe biorąc pod uwagę kwartyle i medianę. Najliczniejszą grupę stanowili badani w wieku do 18 lat – 57 osób (35,6%), najmniej liczną w wieku 19-38 lat – 51 osób (31,9%).

3.2.2 Otrzymane wyniki

3.2.2.1 Ogólna analiza profilu uczuleniowego badanych



Rycina 37 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w badanej populacji

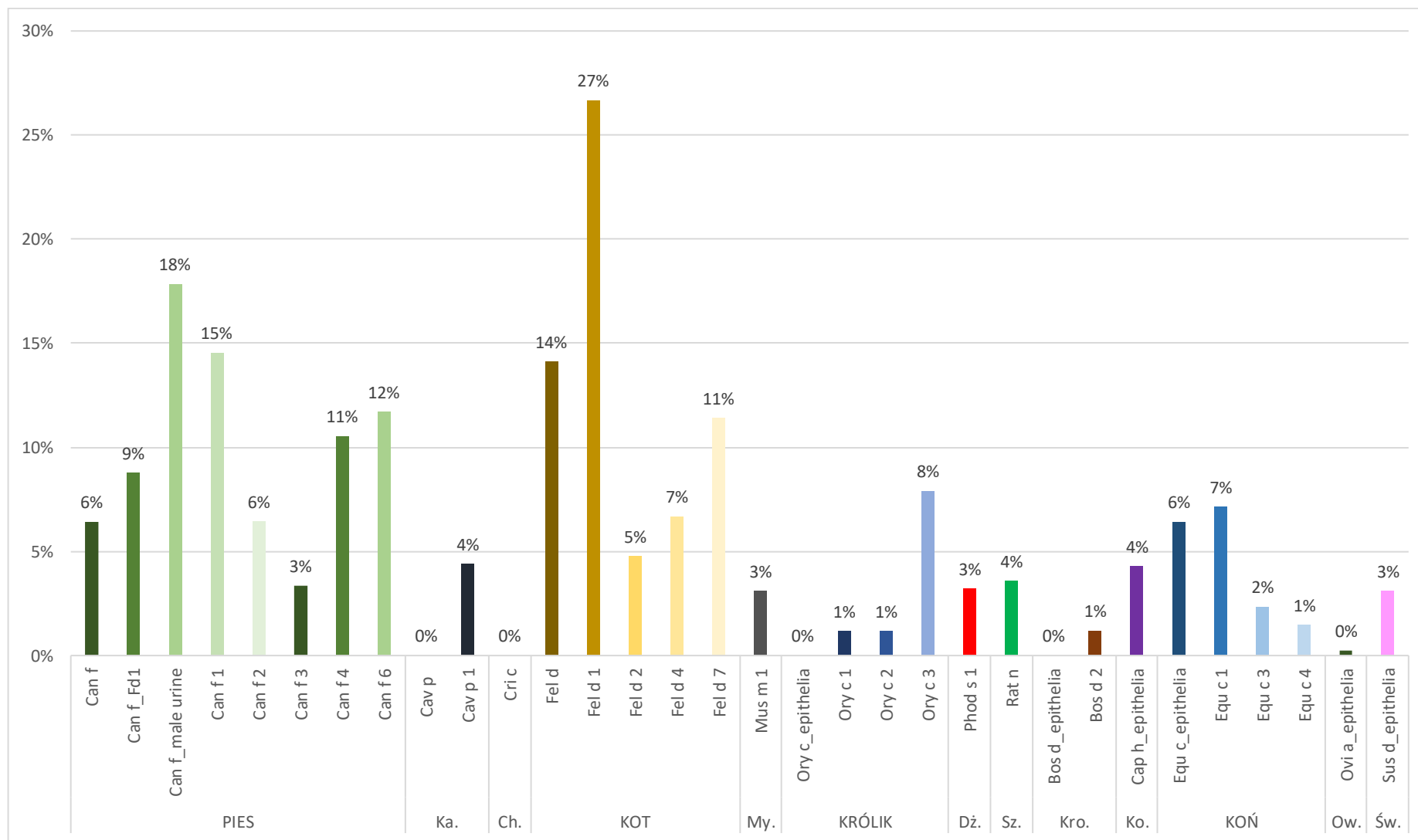


Rycina 38 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt

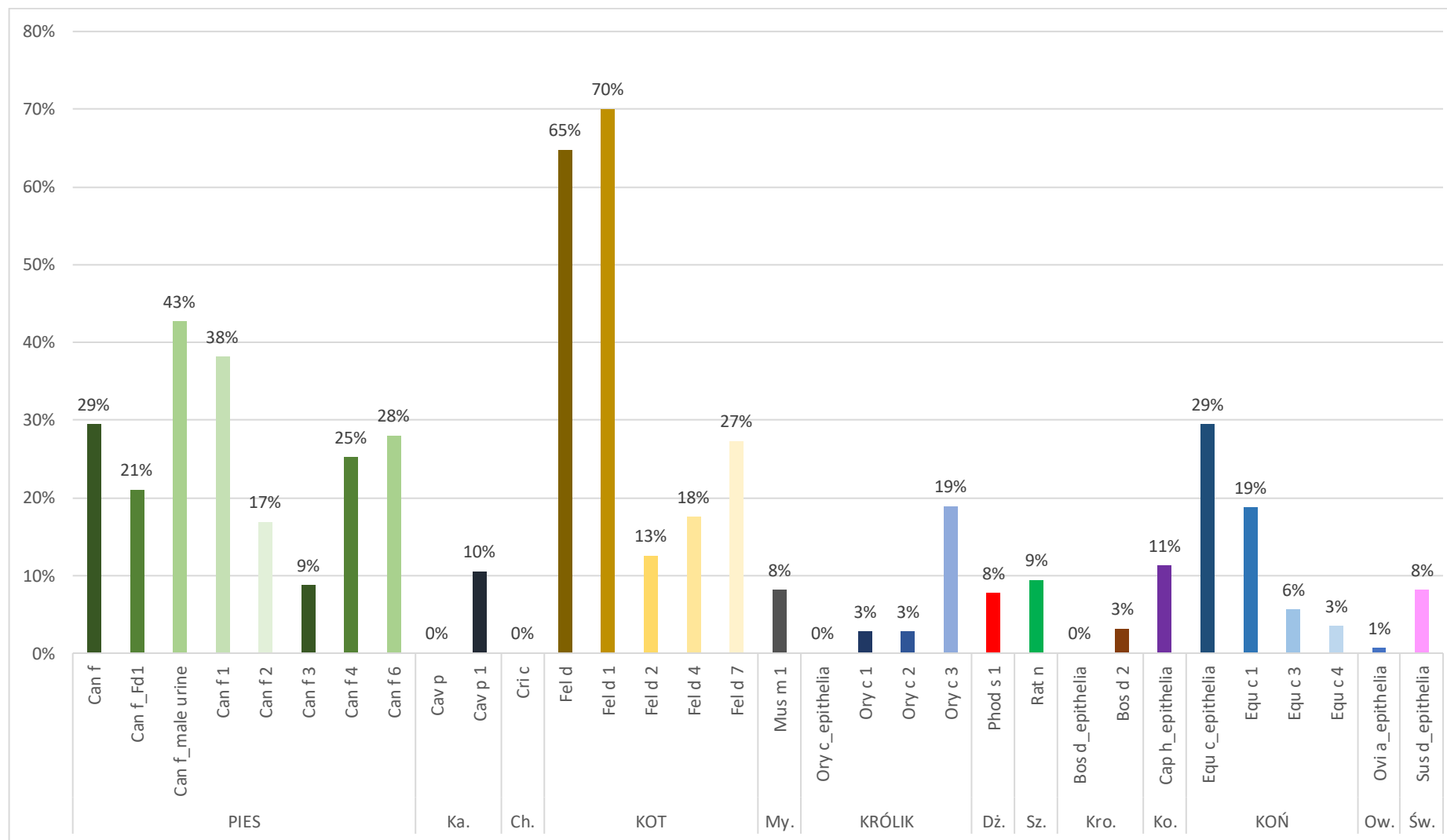
W Allergy Xplorer - ALEX najczęściej stwierdzano uczulenie na kota u 30% badanej populacji (420 osób), co stanowiło 64% osób posiadających asIgE $\geq 0,3$ kU/l dla min. jednej komponenty alergenu zwierzęcego (UZ), na psa u 26% (co stanowiło 56% UZ), a na konia u 10% (co stanowiło 20% UZ). Najrzadziej stwierdzano uczulenie na chomika i owcę – 0% badanej populacji oraz na krowę – 1% (3% UZ).

3.2.2.2 Analiza profilu uczuleniowego badanych z uwzględnieniem komponent alergenicowych

W analizowanych danych najwięcej przypadków obecności asIgE stwierdzono dla Fel d 1 - 27% badanej populacji (70% UZ), Can f_{male} urine – 18% (43% UZ), Can f 1 – 15% (38% UZ) oraz dla Fel d – 14% (65% UZ); najmniej dla Cav p, Cri c, Ory c_{epithelia} oraz Bos d_{epithelia} po 0%.



Rycina 39 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty alergenowe w badanej populacji (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dzungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)



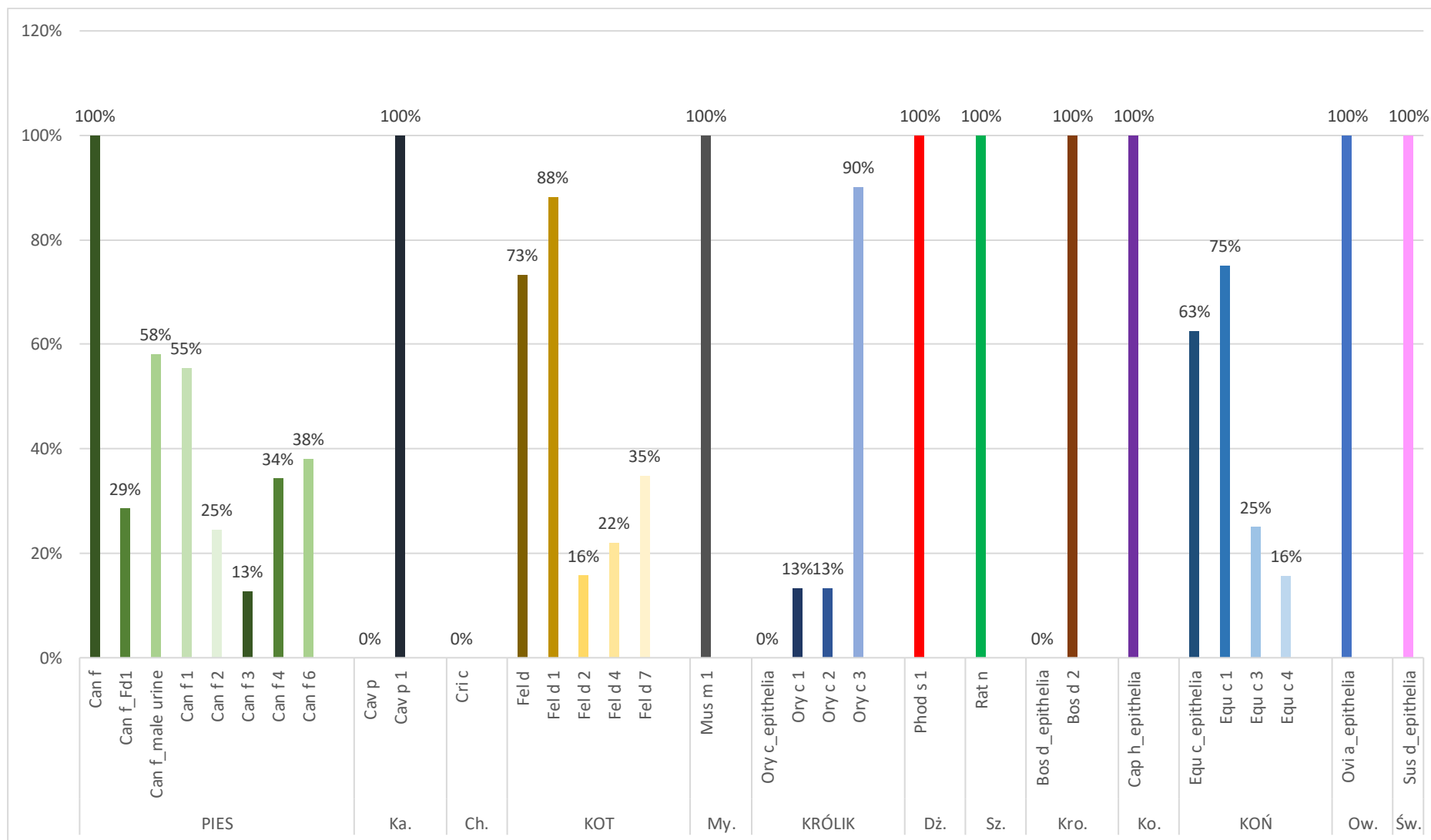
Rycina 40 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty wśród osób uczulonych na min. jedno zwierzę (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

3.2.2.3 Odsetek uczuleń na komponenty alergenowe poszczególnych zwierząt

W przypadku uczulenia na psa najczęściej stwierdzano asIgE dla ekstraktu Can f – 100%, a najrzadziej dla Can f 3 – 13%. W przypadku uczulenia na kawię stwierdzono jedynie obecność asIgE dla Cav p 1, a nigdy nie występowały asIgE dla ekstraktu Cav p. Nikt z badanej populacji nie był uczulony na chomika. W przypadku uczulenia na kota najczęściej stwierdzano asIgE dla Fel d 1 – 88%, a najrzadziej dla Fel d 2 – 16%. W przypadku uczulenia na królika najczęściej stwierdzano asIgE dla Ory c 3 – 90%, a najrzadziej dla Ory c_epithelia – 0%. W przypadku uczulenia na krowę stwierdzono jedynie obecność asIgE dla Bos d 2, a nigdy nie występowały asIgE dla Bos d_epithelia. W przypadku uczulenia na konia najczęściej stwierdzano asIgE dla Equ c 1 – 75%, a najrzadziej dla Equ c 4- 16%.

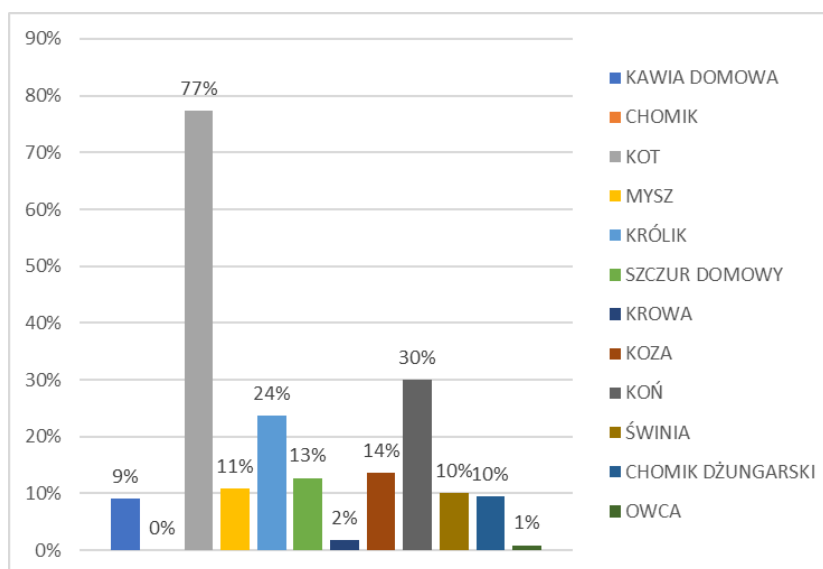
Z uwagi na to, że w Allergy Xplorer - ALEX obecne są jedynie pojedyncze alergeny myszy, chomicznika dżungarskiego, szczura, kozy, owcy i świni, we wszystkich przypadkach osób uczulonych na te zwierzęta, stwierdzano asIgE właśnie dla ich alergenów.

W KOLEJNYM ETAPIE ANALIZY WYNIKÓW OCENIANO JAK CZĘSTO WYSTĘPOWAŁY UCZULENIA NA POZOSTAŁE ZWIERZĘTA WŚRÓD OSÓB UCZULONYCH NA PSA, KAWIĘ DOMOWĄ, KOTA, MYSZ, KRÓLIKA, CHOMICZNIKA DŻUNGARSKIEGO, SZCZURA, KROWĘ, KOZĘ, KONIA, OWCĘ I ŚWINIĘ.



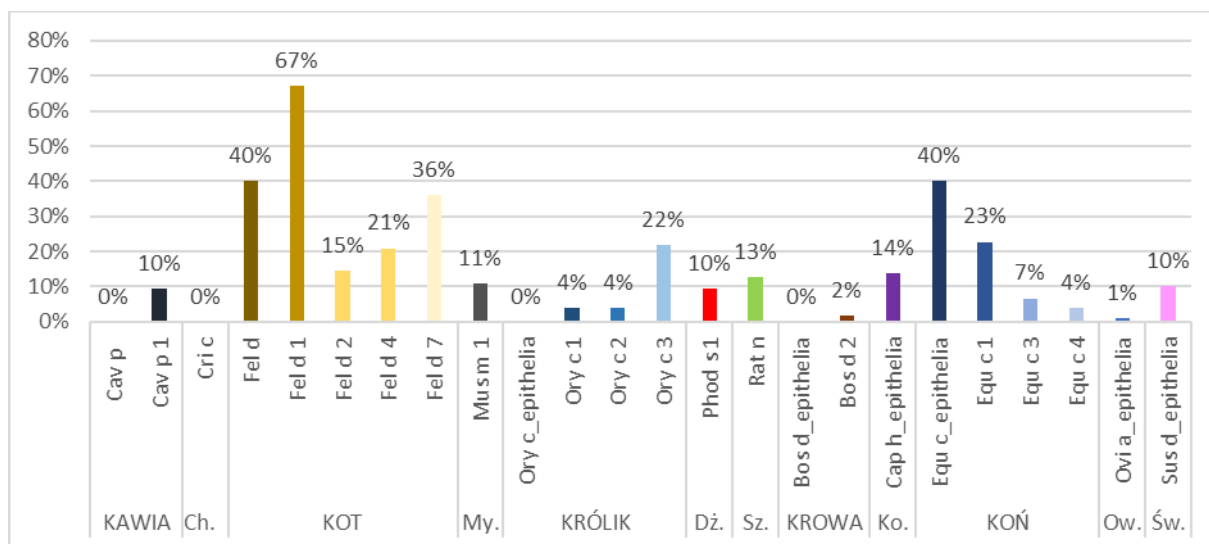
Rycina 41 Odsetek uczuleń na komponenty alergeny poszczególnych zwierząt (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawa domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dzungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

3.2.2.4 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na psa



Rycina 42 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na psa

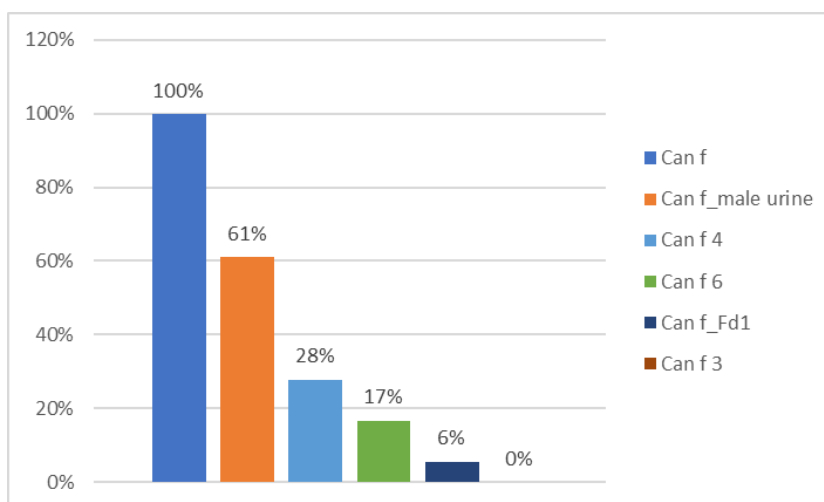
W grupie osób uczulonych na psa (obecność asIgE dla min. jednego alergenu/komponenty alergenowej psa) najczęściej występowało również uczulenie na kota (77%), a najrzadziej na owcę (1%); nie brano pod uwagę uczuleń na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.



Rycina 43 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na psa (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

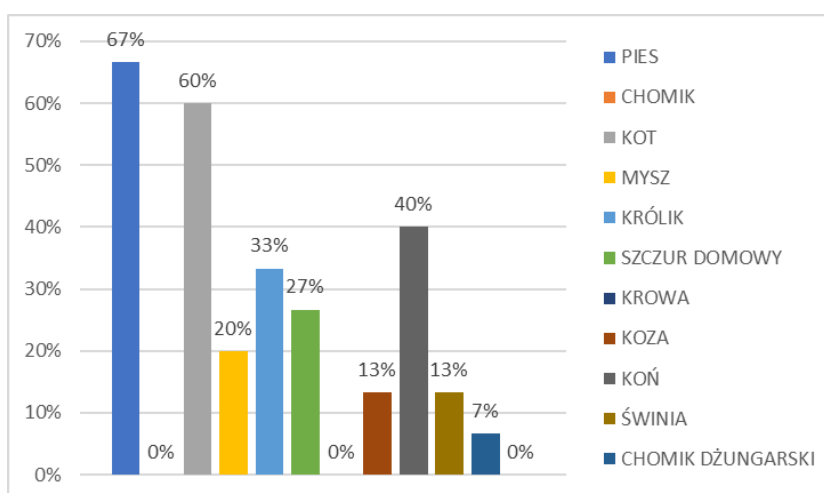
W grupie osób uczulonych na psa najczęściej stwierdzano asIgE dla Fel d 1 (67%), Fel d oraz Equ c_epithelia (po 40%), a brak asIgE stwierdzono dla Cri c, Ory c_epithelia oraz Bos d _epithelia.

W badanej populacji u 5% stwierdzono uczulenie wyłącznie na psa, co odpowiada 12% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ). Na Ryc. 44 przedstawiono częstość występowania ekstraktu Can f oraz poszczególnych komponent alergenyw w przypadku osób uczulonych wyłącznie na psa.



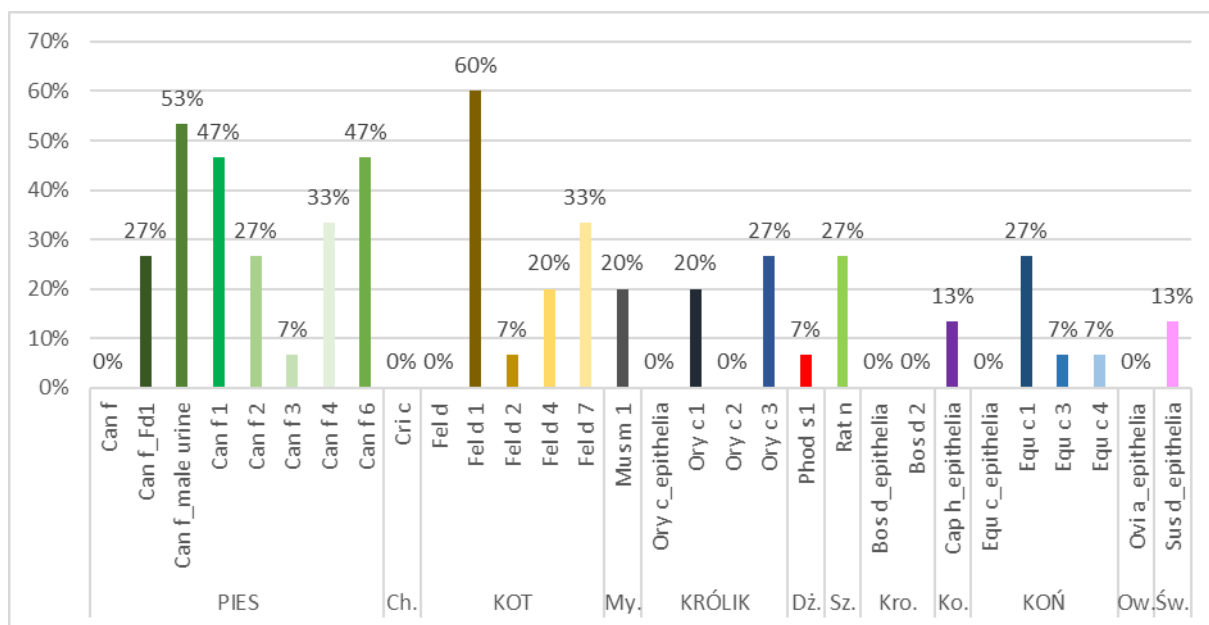
Rycina 44 Odsetek ekstraktu oraz komponent alergenyw u osób uczulonych wyłącznie na psa

3.2.2.5 Analiza profilu alergenyw pacjentów uczulonych na kawię domową



Rycina 45 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na kawię domową

W grupie osób uczulonych na kawie domową (obecność asIgE dla Cav p 1; u nikogo z badanych nie stwierdzono asIgE dla Cav p) najczęściej stwierdzano również uczulenie na psa (67%), kota (60%) i konia (40%), a nie stwierdzono współistniejącego uczulenia na chomika, krowy i owcy (0%).

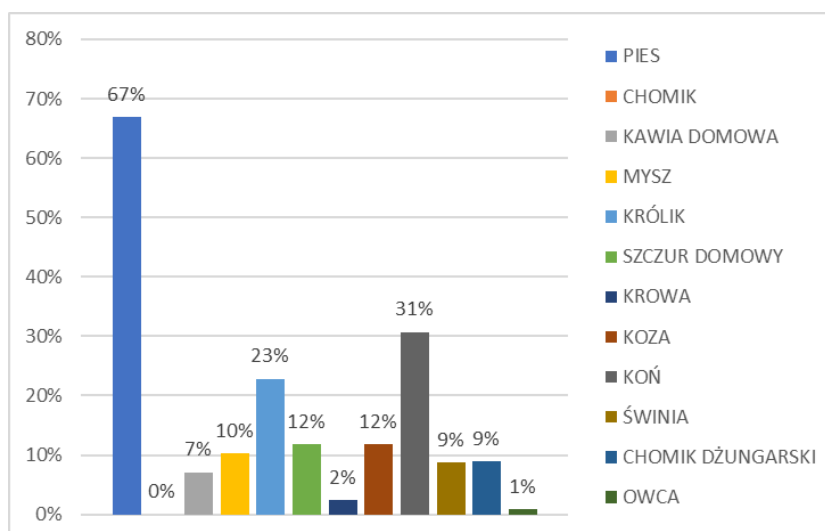


Rycina 46 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na kawie domową (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dzungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na kawie domową najczęściej stwierdzono również obecność asIgE dla Fel d 1 (60%), Can f_male urine (53%) oraz dla Can f 1 i Can f 6 (po 47%), a nie stwierdzono asIgE dla Can f, Cri c, Fel d, Ory c_epithelia, Ory c 2, Bos d_epithelia, Equ c_epithelia oraz Ovi a_epithelia.

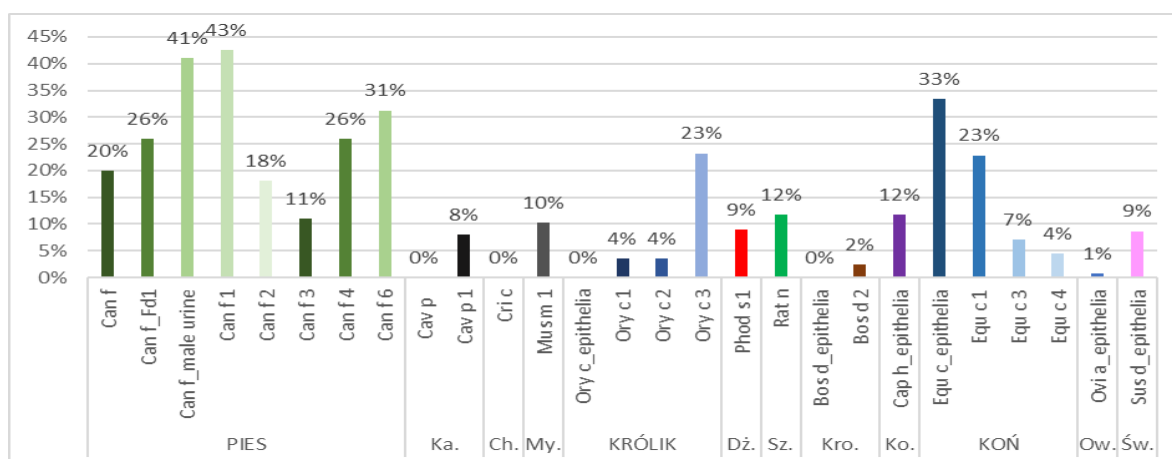
W badanej populacji nie stwierdzono występowania uczulenia wyłącznie na kawie domową.

3.2.2.6 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na kota.



Rycina 47 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na kota

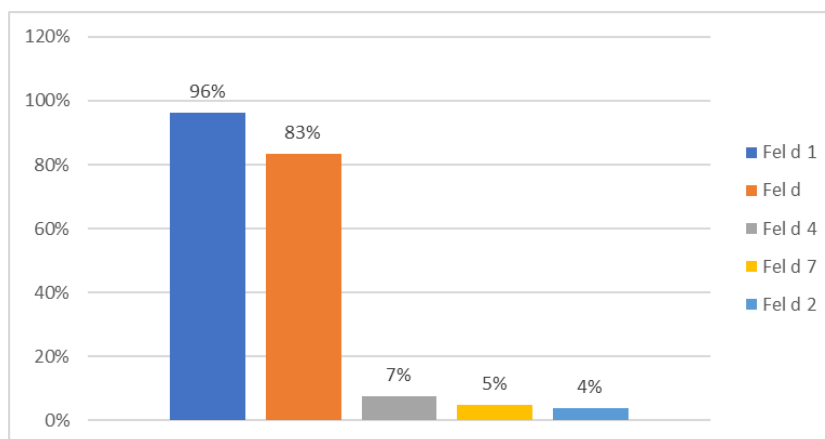
W grupie osób uczulonych na kota (obecność asIgE dla min. jednego alergenu kota) najczęściej stwierdzano również uczulenie na psa (67%), konia (31%) oraz królika (23%), a najrzadziej dla krowę (2%) i owcę (1%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.



Rycina 48 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na kota (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dz. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

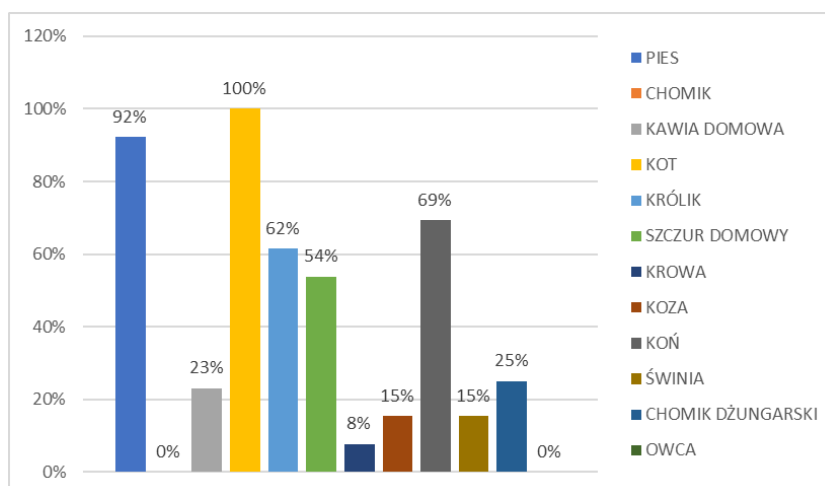
W grupie osób uczulonych na kota najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Can f_1 (43%), Can f_male urine (41%) oraz dla Equ c_epithelia (33%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Cav p, Cri c, Ory c_epithelia oraz Bos d_epithelia.

W badanej populacji u 6% stwierdzono uczulenie wyłącznie na kota, co odpowiada 17% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ). Na Ryc. 49 przedstawiono częstość występowania ekstraktu Fel d oraz poszczególnych komponent alergenowych w przypadku osób uczulonych wyłącznie na kota.



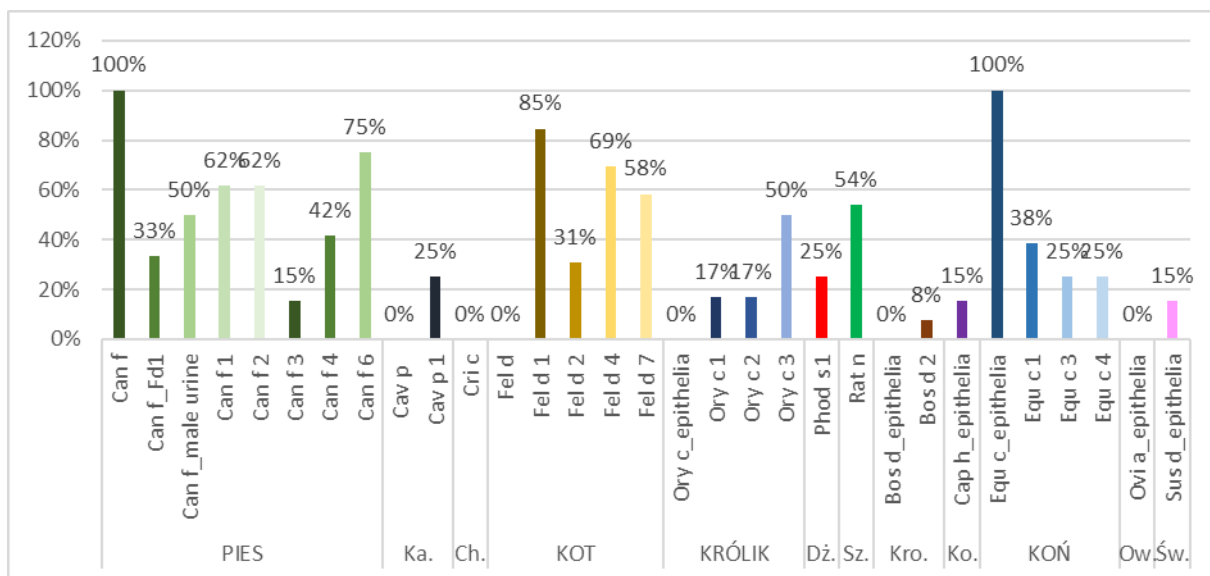
Rycina 49 Odsetek ekstraktu oraz komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na kota

3.2.2.7 Analiza profilu alergenicznego pacjentów uczulonych na mysz.



Rycina 50 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na mysz

W grupie osób uczulonych na mysz (obecność asIgE dla Mus m 1) najczęściej stwierdzano również uczulenie na kota (100%), psa (92%) oraz konia (69%), a najrzadziej na krowę (8%) i owcę (0%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla gryzonia.

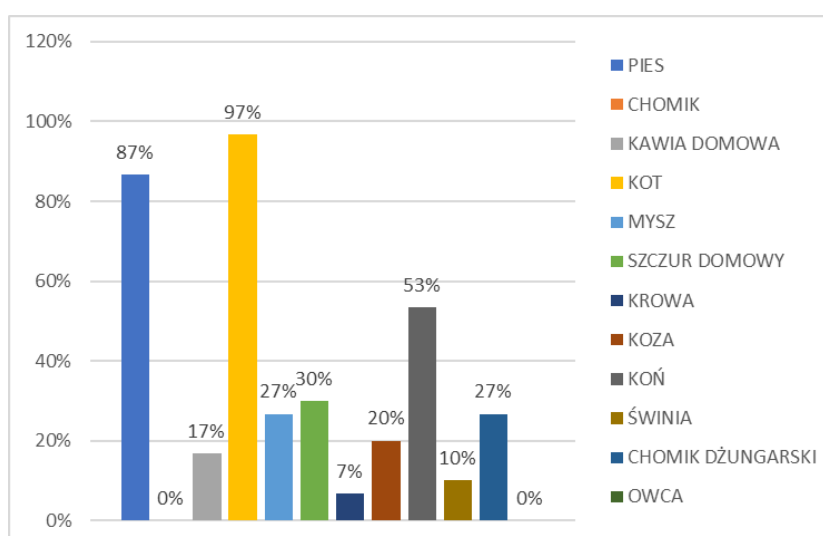


Rycina 51 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na mysz (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na mysz najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Can f i Equ c_epithelia (po 100%), Fel d 1 (85%) oraz dla Can f 6 (75%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Cav p, Cri c, Fel d, Ory c_epithelia oraz Ovi a_epithelia.

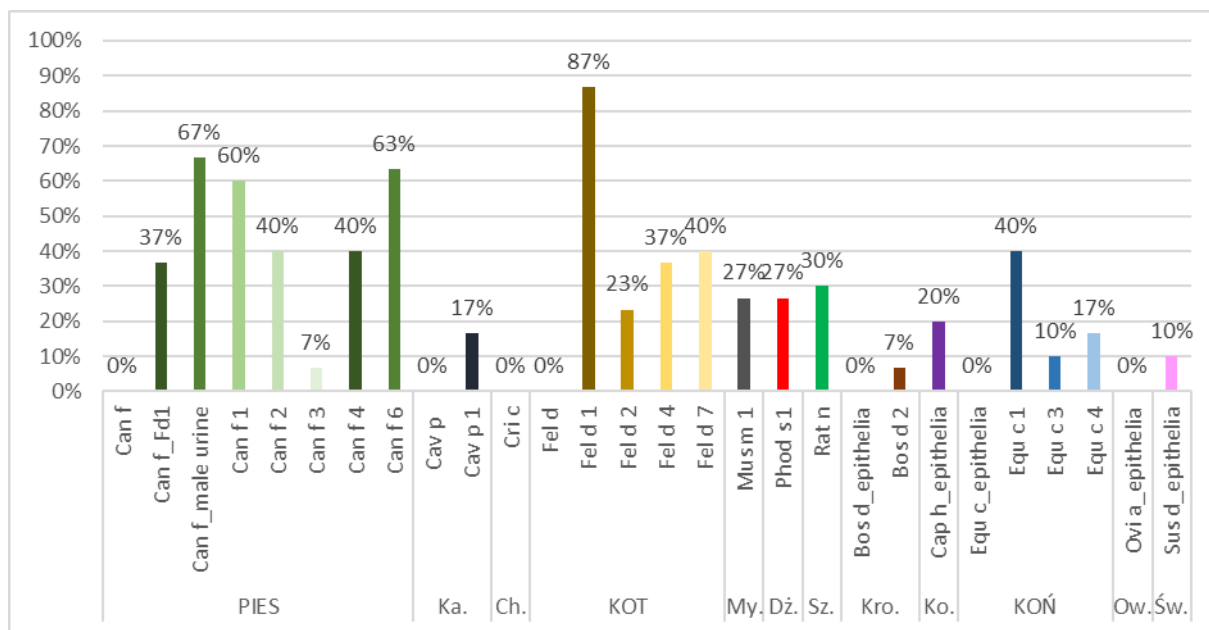
W badanej populacji nie stwierdzono uczulenia wyłącznie na mysz.

3.2.2.8 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na królika.



Rycina 52 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na królika

W grupie osób uczulonych na królika (obecność asIgE dla min. jednego alergenu królika) najczęściej stwierdzano również uczulenie na kota (97%), psa (87%) oraz konia (53%), a najrzadziej na krowę (7%) i owcę (0%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.

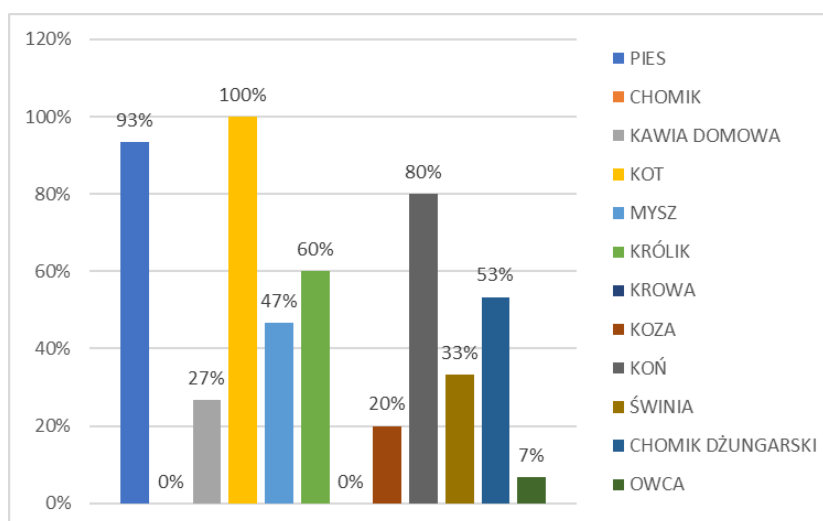


Rycina 53 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na królika (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dz. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na królika najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Fel d 1 (87%), Can f_male urine (67%) oraz dla Can f 6 (63%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Can f, Cav p, Cri c, Fel d, Bos d_epithelia oraz Ovi a_epithelia.

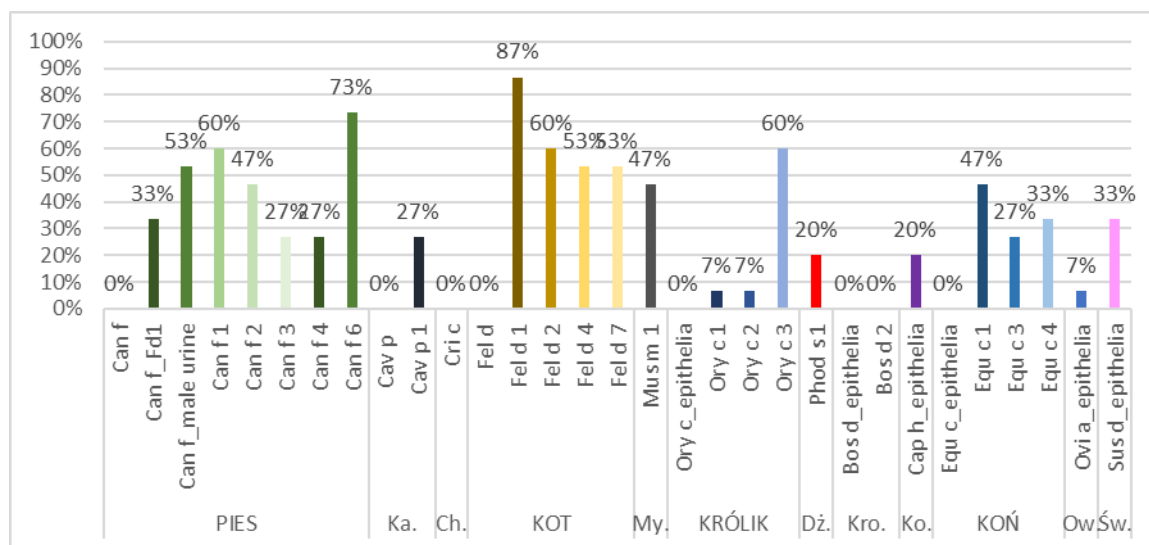
W badanej populacji nie stwierdzono uczulenia wyłącznie na królika.

3.2.2.9 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na szczura.



Rycina 54 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na szczura

W grupie osób uczulonych na szczura (obecność asIgE dla Rat n) najczęściej stwierdzano również uczulenie na kota (100%), psa (93%) oraz konia (80%), a najrzadziej na owcę (7%) i krowę (0%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.

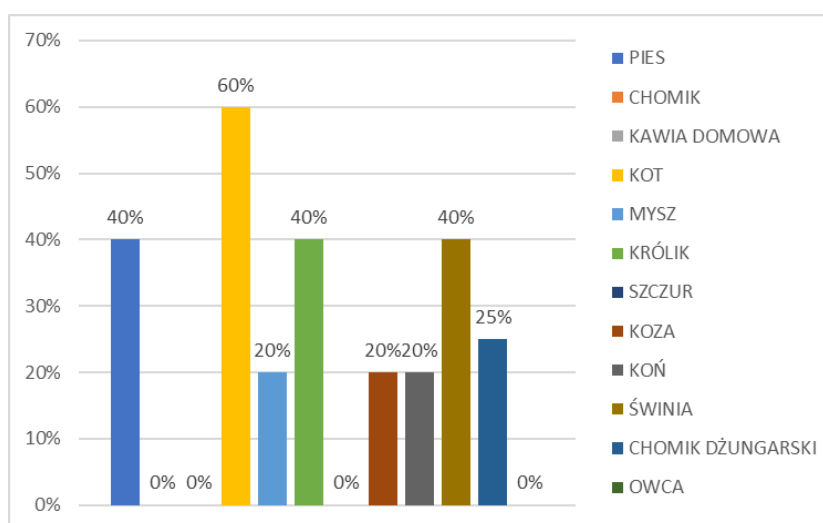


Rycina 55 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na szczura (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na szczura najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Fel d 1 (87%), Can f 6 (73%) oraz dla Can f 1, Fel d 2 i Ory c 3 (po 60%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Can f, Cav p, Cri c, Fel d, Ory c_epithelia oraz Bos d_epithelia, Bos d 2 oraz Equ c_epithelia.

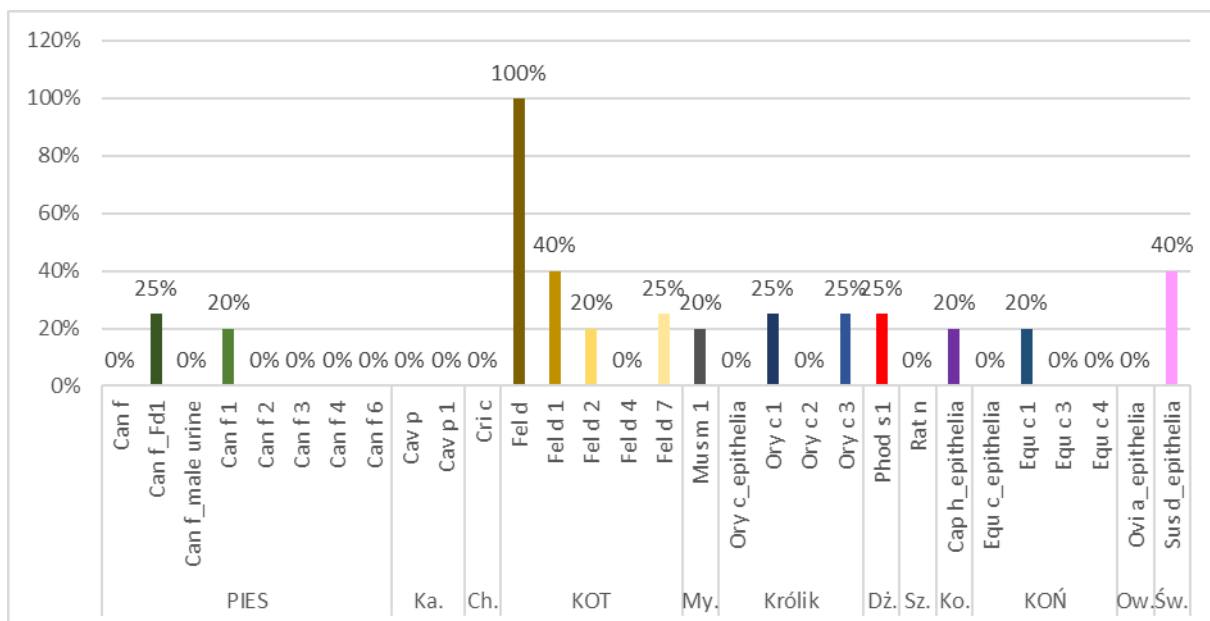
W badanej populacji nie stwierdzono uczulenia wyłącznie na szczura.

3.2.2.10 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na krowę



Rycina 56 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na krowę

W grupie osób uczulonych na krowę (obecność asIgE dla Bos d_epithelia lub Bos d 2) najczęściej stwierdzano również uczulenie na kota (60%), psa, królika i świnie (po 40%), a najrzadziej na kawię domowa, szczura i owcę (0%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.

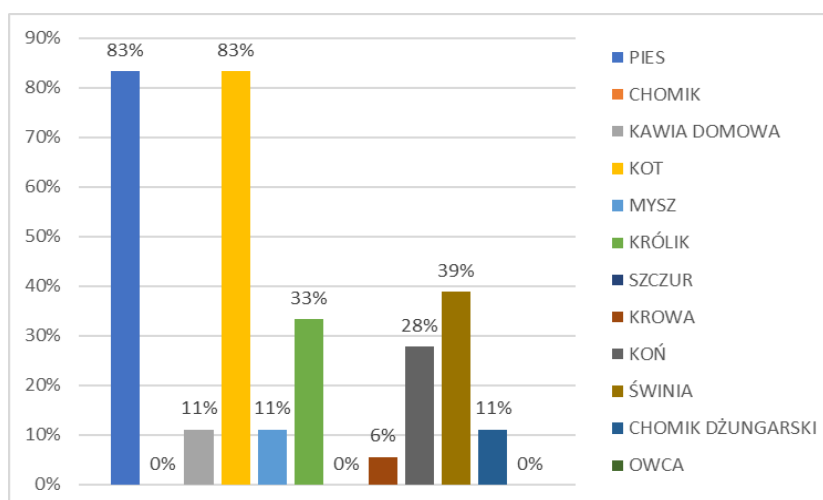


Rycina 57 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na krowę (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dz. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na krowę najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Fel d (100%), Fel d 1 i Sus d_epithelia (po 40%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Can f, Can f_male urine, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 6, Cav p, Cav p 1, Cri c, Fel d 4, Ory c_epithelia, Ory c 2, Rat n, Equ c_epithelia, Equ c 3, Equ c 4 oraz Ovi a_epithelia.

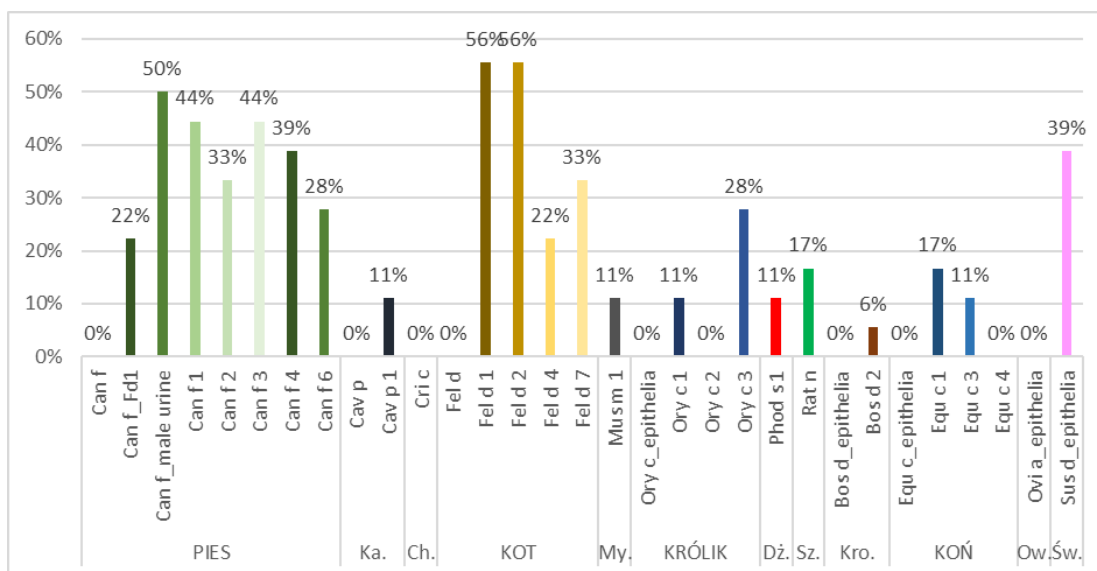
W badanej populacji nie stwierdzono uczulenia wyłącznie na krowę.

3.2.2.11 Analiza profilu alergenicznego pacjentów uczulonych na krowę



Rycina 58 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na krowę

W grupie osób uczulonych na skórę (obecność asIgE dla Cap h_epithelia) najczęściej stwierdzano również uczulenie na psa i kota (po 83%) oraz świnie (39%), a najrzadziej na szczura i owcę (0%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.

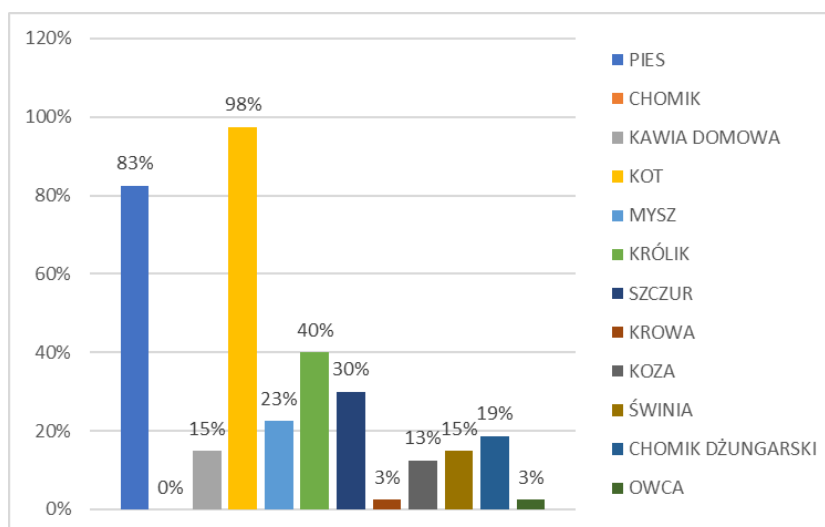


Rycina 59 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na skórę (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na skórę najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Fel d 1 i Fel d 2 (po 56%) oraz dla Can f_male urine (50%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Can f, Cav p, Cri c, Fel d, Ory c_epithelia, Ory c 2, Bos d_epithelia, Equ c_epithelia, Equ c 4 oraz Ovi a_epithelia.

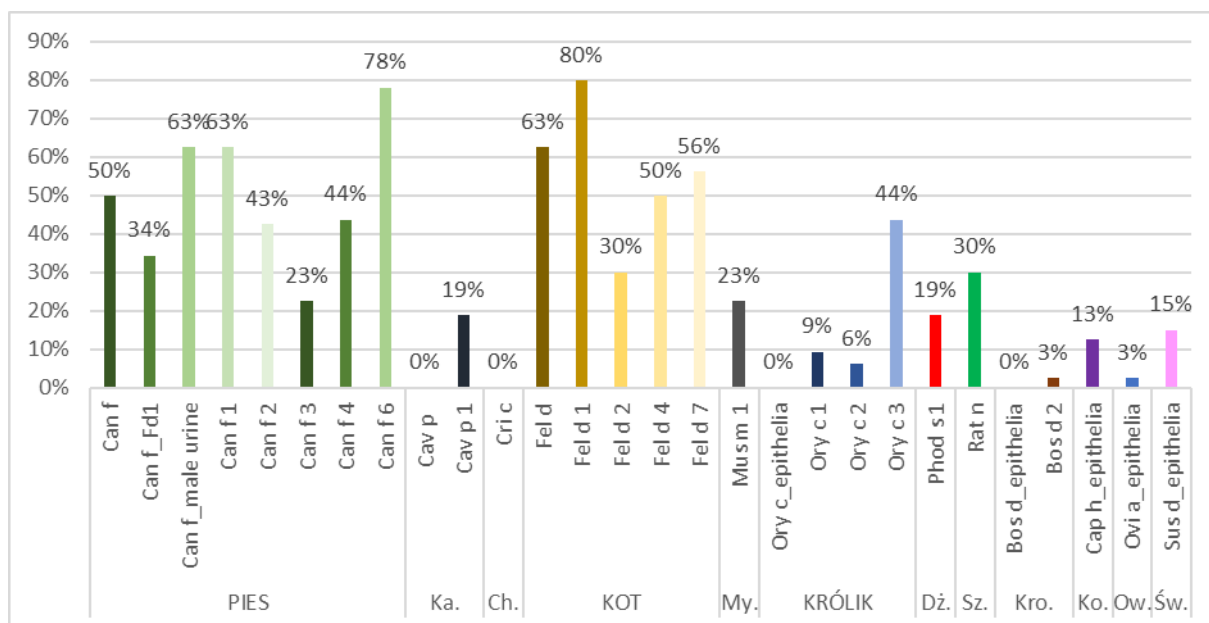
W badanej populacji u 0,2% stwierdzono uczulenie wyłącznie na skórę, co odpowiada 0,6% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ).

3.2.2.12 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na konia



Rycina 60 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na konia

W grupie osób uczulonych na konia (obecność asIgE dla ekstraktu lub min. jednej komponenty alergenowe konia) najczęściej stwierdzano również uczulenie na kota (98%), psa (83%) oraz królika (40%), a najrzadziej na krowę i owcę (po 3%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.

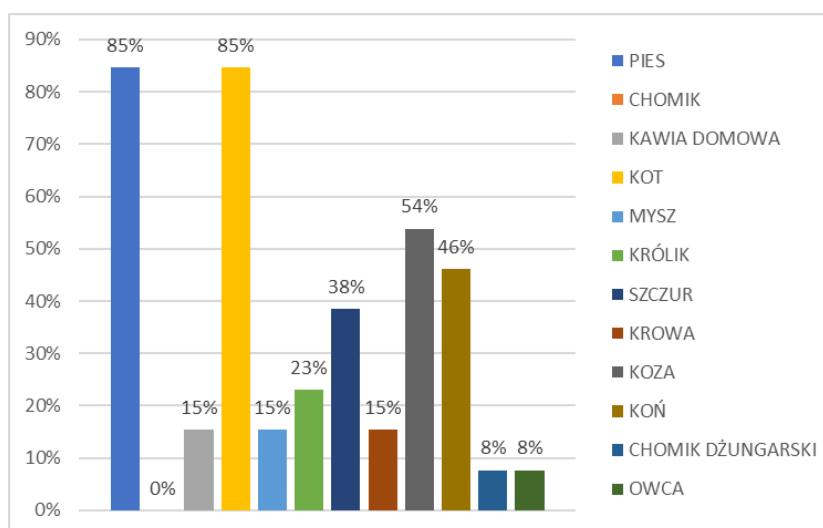


Rycina 61 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na konia (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na konia najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Fel d 2 (80%), Can f 6 (78%) oraz dla Can f_male urine, Can f 1 oraz Fel d (po 63%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Cav p, Cri c, Ory c_epithelia oraz Bos d_epithelia.

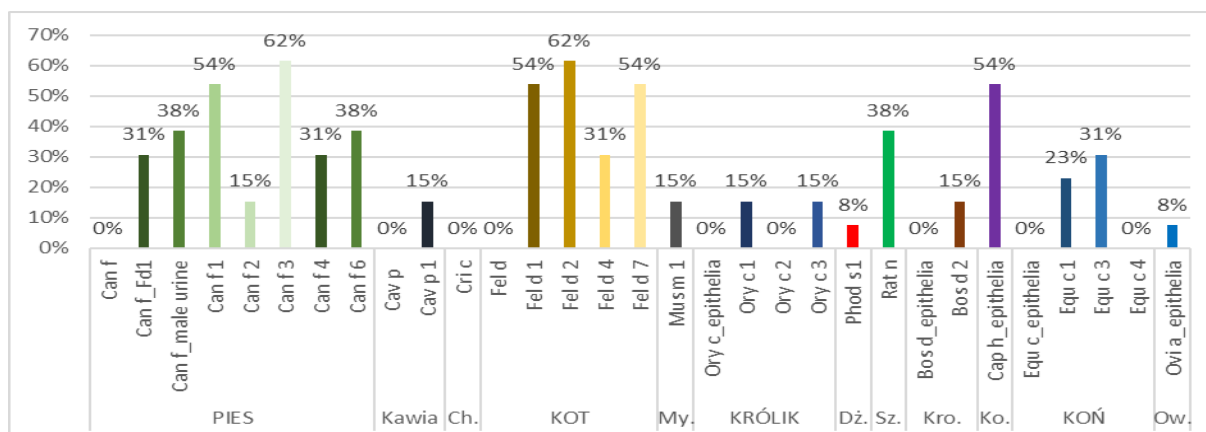
W badanej populacji nie stwierdzono uczulenie wyłącznie na konia.

3.2.2.13 Analiza profilu alergenicowego pacjentów uczulonych na świnie



Rycina 62 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na świnie

W grupie osób uczulonych na świnie (obecność asIgE dla Sus d_epithelia) najczęściej stwierdzano również uczulenie na psa i kota (85%), kozę (54%) oraz konia (46%), a najrzadziej na chomicznika dżungarskiego i owcę (po 8%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.

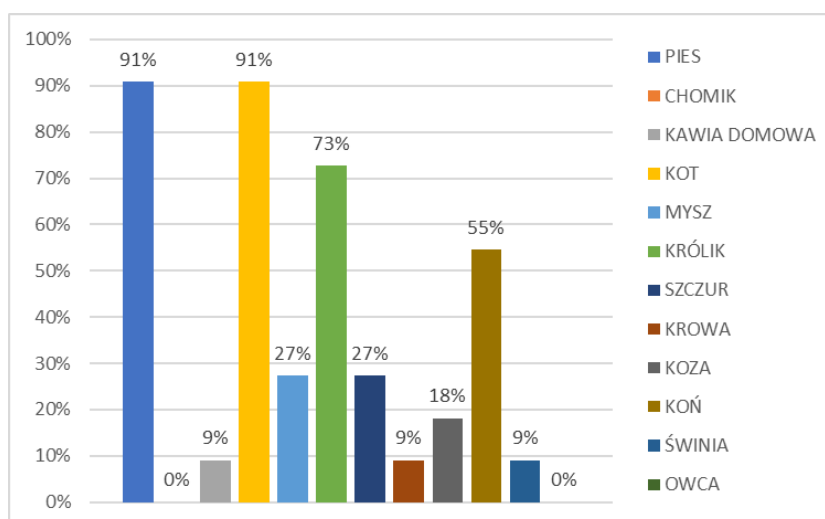


Rycina 63 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na świnie (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na świnie najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Can f 3 i Fel d 2 (po 62%) oraz dla Can f 1, Fel d 1, Fel d 7 i Cap h_epithelia (po 54%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Can f, Cav p, Cri c, Fel d, Ory c_epithelia, Ory c 2, Bos d_epithelia i Equ c 4.

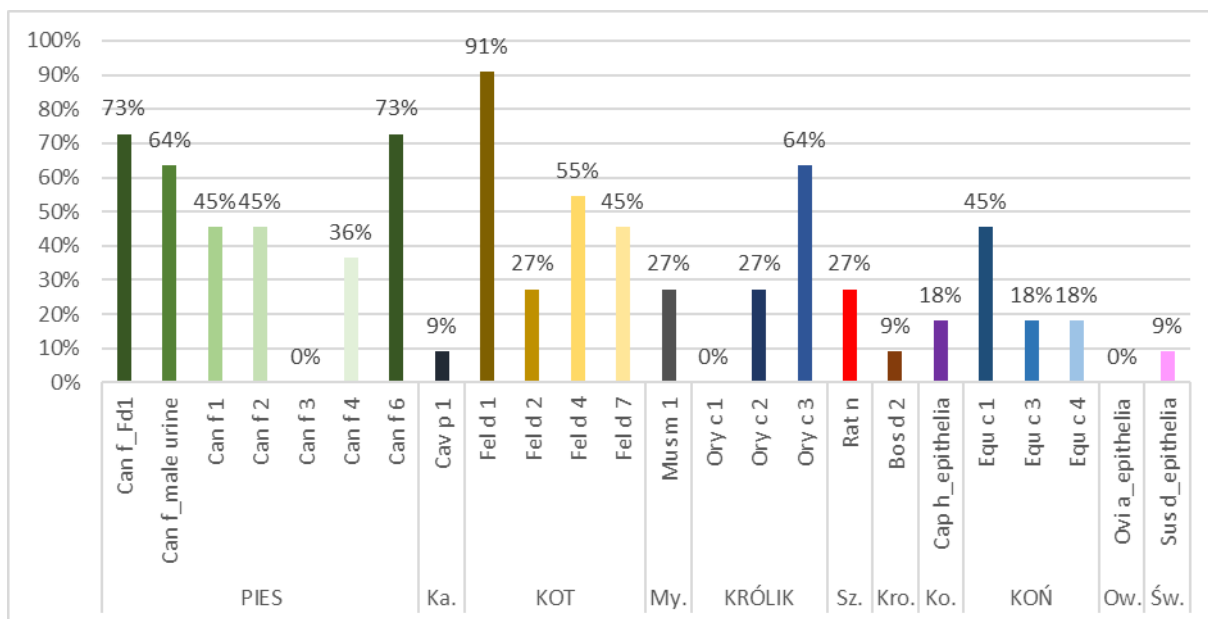
W badanej populacji u 0,2% stwierdzono uczulenie wyłącznie na świnie, co odpowiada 0,6% w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (UZ).

3.2.2.14 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na chomicznika dzungarskiego



Rycina 64 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na chomicznika dzungarskiego

W grupie osób uczulonych na chomicznika dzungarskiego (obecność asIgE dla Phod s 1) najczęściej stwierdzano również uczulenie na psa i kota (po 91%), królika (73%) oraz konia (55%), a najrzadziej na kawię domową, krowę i świnie (po 9%) oraz na owcę (0%); nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał asIgE dla tego gryzonia.

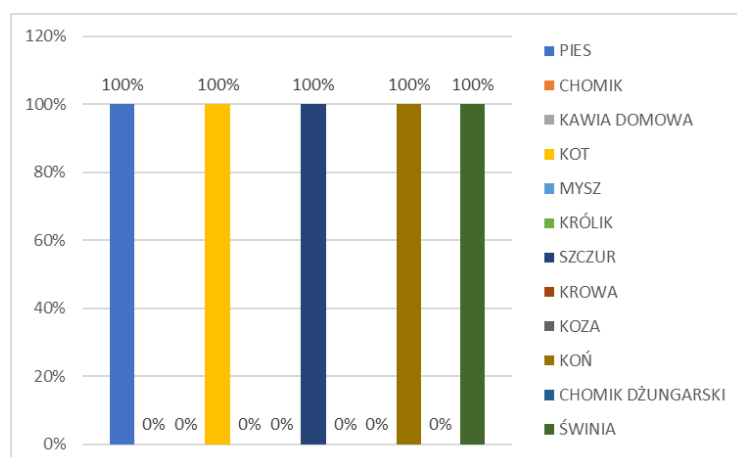


Rycina 65 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na chomicznika dżungarskiego (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na chomicznika dżungarskiego najczęściej stwierdzano również obecność asIgE dla Fel d 1 (91%), Can f_Fd1 i Can f 6 (po 73%) oraz dla Can f_male urine i Ory c 3 (po 64%), u nikogo nie stwierdzono obecności asIgE dla Can f 3, Ory c 1 oraz Ovi a epithelia. Należy zaznaczyć, że inna kombinacja alergenów wynika z tego, że Phod s 1 obecne jest wyłącznie w Allergy Xplorer - ALEX².

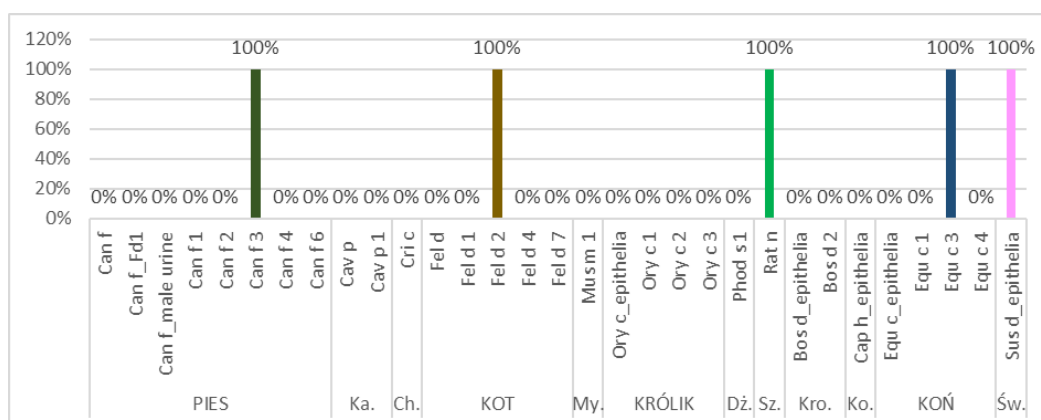
W badanej populacji u 0,3% stwierdzono uczulenie wyłącznie na chomicznika dżungarskiego, co odpowiada 0,7% w grupie osób uczulonych na jakiegokolwiek zwierzę (UZ).

3.2.2.15 Analiza profilu alergenowego pacjentów uczulonych na owcę



Rycina 66 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na owcę

W grupie osób uczulonych na owcę (obecność aslgE dla Ovi a_epithelia) wszyscy uczuleni byli również na psa, kota, szczura, konia i świnie; nie brano pod uwagę uczulenia na chomika, gdyż w badanej populacji nikt nie posiadał aslgE dla tego gryzonia.



Rycina 67 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na owcę (Celem zachowania czytelności ryciny zastosowano skrócone nazwy zwierząt: Ka. – kawia domowa, Ch. – chomik, My. – mysz, Dż. – chomicznik dżungarski, Sz. – szczur, Kro. – krowa, Ko. – koza, Ow. – owca, Św. – świnia)

W grupie osób uczulonych na owcę zawsze stwierdzano obecność aslgE dla Can f 3, Fel d 2, Rat n, Equ c 3 i Sus d_epithelia (100%).

W badanej populacji nie stwierdzono uczulenia wyłącznie na owcę.

3.2.2.16 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych „parach” lipokalin i albumin surowicy

		MOLEKUŁA B (odsetek osób posiadający dodatkowo asIgE dla tego alergenu)												
		Can f 1	Can f 2	Can f 4	Can f 6	Fel d 4	Fel d 7	Cav p 1	Phod s 1	Mus m 1	Ory c 1	Ory c 2	Bos d 2	Equ c 1
MOLEKUŁA A (występowała u wszystkich badanych)	Can f 1	100,0 0%	36,07 %	44,64 %	50,00 %	27,87 %	66,07 %	12,50 %	8,93%	13,11 %	7,14%	5,36%	1,64%	34,43 %
	Can f 2	81,48 %	100,0 0%	64,00 %	88,00 %	44,44 %	60,00 %	16,00 %	20,00 %	29,63 %	8,00%	8,00%	0,00%	51,85 %
	Can f 4	69,44 %	44,44 %	100,0 0%	52,78 %	30,56 %	50,00 %	13,89 %	11,11 %	13,89 %	8,33%	2,78%	0,00%	36,11 %
	Can f 6	72,50 %	55,00 %	47,50 %	100,0 0%	47,50 %	57,50 %	17,50 %	20,00 %	22,50 %	7,50%	5,00%	0,00%	55,00 %
	Fel d 4	60,71 %	42,86 %	44,00 %	76,00 %	100,0 0%	60,00 %	12,00 %	24,00 %	32,14 %	4,00%	8,00%	0,00%	64,29 %
	Fel d 7	94,87 %	38,46 %	46,15 %	58,97 %	38,46 %	100,0 0%	12,82 %	12,82 %	17,95 %	7,69%	7,69%	2,56%	41,03 %
	Cav p 1	46,67 %	26,67 %	33,33 %	46,67 %	20,00 %	33,33 %	100,0 0%	6,67%	20,00 %	20,00 %	0,00%	0,00%	26,67 %
	Phod s 1	45,45 %	45,45 %	36,36 %	72,72 %	54,54 %	45,45 %	9,09%	100,0 0%	27,27 %	0,00%	27,27 %	9,09%	45,45 %
	Mus m 1	61,54 %	61,54 %	41,67 %	75,00 %	69,23 %	58,33 %	25,00 %	25,00 %	100,0 0%	16,67 %	16,67 %	7,69%	38,46 %
	Ory c 1	100,0 0%	50,00 %	75,00 %	75,00 %	25,00 %	75,00 %	75,00 %	0,00%	50,00 %	100,0 0%	0,00%	25,00 %	50,00 %
	Ory c 2	75,00 %	50,00 %	25,00 %	50,00 %	50,00 %	75,00 %	0,00%	75,00 %	50,00 %	0,00%	100,0 0%	0,00%	50,00 %
	Bos d 2	20,00 %	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	25,00 %	0,00%	25,00 %	20,00 %	25,00 %	0,00%	100,0 0%	20,00 %
	Equ c 1	70,00 %	46,67 %	52,00 %	88,00 %	60,00 %	64,00 %	16,00 %	20,00 %	16,67 %	8,00%	8,00%	3,33%	100,0 0%
LEGENDA														
ALEX ¹														
ALEX ²														
ALEX ¹ i ALEX ²														

Rycina 68 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach lipokalin

		MOLEKUŁA B (odsetek osób posiadający dodatkowo asIgE dla tego alergenu)		
		Can f 3	Fel d 2	Equ c 3
MOLEKUŁA A (występowała u wszystkich badanych)	Can f 3	100,00%	78,57%	33,33%
	Fel d 2	55,00%	100,00%	33,33%
	Equ c 3	50,00%	75,00%	100,00%
LEGENDA:				
ALEX ¹				
ALEX ²				
ALEX ¹ i ALEX ²				

Rycina 69 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach albumin surowicy

3.2.2.17 Monosensytyzacja wśród uczulonych na zwierzęta futerkowe

Tabela 24 Częstość monosensytyzacji na poszczególne zwierzęta, rodziny białek i komponenty alergenowe

PIES	15,00%
KOT	17,00%
KOZA	0,60%
ŚWINIA	0,60%
CHOMICZNIK DŻUNGARSKI	0,70%
LIPOKALINY ZWIERZĘCE	17,50%
ALBUMINY ZWIERZĘCE	1,25%
Can f_male urine	5,63%
Can f 1	0,63%
Can f 4	0,63%
Can f 6	1,25%
lipokaliny psa	3,75%
albuminy psa	0,00%
Fel d 1	12,50%
Fel d 4	0,63%
lipokaliny kota	0,63%
albuminy kota	0,00%

3.2.2.18 Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych

Po przeanalizowaniu występowania alergii na jedno zwierzę, wyszukano komponenty alergenowe występujące wyłącznie w Allergy Xplorer - ALEX (brak w ImmunoCAP ISAC) i sprawdzono, czy kiedykolwiek występowała monosensytyzacja na ww. molekuły. Wyniki przedstawiono w Tab. 25.

Tabela 25 Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych

Allergy Xplorer - ALEX: alergenów które występują tylko w Allergy Xplorer – ALEX			
ALERGEN	GDZIE WYSTĘPUJE?	CZY KIEDYKOLWIEK MONOSENSYTYZACJA?	UWAGI
Can f	Allergy Xplorer - ALEX ¹	nie	Przy dodatnim Can f, zawsze dodatni był Can f 1
Can f_Fd1	Allergy Xplorer - ALEX ²	nie	Wśród wszystkich osób z dodatnim Can f_Fd1, u 23% alergen ten był jedynym dodatnim alergenem psa, ale wtedy zawsze był też dodatni Fel d 1!

Can f_male urine	Allergy Xplorer - ALEX ²	tak	Wśród wszystkich osób z dodatnim Can f_male urine, u 15% Can f_male urine było monosensytyzacją!
Cav p	Allergy Xplorer - ALEX ¹	nie	U wszystkich badanych był ujemny
Cav p 1	Allergy Xplorer - ALEX ²	tak	Wśród wszystkich osób z dodatnim Cav p 1, u 20% Cav p 15 było monosensytyzacją!
Cri c	Allergy Xplorer - ALEX ¹	nie	U wszystkich badanych był ujemny
Fel d	Allergy Xplorer - ALEX ¹	nie	U wszystkich z dodatnim Fel d zawsze dodatni był też Fel d 1.
Fel d 7	Allergy Xplorer - ALEX ²	nie	Zawsze towarzyszył inny alergen kota, najczęściej Fel d 1 (u 97%), w pozostałych przypadkach dodatni był Fel d 2 i Fel d 4.
Mus m 1	Allergy Xplorer - ALEX ^{1/2}	nie	Wszyscy uczuleni na mysz byli uczuleni przynajmniej na jeden alergen kota.
Ory c_epithelia	Allergy Xplorer - ALEX ¹	nie	U wszystkich badanych był ujemny
Ory c 1	Allergy Xplorer - ALEX ²	Nie	Wśród wszystkich osób z dodatnim Ory c 1, u 50% Ory c 1 był jedynym alergenem królika, a u 50% towarzyszył mu Ory c 3. U wszystkich uczulonych na Ory c 1 występowało uczulenie na Fel d 1.
Ory c 2	Allergy Xplorer - ALEX ²	Nie	Wśród wszystkich osób z dodatnim Ory c 2, u 25% Ory c 2, był jedynym alergenem królika, a u 75% towarzyszył mu Ory c 3.
Ory c 3	Allergy Xplorer - ALEX ²	Nie	Wśród wszystkich osób z dodatnim Ory c 3, u 78% Ory c 3 był jedynym alergenem królika.
Rat n	Allergy Xplorer - ALEX ^{1/2}	Nie	Wszyscy uczuleni na szczura byli także uczuleni na co najmniej jeden alergen kota.
Bos d_epithelia	Allergy Xplorer - ALEX ¹	Nie	U wszystkich badanych był ujemny
Bos d 2	Allergy Xplorer - ALEX ^{1/2}	tak	Wśród wszystkich osób z dodatnim Bos d 2, u 20% Bos d 2 było monosensytyzacją!
Cap h_epithelia	Allergy Xplorer - ALEX ^{1/2}	tak	Wśród wszystkich osób z dodatnim Cap h_epithelia, u 6% Cap h_epithelia było monosensytyzacją!
Equ c_epithelia	Allergy Xplorer - ALEX ¹	nie	Wśród wszystkich osób z dodatnim Equ c_epithelia, u 60% Equ c_epithelia był jedynym alergenem konia.

Equ c 4	Allergy Xplorer – ALEX ²	nie	Wśród wszystkich osób z dodatnim Equ c 4, u 60% Equ c 4 był jedynym alergen konia.
Ovi a_epithelia	Allergy Xplorer - ALEX ^{1/2}	nie	
Sus d_epithelia	Allergy Xplorer - ALEX ^{1/2}	nie	

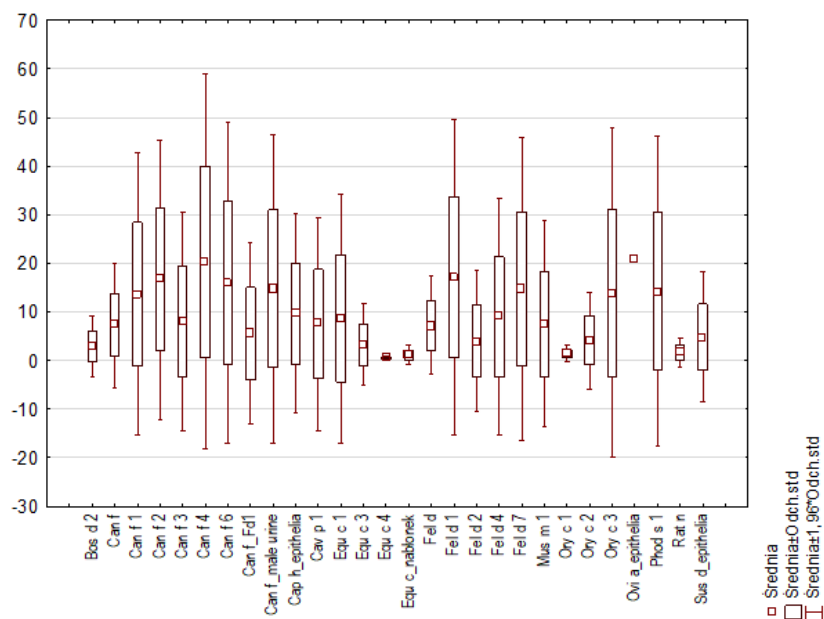
3.2.2.19 Analiza statystyczna z uwzględnieniem stężeń i poziomów asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych i zależności pomiędzy nimi

W kolejnych etapach analizy wyników skupiono się na stężeniach oraz poziomach asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych Allergy Xplorer – ALEX

Tabela 26 Średnie stężenia asIgE dla poszczególnych alergenów

ALERGEN	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN.	MAKS.	Q25	MEDIANA	Q75
Bos d 2	5	2,84	3,202	-1,13	6,82	0,43	7,08	0,52	0,67	5,51
Can f	5	7,31	6,541	-0,81	15,43	2,62	18,62	3,11	5,53	6,68
Can f 1	61	13,64	14,801	9,85	17,43	0,31	50,07	1,89	6,45	24,43
Can f 2	27	16,67	14,654	10,88	22,47	0,39	39,91	1,40	17,69	32,42
Can f 3	14	8,08	11,469	1,46	14,70	0,41	38,73	0,53	3,09	10,21
Can f 4	36	20,33	19,666	13,68	26,98	0,36	50,35	1,68	11,07	40,74
Can f 6	40	15,97	16,809	10,59	21,35	0,36	48,95	1,06	6,91	31,16
Can f_Fd1	30	5,54	9,493	2,00	9,08	0,34	44,86	1,27	2,47	4,63
Can f_male urine	61	14,75	16,249	10,59	18,91	0,31	47,67	1,58	5,33	33,13
Cap h_epithelia	18	9,62	10,464	4,42	14,83	0,40	33,87	2,02	4,38	17,21
Cav p 1	15	7,56	11,169	1,37	13,74	0,34	30,86	0,71	2,21	11,33
Equ c 1	30	8,64	13,091	3,75	13,53	0,31	50,00	0,57	2,11	9,96
Equ c 3	8	3,29	4,300	-0,30	6,89	0,33	13,40	0,70	2,02	3,60
Equ c 4	5	0,50	0,205	0,24	0,75	0,34	0,83	0,35	0,41	0,55
Equ c_epithelia	5	1,16	1,029	-0,11	2,44	0,37	2,74	0,43	0,60	1,68
Fel d	11	7,19	5,161	3,73	10,66	0,35	19,47	3,76	5,21	10,07
Fel d 1	112	17,14	16,596	14,04	20,25	0,32	50,00	3,17	9,22	30,44

Fel d 2	20	3,99	7,416	0,51	7,46	0,32	28,26	0,54	0,82	2,66
Fel d 4	28	9,01	12,401	4,20	13,81	0,32	41,83	0,80	2,83	9,22
Fel d 7	39	14,68	15,881	9,54	19,83	0,31	50,00	0,94	8,14	22,36
Mus m 1	13	7,50	10,806	0,97	14,03	0,34	37,44	1,85	3,65	4,43
Ory c 1	4	1,44	0,867	0,06	2,82	0,53	2,56	0,80	1,33	2,08
Ory c 2	4	4,15	5,081	-3,94	12,23	1,19	11,74	1,32	1,83	6,98
Ory c 3	27	13,99	17,240	7,17	20,81	0,34	50,10	0,93	4,67	30,41
Ovi a_epithelia	1	20,98				20,98	20,98	20,98	20,98	20,98
Phod s 1	11	14,22	16,288	3,28	25,16	0,44	46,24	0,59	10,13	19,32
Rat n	15	1,70	1,510	0,87	2,54	0,40	5,34	0,73	0,84	3,04
Sus d_epithelia	13	4,80	6,808	0,69	8,92	0,31	24,08	0,61	1,69	5,95



Rycina 70 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE dla poszczególnych komponent alergicznych

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu Allergy Xplorer - ALEX, najwyższe średnie stężenia asIgE odnotowano dla: Ovi a_epithelia – 20,98; Can f 4 – 20,33; Fel d 1 – 17,14; oraz Can f 2 – 16,67 i Can f 6 – 15,97. Najniższe średnie odnotowano w przypadku alergenów: Bos d 2 – 2,84; Ran t – 1,7; Ory c 1 – 1,44; Equ c_epithelia – 1,16 oraz Equ c 4 – 0,5.

Tabela 27 Poziomy aslgE z uwzględnieniem poszczególnych alergenów

ALERGEN	N	WYNIK	LICZBA	%
poziom Bos d 2	5	Niski	3	60,0
		Wysoki	2	40,0
poziom Can f	5	Średni	2	40,0
		Wysoki	2	40,0
		bardzo wysoki	1	20,0
poziom Can f 1	61	Niski	10	16,4
		Średni	19	31,1
		Wysoki	9	14,8
		bardzo wysoki	23	37,7
poziom Can f 2	27	Niski	5	18,5
		Średni	5	18,5
		Wysoki	3	11,1
		bardzo wysoki	14	51,9
poziom Can f 3	14	Niski	6	42,9
		Średni	2	14,3
		Wysoki	3	21,4
		bardzo wysoki	3	21,4
poziom Can f 4	36	Niski	7	19,4
		Średni	8	22,2
		Wysoki	4	11,1
		bardzo wysoki	17	47,2
poziom Can f 6	40	Niski	9	22,5
		Średni	10	25,0
		Wysoki	5	12,5
		bardzo wysoki	16	40,0
poziom Can f_Fd1	30	Niski	6	20,0
		Średni	17	56,7
		Wysoki	4	13,3
		bardzo wysoki	3	10,0
poziom Can f_male urine	61	Niski	15	24,6
		Średni	14	23,0
		Wysoki	11	18,0
		bardzo wysoki	21	34,4
poziom Cap h_epithelia	18	Niski	4	22,2
		Średni	5	27,8
		Wysoki	4	22,2
		bardzo wysoki	5	27,8
poziom Cav p 1	15	Niski	6	40,0
		Średni	5	33,3
		Wysoki	1	6,7
		bardzo wysoki	3	20,0
poziom Equ c 1	30	Niski	12	40,0

		Średni	7	23,3
		Wysoki	5	16,7
		bardzo wysoki	6	20,0
poziom Equ c 3	8	Niski	3	37,5
		Średni	4	50,0
		Wysoki	1	12,5
poziom Equ c 4	5	Niski	5	100,0
poziom Equ c_epithelia	5	Niski	3	60,0
		Średni	2	40,0
poziom Fel d	11	Niski	1	9,1
		Średni	3	27,3
		Wysoki	6	54,5
		bardzo wysoki	1	9,1
poziom Fel d 1	112	Niski	16	14,3
		Średni	20	17,9
		Wysoki	31	27,7
		bardzo wysoki	45	40,2
poziom Fel d 2	20	Niski	12	60,0
		Średni	4	20,0
		Wysoki	2	10,0
		bardzo wysoki	2	10,0
poziom Fel d 4	28	Niski	8	28,6
		Średni	9	32,1
		Wysoki	5	17,9
		bardzo wysoki	6	21,4
poziom Fel d 7	39	Niski	10	25,6
		Średni	5	12,8
		Wysoki	9	23,1
		bardzo wysoki	15	38,5
poziom Mus m 1	13	Niski	2	15,4
		Średni	8	61,5
		Wysoki	1	7,7
		bardzo wysoki	2	15,4
poziom Ory c 1	4	Niski	1	25,0
		Średni	3	75,0
poziom Ory c 2	4	Średni	3	75,0
		Wysoki	1	25,0
poziom Ory c 3	27	Niski	7	25,9
		Średni	7	25,9
		Wysoki	5	18,5
		bardzo wysoki	8	29,6
poziom Ovi a_epithelia	1	bardzo wysoki	1	100,0
poziom Phod s 1	11	Niski	3	27,3

		Średni	1	9,1
		Wysoki	4	36,4
		bardzo wysoki	3	27,3
poziom Rat n	15	Niski	9	60,0
		Średni	5	33,3
		Wysoki	1	6,7
poziom Sus d_epithelia	13	Niski	6	46,2
		Średni	3	23,1
		Wysoki	3	23,1
		bardzo wysoki	1	7,7

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu Allergy Xplorer - ALEX, najwyższe poziomy asIgE odnotowano w przypadku alergenów: Ovi a_epithelia bardzo wysoki – 1 osoba (100,0%), Can f 2, bardzo wysokie – 14 osób (51,9%), wysokie – 3 osoby (11,1%), Fel d 1, wyniki bardzo wysokie – 45 osób (40,2%), wyniki wysokie – 31 osób (27,7%), średnie – 20 osób (17,9%), Can f 4, wyniki bardzo wysokie – 17 osób (47,2%), wyniki wysokie – 4 osoby (11,1%), wyniki średnie – 8 osób (19,4%), Can f, wyniki bardzo wysokie – 1 osoba (20,0%), wyniki wysokie – 2 osoby (40,0%), wyniki średnie – 2 osoby (40,0%) oraz Fel d 7, wyniki bardzo wysokie – 15 osób (38,5%), wyniki wysokie – 9 osób (23,19%), wyniki średnie – 5 osób (12,8%).

Najniższe poziomy asIgE odnotowano w przypadku alergenów: Ory c 1, wyniki średnie – 3 osoby (75,0%), wyniki niskie – 1 osoba (25,0%), Fel d 2, wyniki bardzo wysokie – 2 osoby (10,0%), wyniki wysokie – 2 osoby (10,0%), wyniki średnie – 4 osoby (20,0%), Rat n, wyniki wysokie – 1 osoba (6,7%), wyniki średnie – 5 osób (33,3%), wyniki niskie – 9 osób (60,0%), Equ c_epithelia, wyniki średnie – 2 osoby (40,0%), niskie – 3 osoby (60,0%) oraz Equ c 4, wyniki niskie – 5 osób (100,0%).

Tabela 28 Wyniki korelacji stężeń asIgE pomiędzy poszczególnymi alergenami

ALERGEN	Bos d 2	Can f	Can f 1	Can f 2	Can f 3	Can f 4	Can f 6	Can f_Fd1	Can f_male urine	Cap h_epithelia	Cav p 1	Equ c 1	Equ c 3
Bos d 2													
Can f			0,800										
Can f 1		0,800		0,702	0,624	0,636	0,663	-0,075	0,675	-0,048	-0,429	0,373	-0,400
Can f 2			0,702		0,714	0,547	0,831	0,486	0,585	-0,257	-0,400	0,714	NS
Can f 3			0,624	0,714		0,750	0,300		0,900	-0,143		0,400	0,200
Can f 4			0,636	0,547	0,750		0,723	-0,249	0,745	0,429	-0,600	0,495	
Can f 6			0,663	0,831	0,300	0,723		0,011	0,711	-0,900	-0,143	0,683	NS
Can f_Fd1			-0,075	0,486		-0,249	0,011		-0,211	-0,800	-0,200	-0,027	
Can f_male urine			0,675	0,585	0,900	0,745	0,711	-0,211		0,567	0,214	0,348	1,000
Cap h_epithelia			-0,048	-0,257	-0,143	0,429	-0,900	-0,800	0,567			-0,500	
Cav p 1			-0,429	-0,400		-0,600	-0,143	-0,200	0,214			-0,800	
Equ c 1			0,373	0,714	0,400	0,495	0,683	-0,027	0,348	-0,500	-0,800		0,500
Equ c 3			-0,400	NS	0,200		NS		1,000			0,500	
Equ c 4				0,500			0,400						
Equ c_epithelia													
Fel d												0,000	
Fel d 1		NS	0,704	0,567	0,661	0,784	0,581	0,221	0,654	0,345	0,083	0,532	0,300
Fel d 2			0,400	0,262	0,564	-0,829	-0,117	0,400	0,000	0,055		0,600	0,771
Fel d 4			0,514	0,469	0,400	-0,032	-0,060	0,215	-0,289	-0,600	NS	0,401	1,000
Fel d 7			0,647	0,768	0,762	0,711	0,698	0,222	0,730	0,200	-0,700	0,372	-0,200
Mus m 1			-0,286	-0,216		0,300	0,477	-0,400	0,371		0,500	-0,900	0,500
Ory c 3			0,257	0,382		0,442	0,522	0,050	0,631	0,600	-0,200	0,624	-0,500
Phod s 1			0,359	0,500		-0,949	0,310	0,048	-0,071			0,100	
Rat n			0,700	0,000	0,632	0,400	0,345	-0,200	0,619	1,000	0,800	0,286	0,200
Sus d_epithelia			0,036		0,571	0,400	0,600	0,400	0,200	0,607		-0,500	-0,200

ALERGEN	Equ c 4	Equ c_epithelia	Fel d	Fel d 1	Fel d 2	Fel d 4	Fel d 7	Mus m 1	Ory c 3	Phod s 1	Rat n	Sus d_epithelia
Bos d 2												
Can f				NS								
Can f 1				0,704	0,400	0,514	0,647	-0,286	0,257	0,359	0,700	0,036
Can f 2	0,500			0,567	0,262	0,469	0,768	-0,216	0,382	0,500	0,000	
Can f 3				0,661	0,564	0,400	0,762				0,632	0,571
Can f 4				0,784	-0,829	-0,032	0,711	0,300	0,442	-0,949	0,400	0,400
Can f 6	0,400			0,581	-0,117	-0,060	0,698	0,477	0,522	0,310	0,345	0,600
Can f_Fd1				0,221	0,400	0,215	0,222	-0,400	0,050	0,048	-0,200	0,400
Can f_male urine				0,654	0,000	-0,289	0,730	0,371	0,631	-0,071	0,619	0,200
Cap h_epithelia				0,345	0,055	-0,600	0,200		0,600		1,000	0,607
Cav p 1				0,083		NS	-0,700	0,500	-0,200		0,800	
Equ c 1			0,000	0,532	0,600	0,401	0,372	-0,900	0,624	0,100	0,286	-0,500
Equ c 3				0,300	0,771	1,000	-0,200	0,500	-0,500		0,200	-0,200
Equ c 4				-0,400	1,000			0,500	0,600		0,700	
Equ c_epithelia			0,000	0,100								
Fel d		0,000		0,882								
Fel d 1	-0,400	0,100	0,882		0,029	0,242	0,718	-0,164	0,560	0,426	0,335	0,000
Fel d 2	1,000			0,029		0,893	0,143	0,800	0,321	NS	0,669	0,286
Fel d 4				0,242	0,893		0,402	-0,025	-0,500	-0,086	-0,500	NS
Fel d 7				0,718	0,143	0,402		-0,321	0,233	0,359	0,524	0,179
Mus m 1	0,500			-0,164	0,800	-0,025	-0,321		0,058	NS	0,607	
Ory c 3	0,600			0,560	0,321	-0,500	0,233	0,058		0,679	0,483	
Phod s 1				0,426	NS	-0,086	0,359	NS	0,679		NS	
Rat n	0,700			0,335	0,669	-0,500	0,524	0,607	0,483	NS		0,564
Sus d_epithelia				0,000	0,286	NS	0,179				0,564	

Tabela 29 Wyniki istotnych korelacji alergenów – Allergy Xplorer - ALEX (stężenia asIgE)

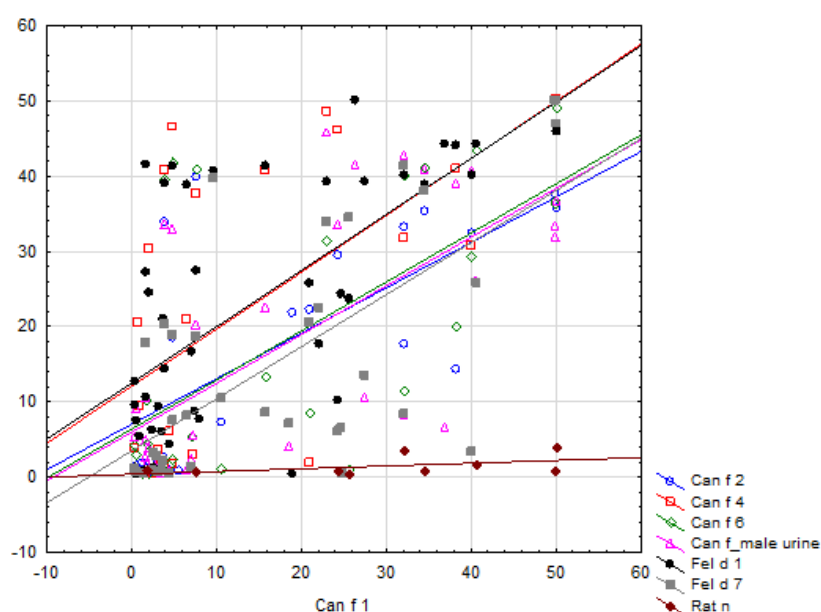
ALERGEN	ALERGEN	LICZNOŚĆ / ILOŚĆ PAR	R	STATYSTYKA T DLA R	WARTOŚĆ P
Can f 1	Can f 2	22	0,702	4,407	0,000
Can f 1	Can f 4	25	0,636	3,954	0,001
Can f 1	Can f 6	29	0,663	4,607	0,000
Can f 1	Can f_male urine	35	0,675	5,253	0,000
Can f 1	Fel d 1	46	0,704	6,582	0,001
Can f 1	Fel d 7	37	0,647	5,026	0,000
Can f 1	Rat n	9	0,700	2,593	0,036
Can f 2	Can f 4	16	0,547	2,448	0,028
Can f 2	Can f 6	22	0,831	6,671	0,000
Can f 2	Can f_male urine	18	0,585	2,886	0,011
Can f 2	Equ c 1	14	0,714	3,536	0,004
Can f 2	Fel d 1	18	0,567	2,750	0,014
Can f 2	Fel d 7	15	0,768	4,322	0,001
Can f 3	Can f_male urine	5	0,900	3,576	0,037
Can f 3	Fel d 1	10	0,661	2,489	0,038
Can f 3	Fel d 7	8	0,762	2,881	0,028
Can f 4	Can f 6	19	0,723	4,317	0,000
Can f 4	Can f_male urine	22	0,745	4,994	0,000
Can f 4	Fel d 1	26	0,784	6,182	0,000
Can f 4	Fel d 2	6	-0,829	-2,960	0,042
Can f 4	Fel d 7	18	0,711	4,045	0,001
Can f 6	Can f_male urine	27	0,711	5,050	0,000
Can f 6	Cap h_epithelia	5	-0,900	-3,576	0,037
Can f 6	Equ c 1	22	0,683	4,178	0,000
Can f 6	Fel d 1	30	0,581	3,779	0,001
Can f 6	Fel d 7	23	0,698	4,470	0,000
Can f 6	Ory c 3	17	0,522	2,371	0,032
Can f_male urine	Fel d 1	42	0,654	5,464	0,000
Can f_male urine	Fel d 7	23	0,730	4,901	0,000
Can f_male urine	Ory c 3	18	0,631	3,250	0,005
Equ c 1	Fel d 1	24	0,532	2,949	0,007
Equ c 1	Mus m 1	5	-0,900	-3,576	0,037
Fel d	Fel d 1	11	0,882	5,610	0,000
Fel d 1	Fel d 7	32	0,718	5,651	0,000
Fel d 1	Ory c 3	24	0,560	3,171	0,004
Fel d 2	Fel d 4	7	0,893	4,433	0,007
Fel d 2	Rat n	9	0,669	2,384	0,049
Fel d 4	Can f 1	17	0,514	2,319	0,035

Biorąc pod uwagę wartości stężeń asIgE, najwyższy wskaźnik ilości istotnych korelacji odnotowano w przypadku alergenu Can f 1 (7), który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f 2, Fel d 1 i Rat n oraz w korelacji średniej z wynikami alergenów: Can f 4, Can f 6, Can f_male_urine i Fel f 7.

Dalej alergen Can f 2 (6), który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f 6, Equ c 1 i Fel d 7 oraz w korelacji średniej z Can f 4, Can f_male_urine i Fel d 1.

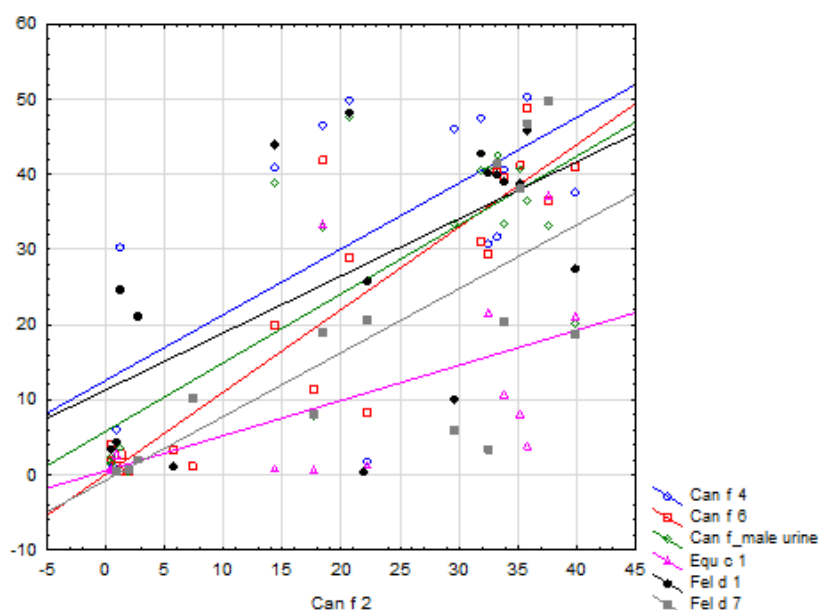
Alergen Can f 6 (6), który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f_male urine, i Cap h_epithelia oraz w korelacji średniej z Equ c 1, Fel d 1, Fel d 7 i Ory c 3.

Alergen Can f 4 (5), który pozostawał w korelacji wysokiej z wynikami Can f 6, Can f_male urine, Fel d 1, Fel d 2 oraz Fel d 7 .



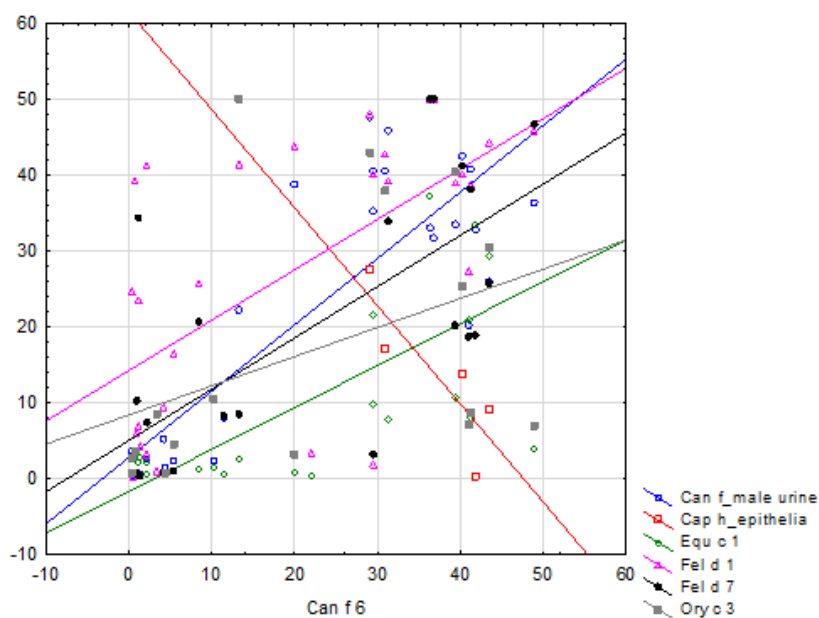
Rycina 71 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 1

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 1 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów.



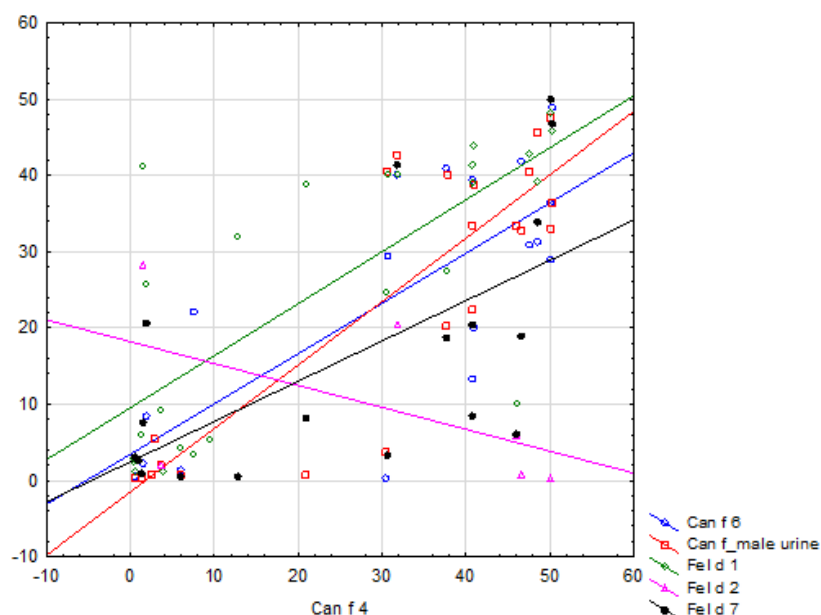
Rycina 72 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 2

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 2 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów.



Rycina 73 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 6

Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 6 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów z wyjątkiem Cap h_epithelia.



Rycina 74 Wykres rozrzutu wyników stężeń aslgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 4

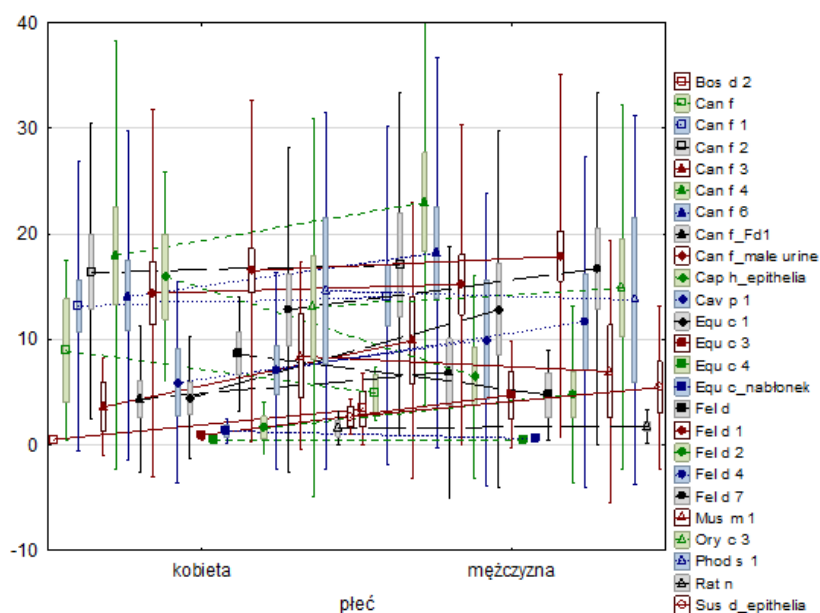
Wraz ze wzrostem stężenia aslgE dla alergenu Can f 4 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów z wyjątkiem Fel d 2.

Tabela 30 Wyniki średnie stężeń aslgE w grupach płci

ALERGEN	PŁEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN.	MAKS.	Q25	MEDIANA	Q75
Bos d 2	Kobieta	1	0,52				0,52	0,52	0,52	0,52	0,52
	mężczyzna	4	3,42	3,380	-1,96	8,80	0,43	7,08	0,55	3,09	6,30
Can f	Kobieta	3	8,92	8,523	-12,25	30,09	2,62	18,62	2,62	5,53	18,62
	mężczyzna	2	4,90	2,524	-17,79	27,58	3,11	6,68	3,11	4,90	6,68
Can f 1	Kobieta	31	13,16	13,736	8,12	18,20	0,31	50,07	1,35	7,41	23,07
	mężczyzna	30	14,14	16,049	8,15	20,13	0,44	50,00	2,04	4,85	24,93
Can f 2	Kobieta	16	16,40	14,000	8,94	23,86	0,60	35,73	1,64	19,20	30,74
	mężczyzna	11	17,08	16,250	6,16	27,99	0,39	39,91	1,14	14,38	33,78
Can f 3	Kobieta	4	3,60	4,612	-3,74	10,94	0,42	10,21	0,44	1,88	6,76
	mężczyzna	10	9,87	13,053	0,54	19,21	0,41	38,73	0,67	4,10	20,57
Can f 4	Kobieta	19	17,94	20,262	8,18	27,71	0,36	50,35	1,36	7,42	46,06
	mężczyzna	17	23,00	19,232	13,11	32,88	0,47	50,00	2,91	30,39	40,69

Can f 6	kobieta	22	14,14	15,524	7,26	21,02	0,44	48,95	0,93	6,91	29,35
	mężczyzna	18	18,20	18,464	9,02	27,39	0,36	43,36	1,12	8,78	39,41
Can f_Fd1	kobieta	16	4,35	6,969	0,63	8,06	0,34	29,00	0,82	2,29	4,21
	mężczyzna	14	6,91	11,884	0,04	13,77	0,48	44,86	1,42	2,47	5,08
Can f_male urine	kobieta	33	14,37	17,383	8,21	20,53	0,31	47,67	0,70	4,87	34,44
	mężczyzna	28	15,19	15,106	9,33	21,05	0,36	42,58	1,98	7,34	32,28
Cap h_epithelia	kobieta	6	15,93	9,936	5,51	26,36	3,02	27,65	5,11	17,98	23,86
	mężczyzna	12	6,47	9,581	0,38	12,56	0,40	33,87	0,69	2,74	8,25
Cav p 1	kobieta	9	5,94	9,541	-1,39	13,28	0,66	29,74	0,71	2,29	3,91
	mężczyzna	6	9,98	13,854	-4,56	24,51	0,34	30,86	0,91	1,65	24,44
Equ c 1	kobieta	15	4,45	5,807	1,23	7,67	0,34	21,65	0,56	1,57	7,93
	mężczyzna	15	12,83	16,842	3,50	22,15	0,31	50,00	0,71	2,11	29,35
Equ c 3	kobieta	3	0,92	0,431	-0,15	1,99	0,51	1,37	0,51	0,88	1,37
	mężczyzna	5	4,72	5,050	-1,55	10,99	0,33	13,40	2,66	3,04	4,16
Equ c 4	kobieta	2	0,45	0,141	-0,82	1,72	0,35	0,55	0,35	0,45	0,55
	mężczyzna	3	0,53	0,265	-0,13	1,19	0,34	0,83	0,34	0,41	0,83
Equ c_epithelia	kobieta	4	1,31	1,131	-0,50	3,11	0,37	2,74	0,40	1,06	2,21
	mężczyzna	1	0,60				0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Fel d	kobieta	7	8,62	5,364	3,66	13,58	3,76	19,47	4,88	7,14	10,07
	mężczyzna	4	4,70	4,263	-2,09	11,48	0,35	10,39	1,65	4,03	7,75
Fel d 1	kobieta	59	16,50	16,158	12,29	20,71	0,32	50,00	3,22	9,03	31,87
	mężczyzna	53	17,86	17,197	13,12	22,60	0,33	50,00	2,83	9,92	27,54
Fel d 2	kobieta	5	1,61	2,411	-1,38	4,61	0,34	5,92	0,50	0,58	0,73
	mężczyzna	15	4,78	8,384	0,13	9,42	0,32	28,26	0,63	0,88	3,27
Fel d 4	kobieta	16	7,04	9,286	2,09	11,99	0,33	30,07	0,74	1,89	9,22
	mężczyzna	12	11,63	15,709	1,64	21,61	0,32	41,83	1,42	3,75	19,44
Fel d 7	kobieta	20	12,78	15,344	5,60	19,97	0,47	46,84	0,87	6,50	21,49

	mężczyzna	19	16,68	16,604	8,68	24,69	0,31	50,00	2,74	8,52	25,79
Mus m 1	kobieta	5	8,39	8,878	-2,63	19,42	1,46	21,74	1,85	3,65	13,27
	mężczyzna	8	6,95	12,419	-3,43	17,33	0,34	37,44	1,31	3,35	4,25
Ory c 3	kobieta	13	13,00	17,882	2,20	23,81	0,34	49,56	0,78	4,67	10,67
	mężczyzna	14	14,90	17,247	4,94	24,85	0,56	50,10	1,26	5,30	30,41
Phod s 1	kobieta	6	14,63	16,907	-3,12	32,37	0,59	46,24	1,70	9,96	19,32
	mężczyzna	5	13,73	17,475	-7,97	35,43	0,44	43,10	0,53	10,90	13,69
Rat n	kobieta	4	1,58	1,545	-0,88	4,03	0,73	3,89	0,76	0,84	2,39
	mężczyzna	11	1,75	1,571	0,69	2,80	0,40	5,34	0,68	0,84	3,04
Sus d_epithelia	kobieta	3	2,67	1,671	-1,48	6,82	0,82	4,07	0,82	3,12	4,07
	mężczyzna	10	5,45	7,694	-0,06	10,95	0,31	24,08	0,38	1,16	9,63



Rycina 75 Rozkład wyników średnich stężeń aslgE w grupach płci

Ze wszystkich analizowanych alergenów w badaniu Allergy Xplorer - ALEX, wyższe średnie stężenia aslgE odnotowano w grupie mężczyzn z wyjątkiem: Can f, Cap h ephitelia, Equ c_epithelia, Fel d oraz Mus m 1 i Phod s 1.

Tabela 31 Różnice w stężeniach aslgE dla poszczególnych alergenów pomiędzy grupami płci

alergen	sum. rang kobieta	sum. rang mężczyzna	u	z	poziom p	z popr.	poziom p	n ważn kobieta	n ważn mężczyzna	2*1str. dokł. P
Bos d 2							NS	4	1	
Can f							NS	2	3	
Can f 1	950,5	940,5	444,5	0,289	0,773	0,289	0,773	30	31	0,769
Can f 2	156,0	222,0	86,0	0,074	0,941	0,074	0,941	11	16	0,942
Can f 3							NS	10	4	
Can f 4	328,5	337,5	147,5	0,428	0,669	0,428	0,669	17	19	0,661
Can f 6	392,5	427,5	174,5	0,625	0,532	0,625	0,532	18	22	0,527
Can f_Fd1	232,5	232,5	96,5	0,624	0,533	0,624	0,533	14	16	0,525
Can f_male urine	910,5	980,5	419,5	0,608	0,543	0,608	0,543	28	33	0,541
Cap h_epithelia	91,0	80,0	13,0	-2,107	0,035	-2,107	0,035	12	6	0,032
Cav p 1	49,0	71,0	26,0	0,059	0,953	0,059	0,953	6	9	0,955
Equ c 1	259,0	206,0	86,0	1,078	0,281	1,079	0,281	15	15	0,285
Equ c 3							NS	5	3	
Equ c 4							NS	3	2	
Equ c_epithelia							NS	1	4	
Fel d							NS	4	7	
Fel d 1	3038,5	3289,5	1519,5	0,253	0,800	0,254	0,800	53	59	0,798
Fel d 2	171,0	39,0	24,0	1,135	0,256	1,135	0,256	15	5	0,266
Fel d 4	188,0	218,0	82,0	0,627	0,531	0,627	0,531	12	16	0,537
Fel d 7	410,0	370,0	160,0	0,829	0,407	0,829	0,407	19	20	0,411
Mus m 1	54,0	37,0	18,0	-0,220	0,826	-0,220	0,826	8	5	0,833
Ory c 3	204,0	174,0	83,0	0,364	0,716	0,364	0,716	14	13	0,720
Phod s 1	28,0	38,0	13,0	-0,274	0,784	-0,274	0,784	5	6	0,792
Rat n							NS	11	4	
Sus d_epithelia							NS	10	3	

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy kobietami i mężczyznami dotyczącą stężeń asIgE dla Cap h_epithelia ($p < 0,05$).

Tabela 32 Poziomy asIgE dla poszczególnych alergenów w grupach płci

PŁEĆ			KOBIETA		MĘŻCZYZNA	
ALERGEN	N	WYNIK	LICZBA	%	LICZBA	%
Bos d 2	5	niski	1	100%	2	50%
		wysoki	0	0%	2	50%
Can f	5	średni	1	33,3%	1	50%
		wysoki	1	33,3%	1	50%
		bardzo wysoki	1	33,3%	0	0%
Can f 1	61	niski	7	22,6%	3	10%
		średni	6	19,4%	13	43,3%
		wysoki	6	19,4%	3	10%
		bardzo wysoki	12	38,7%	11	36,7%
Can f 2	27	niski	3	18,8%	2	18,2%
		średni	3	18,8%	2	18,2%
		wysoki	1	6,3%	2	18,2%
		bardzo wysoki	9	56,3%	5	45,5%
Can f 3	14	niski	2	50%	4	40%
		średni	1	25%	1	10%
		wysoki	1	25%	2	20%
		bardzo wysoki	0	0%	3	30%
Can f 4	36	niski	4	21,1%	3	17,6%
		średni	4	21,1%	4	23,5%
		wysoki	4	21,1%	0	0%
		bardzo wysoki	7	36,8%	10	58,8%
Can f 6	40	niski	6	27,3%	3	16,7%
		średni	4	18,2%	6	33,3%
		wysoki	4	18,2%	1	5,6%
		bardzo wysoki	8	36,4%	8	44,4%
Can f_Fd1	30	niski	5	31,3%	1	7,1%
		średni	8	50%	9	64,3%
		wysoki	2	12,5%	2	14,3%
		bardzo wysoki	1	6,3%	2	14,3%
Can f_male urine	61	niski	10	30,3%	5	17,9%
		średni	7	21,2%	7	25%
		wysoki	6	18,2%	5	17,9%
		bardzo wysoki	10	30,3%	11	39,3%
Cap h_epithelia	18	niski	0	0%	4	33,3%
		średni	1	16,7%	4	33,3%
		wysoki	1	16,7%	3	25%

		bardzo wysoki	4	66,7%	1	8,3%
Cav p 1	15	niski	4	44,4%	2	33,3%
		średni	3	33,3%	2	33,3%
		wysoki	1	11,1%	0	0%
		bardzo wysoki	1	11,1%	2	33,3%
Equ c 1	30	niski	6	40%	6	40%
		średni	4	26,7%	3	20%
		wysoki	4	26,7%	1	6,7%
		bardzo wysoki	1	6,7%	5	33,3%
Equ c 3	8	niski	2	66,7%	1	20%
		średni	1	33,3%	3	60%
		wysoki	0	0%	1	20%
Equ c 4	5	niski	2	100%	3	100%
Equ c_epithelia	5	niski	2	50%	1	100%
		średni	2	50%	0	0%
Fel d	11	niski	0	0%	1	25%
		średni	2	28,6%	1	25%
		wysoki	4	57,1%	2	50%
		bardzo wysoki	1	14,3%	0	0%
Fel d 1	112	niski	6	10,2%	10	18,9%
		średni	13	22%	7	13,2%
		wysoki	17	28,8%	14	26,4%
		bardzo wysoki	23	39%	22	41,5%
Fel d 2	20	niski	4	80%	8	53,3%
		średni	0	0%	4	26,7%
		wysoki	1	20%	1	6,7%
		bardzo wysoki	0	0%	2	13,3%
Fel d 4	28	niski	5	31,3%	3	25%
		średni	5	31,3%	4	33,3%
		wysoki	3	18,8%	2	16,7%
		bardzo wysoki	3	18,8%	3	25%
Fel d 7	39	niski	7	35%	3	15,8%
		średni	2	10%	3	15,8%
		wysoki	5	25%	4	21,1%
		bardzo wysoki	6	30%	9	47,4%
Mus m 1	13	niski	0	0%	2	25%
		średni	3	60%	5	62,5%
		wysoki	1	20%	0	0%
		bardzo wysoki	1	20%	1	12,5%
Ory c 3	27	niski	4	30,8%	3	21,4%
		średni	3	23,1%	4	28,6%
		wysoki	3	23,1%	2	14,3%
		bardzo wysoki	3	23,1%	5	35,7%
Phod s 1	11	niski	1	16,7%	2	40%
		średni	1	16,7%	0	0%

		wysoki	2	33,3%	2	40%
		bardzo wysoki	2	33,3%	1	20%
Rat n	15	niski	3	75%	6	54,5%
		średni	1	25%	4	36,4%
		wysoki	0	0%	1	9,1%
Sus d_epithelia	13	niski	1	33,3%	5	50%
		średni	2	66,7%	1	10%
		wysoki	0	0%	3	30%
		bardzo wysoki	0	0%	1	10%

Wyższe poziomy aslgE dla większości alergenów odnotowano w grupie mężczyzn z wyjątkiem Can f, Can f 1, Can f 2, Cap h_epithelia, Equ c_epithelia, Fel d, Fel d 1, Mus m 1 oraz Phod s 1.

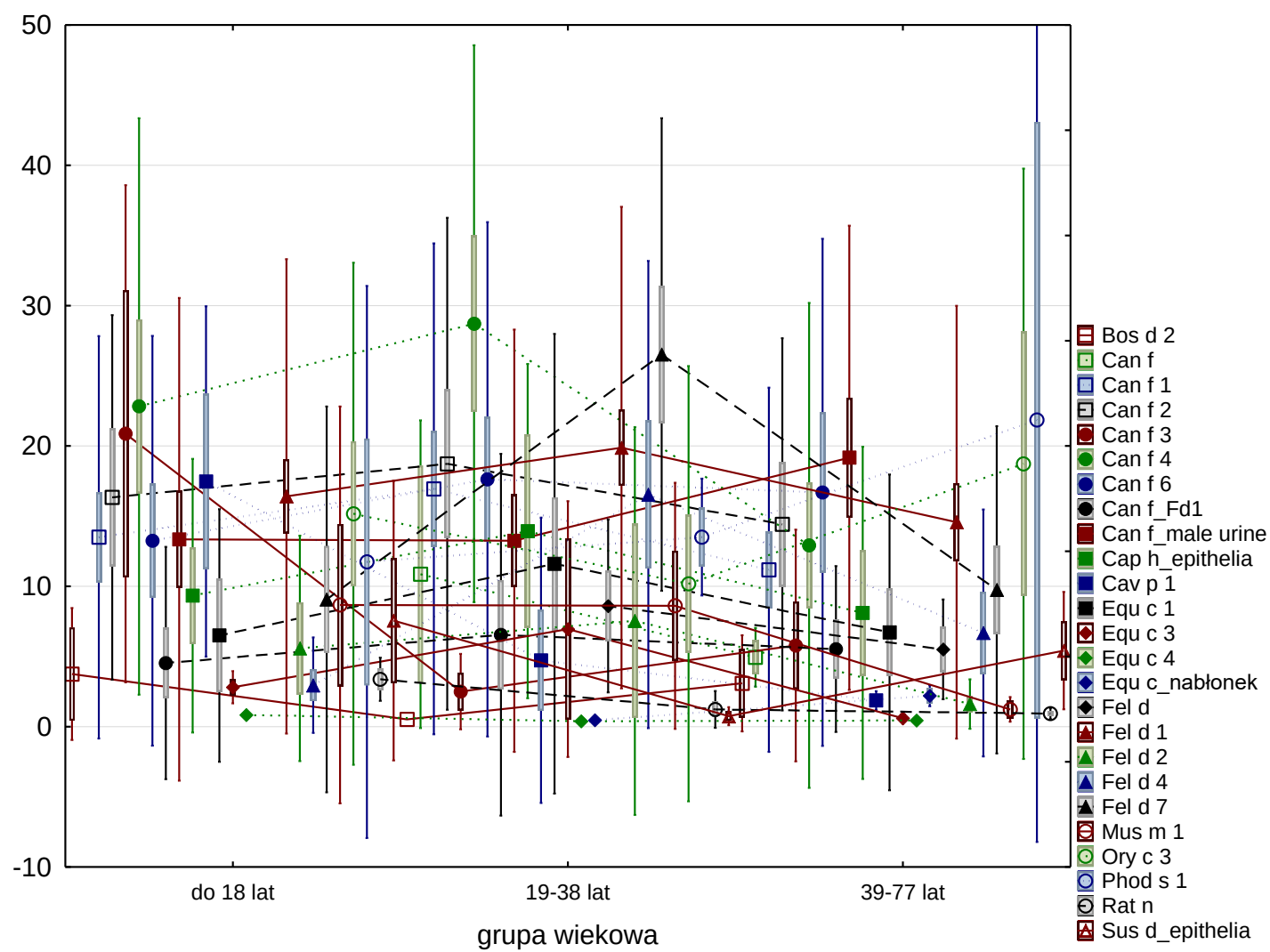
Tabela 33 Wyniki średnie stężeń aslgE dla poszczególnych alergenów w grupach wiekowych

ALERGEN	PŁEĆ	N	ŚREDNIA	SD	UFNOŚĆ -95,0%	UFNOŚĆ +95,0%	MIN.	MAKS.	Q25	MEDIANA	Q75
Bos d 2	do 18 lat	2	3,76	4,702	-38,49	46,00	0,43	7,08	0,43	3,76	7,08
	19-38 lat	1	0,52				0,52	0,52	0,52	0,52	0,52
	39-77 lat	2	3,09	3,422	-27,66	33,84	0,67	5,51	0,67	3,09	5,51
Can f	do 18 lat	0									
	19-38 lat	2	10,87	10,967	-87,67	109,40	3,11	18,62	3,11	10,87	18,62
	39-77 lat	3	4,94	2,093	-0,26	10,14	2,62	6,68	2,62	5,53	6,68
Can f 1	do 18 lat	20	13,49	14,335	6,78	20,20	0,50	40,08	1,69	7,10	24,84
	19-38 lat	18	16,95	17,489	8,26	25,65	0,55	50,07	3,90	8,63	25,69
	39-77 lat	23	11,18	12,975	5,57	16,79	0,31	40,61	0,90	4,48	23,22
Can f 2	do 18 lat	7	16,34	12,982	4,33	28,35	0,60	33,28	5,68	14,38	32,42
	19-38 lat	11	18,73	17,527	6,96	30,51	0,39	39,91	1,14	21,88	35,73
	39-77 lat	9	14,42	13,261	4,22	24,61	0,88	35,25	2,00	17,69	22,20
Can f 3	do 18 lat	3	20,87	17,712	-23,13	64,87	3,31	38,73	3,31	20,57	38,73
	19-38 lat	4	2,50	2,688	-1,78	6,78	0,45	6,17	0,49	1,70	4,52
	39-77 lat	7	5,79	8,254	-1,85	13,42	0,41	22,56	0,42	0,91	10,21
Can f 4	do 18 lat	11	22,82	20,539	9,02	36,62	0,98	50,00	2,38	30,71	40,89
	19-38 lat	10	28,71	19,843	14,52	42,91	0,60	50,35	7,42	33,98	47,53
	39-77 lat	15	12,92	17,277	3,35	22,48	0,36	46,51	0,55	3,81	20,56
Can f 6	do 18 lat	13	13,25	14,602	4,42	22,07	0,39	40,10	0,93	5,37	28,99
	19-38 lat	17	17,62	18,329	8,20	27,05	0,36	48,95	1,10	4,26	36,40
	39-77 lat	10	16,70	18,066	3,77	29,62	0,75	43,36	1,39	9,97	41,20

Can f_Fd1	do 18 lat	11	4,54	8,277	-1,02	10,10	0,34	29,00	1,16	1,57	4,63
	19-38 lat	11	6,55	12,890	-2,11	15,21	0,51	44,86	0,85	2,04	5,08
	39-77 lat	8	5,53	5,911	0,59	10,47	0,48	18,86	2,47	3,52	6,47
Can f_male urine	do 18 lat	25	13,35	17,197	6,25	20,45	0,33	47,67	0,79	5,33	14,38
	19-38 lat	21	13,25	15,043	6,40	20,10	0,31	40,51	1,58	3,99	31,70
	39-77 lat	15	19,16	16,540	10,00	28,32	0,32	41,34	0,84	22,34	34,44
Cap h_epithelia	do 18 lat	8	9,33	9,746	1,19	17,48	0,64	27,65	2,49	4,38	16,33
	19-38 lat	3	13,93	11,908	-15,65	43,51	0,73	23,86	0,73	17,21	23,86
	39-77 lat	7	8,11	11,836	-2,84	19,06	0,40	33,87	0,45	3,02	9,16
Cav p 1	do 18 lat	4	17,48	12,479	-2,38	37,33	3,27	30,86	7,30	17,89	27,65
	19-38 lat	8	4,73	10,168	-3,77	13,23	0,34	29,74	0,67	0,81	2,42
	39-77 lat	3	1,86	0,671	0,20	3,53	1,09	2,29	1,09	2,21	2,29
Equ c 1	do 18 lat	5	6,50	9,000	-4,68	17,67	0,57	21,65	0,76	1,57	7,93
	19-38 lat	12	11,61	16,375	1,21	22,02	0,37	50,00	0,71	3,07	15,87
	39-77 lat	13	6,72	11,251	-0,08	13,52	0,31	33,42	0,56	1,28	6,60
Equ c 3	do 18 lat	4	2,81	1,151	0,98	4,64	1,37	4,16	2,02	2,85	3,60
	19-38 lat	2	6,96	9,115	-74,94	88,85	0,51	13,40	0,51	6,96	13,40
	39-77 lat	2	0,61	0,389	-2,89	4,10	0,33	0,88	0,33	0,61	0,88
Equ c 4	do 18 lat	1	0,83				0,83	0,83	0,83	0,83	0,83
	19-38 lat	2	0,38	0,042	0,00	0,76	0,35	0,41	0,35	0,38	0,41
	39-77 lat	2	0,45	0,148	-0,89	1,78	0,34	0,55	0,34	0,45	0,55
Equ c_epithelia	do 18 lat	0									
	19-38 lat	3	0,47	0,119	0,17	0,76	0,37	0,60	0,37	0,43	0,60
	39-77 lat	2	2,21	0,750	-4,52	8,94	1,68	2,74	1,68	2,21	2,74
Fel d	do 18 lat	0									
	19-38 lat	6	8,60	6,159	2,13	15,06	2,95	19,47	3,76	7,51	10,39
	39-77 lat	5	5,51	3,558	1,09	9,93	0,35	10,07	4,88	5,10	7,14
Fel d 1	do 18 lat	41	16,41	16,905	11,08	21,75	0,33	48,14	1,78	7,60	28,39
	19-38 lat	40	19,89	17,158	14,40	25,37	0,32	50,00	3,48	15,96	39,14
	39-77 lat	31	14,57	15,417	8,92	20,23	0,49	50,00	4,42	8,04	21,04
Fel d 2	do 18 lat	6	5,58	8,029	-2,85	14,00	0,34	20,33	0,50	1,39	9,52
	19-38 lat	4	7,53	13,819	-14,46	29,52	0,47	28,26	0,55	0,70	14,52
	39-77 lat	10	1,61	1,757	0,35	2,87	0,32	5,92	0,58	0,86	1,97
Fel d 4	do 18 lat	9	2,96	3,399	0,35	5,57	0,37	9,53	0,81	1,63	2,57

	19-38 lat	10	16,54	16,650	4,63	28,45	0,33	41,83	3,09	7,26	31,60
	39-77 lat	9	6,68	8,797	-0,09	13,44	0,32	23,88	0,68	2,03	8,90
Fel d 7	do 18 lat	13	9,07	13,747	0,76	17,38	0,31	41,34	0,64	1,13	10,32
	19-38 lat	12	26,52	16,835	15,82	37,22	6,99	50,00	10,81	21,34	43,23
	39-77 lat	14	9,75	11,658	3,02	16,48	0,47	38,09	0,94	4,54	18,91
Mus m 1	do 18 lat	6	8,67	14,141	-6,17	23,51	1,46	37,44	2,00	3,35	4,43
	19-38 lat	5	8,61	8,771	-2,28	19,50	0,34	21,74	3,65	4,07	13,27
	39-77 lat	2	1,23	0,877	-6,65	9,11	0,61	1,85	0,61	1,23	1,85
Ory c 3	do 18 lat	12	15,17	17,890	3,81	26,54	0,56	49,56	1,08	6,67	29,29
	19-38 lat	10	10,19	15,509	-0,91	21,28	0,34	40,38	0,69	3,26	7,24
	39-77 lat	5	18,73	21,029	-7,38	44,85	1,05	50,10	3,36	8,75	30,41
Phod s 1	do 18 lat	5	11,74	19,674	-12,69	36,17	0,44	46,24	0,53	1,70	9,78
	19-38 lat	4	13,51	4,164	6,88	20,14	10,13	19,32	10,52	12,30	16,51
	39-77 lat	2	21,85	30,059	-248,2	291,92	0,59	43,10	0,59	21,85	43,10
Rat n	do 18 lat	4	3,38	1,539	0,93	5,83	1,61	5,34	2,33	3,28	4,43
	19-38 lat	6	1,23	1,314	-0,15	2,61	0,40	3,89	0,68	0,76	0,89
	39-77 lat	5	0,93	0,387	0,45	1,41	0,67	1,61	0,73	0,79	0,84
Sus d_epithelia	do 18 lat	5	7,56	9,963	-4,81	19,93	0,34	24,08	0,63	3,12	9,63
	19-38 lat	4	0,75	0,641	-0,27	1,77	0,31	1,69	0,35	0,50	1,15
	39-77 lat	4	5,42	4,185	-1,24	12,08	0,82	10,83	2,45	5,01	8,39

Generalnie w wieku do 18 lat najwyższe średnie asIgE odnotowano dla alergenów: Bos d 2, Can f 3, Cav p 1, Equ c 4, Mus m 1, Rat n oraz Sus d_epithelia. W grupie wiekowej 39-77 lat dla alergenów: Can f_male urine, Equ c_epithelia, Ory c 3 oraz Phod s 1. W wieku 19-38 lat w pozostałych alergenach.



Rycina 76 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE w grupach wiekowych

Tabela 34 Korelacja grup wiekowych i wyników stężeń alergenów

ALERGEN	N	R	T(N-2)	POZIOM P
Bos d 2	5			NS
Can f	5			NS
Can f 1	61	-0,105	-0,814	0,419
Can f 2	27	-0,052	-0,261	0,796
Can f 3	14			NS
Can f 4	36	-0,266	-1,612	0,116
Can f 6	40	0,169	1,058	0,297
Can f_Fd1	30	0,220	1,191	0,244
Can f_male urine	61	0,068	0,523	0,603
Cap h_epithelia	18	-0,132	-0,533	0,602
Cav p 1	15			NS
Equ c 1	30	-0,146	-0,781	0,441
Equ c 3	8			NS
Equ c 4	5			NS
Equ c_epithelia	5			NS
Fel d	11	-0,231	-0,712	0,494
Fel d 1	112	0,029	0,304	0,762
Fel d 2	20			NS
Fel d 4	28	0,072	0,366	0,717
Fel d 7	39	0,074	0,449	0,656
Mus m 1	13			NS
Ory c 3	27	0,015	0,075	0,941
Phod s 1	11			NS
Rat n	15			NS
Sus d_epithelia	13			NS

Grupy wiekowe badanych nie pozostawały w istotnej statystycznie korelacji z wynikami analizowanych alergenów ($p>0,05$).

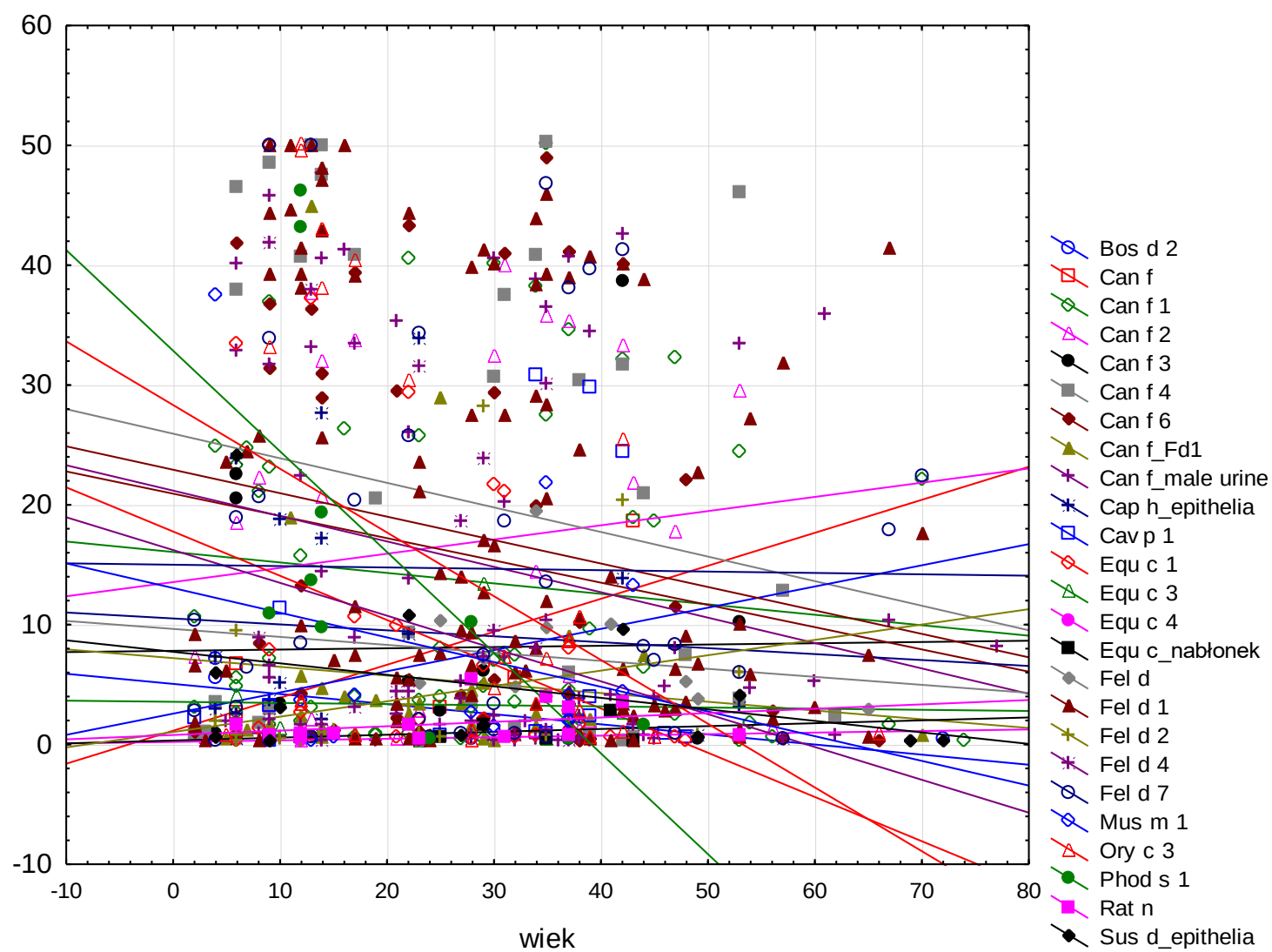
Tabela 35 Poziomy aslgE w grupach wiekowych

WIEK			DO 18 LAT		19-38 LAT		29-77 LAT	
ALERGEN	N	WYNIK	LICZBA	%	LICZBA	%	LICZBA	%
poziom Bos d 2	5	Niski	1	50	1	100	1	50
		Wysoki	1	50	0	0	1	50
poziom Can f	5	Średni	0	NA	1	50	1	33,3
		Wysoki	0	NA	0	0	2	66,7
		bardzo wysoki	0	NA	1	50	0	0
poziom Can f 1	61	Niski	2	10	1	5,6	7	30,4
		Średni	7	35	6	33,3	6	26,1
		Wysoki	4	20	3	16,7	2	8,7
		bardzo wysoki	7	35	8	44,4	8	34,8
poziom Can f 2	27	Niski	1	14,3	2	18,2	2	22,2
		Średni	0	0	3	27,3	2	22,2
		Wysoki	3	42,9	0	0	0	0
		bardzo wysoki	3	42,9	6	54,5	5	55,6
poziom Can f 3	14	Niski	0	0	2	50	4	57,1
		Średni	1	33,3	1	25	0	0
		Wysoki	0	0	1	25	2	28,6
		bardzo wysoki	2	66,7	0	0	1	14,3
poziom Can f 4	36	Niski	1	9,1	1	10	5	33,3
		Średni	4	36,4	1	10	3	20
		Wysoki	0	0	1	10	3	20
		bardzo wysoki	6	54,5	7	70	4	26,7
poziom Can f 6	40	Niski	4	30,8	4	23,5	1	10
		Średni	2	15,4	5	29,4	3	30
		Wysoki	2	15,4	0	0	3	30
		bardzo wysoki	5	38,5	8	47,1	3	30
poziom Can f_Fd1	30	Niski	2	18,2	3	27,3	1	12,5
		Średni	7	63,6	5	45,5	5	62,5
		Wysoki	1	9,1	2	18,2	1	12,5
		bardzo wysoki	1	9,1	1	9,1	1	12,5
poziom Can f_male urine	61	Niski	7	28	4	19	4	26,7
		Średni	5	20	8	38,1	1	6,7
		Wysoki	7	28	2	9,5	2	13,3
		bardzo wysoki	6	24	7	33,3	8	53,3
poziom Cap h_epithelia	18	Niski	1	12,5	1	33,3	2	28,6
		Średni	3	37,5	0	0	2	28,6
		Wysoki	2	25	0	0	2	28,6
		bardzo wysoki	2	25	2	66,7	1	14,3
poziom Cav p 1	15	Niski	0	0	6	75	0	0
		Średni	1	25	1	12,5	3	100
		Wysoki	1	25	0	0	0	0

		bardzo wysoki	2	50	1	12,5	0	0
poziom Equ c 1	30	Niski	2	40	4	33,3	6	46,2
		Średni	1	20	3	25	3	23,1
		Wysoki	1	20	2	16,7	2	15,4
		bardzo wysoki	1	20	3	25	2	15,4
poziom Equ c 3	8	Niski	0	0	1	50	2	100
		Średni	4	100	0	0	0	0
		Wysoki	0	0	1	50	0	0
poziom Equ c 4	5	Niski	1	100	2	100	2	100
poziom Equ c_epithelia	5	Niski	0	NA	3	100	0	0
		Średni	0	NA	0	0	2	100
poziom Fel d	11	Niski	0	NA	0	0	1	20
		Średni	0	NA	2	33,3	1	20
		Wysoki	0	NA	3	50	3	60
		bardzo wysoki	0	NA	1	16,7	0	0
poziom Fel d 1	112	Niski	9	22	4	10	3	9,7
		Średni	7	17,1	8	20	5	16,1
		Wysoki	9	22	8	20	14	45,2
		bardzo wysoki	16	39	20	50	9	29
poziom Fel d 2	20	Niski	3	50	3	75	6	60
		Średni	1	16,7	0	0	3	30
		Wysoki	1	16,7	0	0	1	10
		bardzo wysoki	1	16,7	1	25	0	0
poziom Fel d 4	28	Niski	3	33,3	1	10	4	44,4
		Średni	4	44,4	3	30	2	22,2
		Wysoki	2	22,2	2	20	1	11,1
		bardzo wysoki	0	0	4	40	2	22,2
poziom Fel d 7	39	Niski	6	46,2	0	0	4	28,6
		Średni	2	15,4	0	0	3	21,4
		Wysoki	2	15,4	4	33,3	3	21,4
		bardzo wysoki	3	23,1	8	66,7	4	28,6
poziom Mus m 1	13	Niski	0	0	1	20	1	50
		Średni	5	83,3	2	40	1	50
		Wysoki	0	0	1	20	0	0
		bardzo wysoki	1	16,7	1	20	0	0
poziom Ory c 3	27	Niski	3	25	4	40	0	0
		Średni	3	25	2	20	2	40
		Wysoki	2	16,7	2	20	1	20
		bardzo wysoki	4	33,3	2	20	2	40
poziom Phod s 1	11	Niski	2	40	0	0	1	50
		Średni	1	20	0	0	0	0
		Wysoki	1	20	3	75	0	0
		bardzo wysoki	1	20	1	25	1	50
poziom Rat n	15	Niski	0	0	5	83,3	4	80
		Średni	3	75	1	16,7	1	20

		Wysoki	1	25	0	0	0	0
poziom Sus d_epithelia	13	Niski	2	40	3	75	1	25
		Średni	1	20	1	25	1	25
		Wysoki	1	20	0	0	2	50
		bardzo wysoki	1	20	0	0	0	0

Generalnie w wieku do 18 lat najwyższe średnie poziomów odnotowano w alergenach: Can f 2, Can f 3, Cav p 1, Fel d 2, oraz Rat n. W grupie wiekowej 39-77 lat w alergenach: Bos d 2, Can f 6, Can f oraz Can f_Fd1, Can f_male urine, Equ c_epithelia, Ory c 3 oraz Sus d_epithelia. W pozostałych alergenach w grupie wiekowej 19-38 lat.



Rycina 77 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE względem wieku (wartość liniowa)

Tabela 36 Korelacja wieku (wartość liniowa) i wyników stężeń asIgE

ALERGEN	N	R	T(N-2)	POZIOM P
Bos d 2	5	-0,975	-7,550	0,005
Can f	5	0,564	1,184	0,322
Can f 1	61	-0,144	-1,116	0,269
Can f 2	27	0,138	0,696	0,493
Can f 3	14	-0,055	-0,191	0,851
Can f 4	36	-0,100	-0,585	0,562
Can f 6	40	-0,175	-1,096	0,280
Can f_Fd1	30	0,058	0,305	0,762
Can f_male urine	61	-0,180	-1,406	0,165
Cap h_epithelia	18	0,058	0,233	0,819
Cav p 1	15	0,088	0,318	0,755
Equ c 1	30	-0,261	-1,429	0,164
Equ c 3	8	-0,084	-0,206	0,844
Equ c 4	5	0,866	3,000	0,058
Equ c_epithelia	5	-0,300	-0,545	0,624
Fel d	11	-0,082	-0,247	0,811
Fel d 1	112	-0,160	-1,700	0,092
Fel d 2	20	0,326	1,461	0,161
Fel d 4	28	-0,327	-1,765	0,089
Fel d 7	39	0,019	0,119	0,906
Mus m 1	13	0,191	0,645	0,532
Ory c 3	27	-0,314	-1,655	0,110
Phod s 1	11	-0,741	-3,315	0,009
Rat n	15	0,196	0,719	0,485
Sus d_epithelia	13	-0,338	-1,193	0,258

Wiek badanych pozostawał w istotnej statystycznie, wysokiej korelacji z wynikami alergenów Bos d 2 oraz Phod s 1 ($p < 0,05$). Nadmienić należy, że wraz ze wzrostem wieku wzrastają wartości alergenów Can f, Can f 2, Can f_Fd1, Cap h_epithelia, Cav p 1, Equ c 4, Fel d 2, Fel d 7, Mus m 1 oraz Rat n. Wartości pozostałych alergenów maleją.

4 DYSKUSJA

4.1 Częstość uczuleń na zwierzęta futerkowe

Alergia na zwierzęta futerkowe jest problemem istotnym klinicznie, choć często niedocenianym i niedoszacowanym. Może prowadzić do wielu schorzeń alergicznych i znacznie pogarszać jakość życia chorych. Zarówno w analizowanych wynikach ImmunoCAP ISAC, jak i Allergy Xplorer - ALEX stwierdzono porównywalną częstość (39% vs 38%) występowania uczulenia na jakiekolwiek zwierzę, definiowaną jako stwierdzenie obecności, w odpowiednim mianie, asIgE dla min. jednego zwierzęcego ekstraktu alergenowego/komponenty alergenowej zwierząt. W opublikowanych do tej pory badaniach nie poruszano częstości uczulenia na zwierzęta, a jedynie koncentrowano się na poszczególnych gatunkach. Prezentowane wyniki dotyczą osób z podejrzeniem choroby alergicznej, a nie ogółu społeczeństwa, jednak i tak potwierdzają duże znaczenie alergenów zwierzęcych w epidemiologii alergii. Jak podaje Quirce, uczulenie na zwierzęta jest trzecią najczęstszą przyczyną rozwoju alergicznej astmy oskrzelowej, zaraz po uczuleniu na roztocza kurzu domowego i pyłki [1].

4.2 Ogólna analiza profilu uczuleniowego badanych

Na podstawie analizy otrzymanych danych z ImmunoCap ISAC oraz Allergy Xplorer - ALEX można stwierdzić, że najczęściej występuje uczulenie na kota (w ImmunoCAP ISAC 31% vs 30% w Allergy Xplorer - ALEX), następnie na psa (odpowiednio 22% vs 26%) oraz konia (odpowiednio 9% vs 10%).

W dokumencie, opublikowanym w *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, będącym konsensusem specjalistów w zakresie diagnostyki i leczenia alergii na psa i kota, Davila i wsp. podają, że wśród dorosłych Europejczyków z podejrzeniem alergii 26% uczulonych jest na kota, a 27% na psa. Z kolei w Stanach Zjednoczonych Ameryki, w populacji osób powyżej 6 roku życia, odsetek uczulonych na kota wynosił 12,1%, a na psa 11,8%. Autorzy podkreślają również zależność pomiędzy częstością posiadania zwierzęcia w gospodarstwie domowym, a wzrastającym odsetkiem osób uczulonych, co znacząco wpływa na różnice w uczuleniu na zwierzęta pomiędzy poszczególnymi państwami [2]. W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób

Alergicznych w Polsce), oceniającym częstość występowania chorób alergicznych wśród populacji polskiej, dodatnie testy skórne z alergenami kota stwierdzono u 12,8% badanych (z czego u 3,7% wynik oceniano na (++) lub (+++)), a z alergenami psa u 9,2% (z czego u 0,5% na (++) lub (+++)) [3], natomiast w innej publikacji, powstałej również w ramach programu ECAP, Samoliński i wsp. stwierdzają obecność aslgE dla sierści i naskórka kota u 5,9% badanych [4]. W komunikacie *Centrum Badania Opinii Społecznej* dot. opieki nad zwierzętami domowymi w okresie wakacji oceniano m.in. częstość posiadania przez Polaków zwierząt domowych. Na podstawie wyników sondażu stwierdzono, że 52% Polaków posiada w domu zwierzę, z czego 36% posiada psa, a 19% kota [5]. Warto zauważyć, że zarówno kot, jak i pies należą do najchętniej wybieranych zwierząt domowych, co koreluje z rozpowszechnieniem ekspozycji, a w efekcie uczulenia na ich alergeny, jednak to uczulenie na kota występuje częściej, mimo iż zwierzę to jest wybierane rzadziej, w porównaniu do psa.

Wyniki omawianego badania, pozwalają stwierdzić, że problem alergii na zwierzęta futerkowe może być bardzo niedoszacowany. Gatunki zwierząt, które najczęściej wywołują uczulenie są zgodne z prezentowanymi w przytoczonych powyżej publikacjach, jednak częstość występowania aslgE dla ekstraktów i komponent alergenowych zwierząt jest znacznie wyższa, co może wynikać z faktu, że nie każda osoba z obecnością w surowicy aslgE dla alergenów zwierząt futerkowych prezentuje objawy kliniczne, a więc należy odróżnić atopię od alergii.

Wielu autorów próbowało wyjaśnić mechanizm rozwoju uczulenia i alergii na zwierzęta. Obecnie sugeruje się, że ekspozycja na zwierzęta domowe, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, może mieć pozytywne skutki i prowadzić do rozwoju tolerancji, choć autorzy publikacji nie są zgodni w tym zakresie. W publikacji z 2000 roku Lau i wsp. próbowali ocenić znaczenie ekspozycji na alergeny roztoczy i kota dla rozwoju astmy oskrzelowej w populacji dzieci do 7. roku życia. Z 1314 pierwotnie włączonych do badania noworodków, ostateczne wyniki uzyskano dla 939 dzieci, które następnie poddano dalszej analizie. Ocena obejmowała pomiary aslgE, pomiary narażenia na alergeny w wieku 6 i 18 miesięcy oraz 3 lat, a także coroczne badanie podmiotowe. Stwierdzono, że uczulenie na alergeny, na które byli narażeni badani, wiązało się z astmą i epizodami świszczącego oddechu, jednak nie stwierdzono korelacji pomiędzy wczesną ekspozycją na alergeny, a objawami ze strony dróg oddechowych [6]. Z kolei Ya-Ting Li i wsp. w swojej publikacji stwierdzają, że w populacji dzieci chińskich obserwuje się wzrost częstości uczulenia na sierść kota i psa. Autorzy podkreślają, że

etiopatogeneza alergii jest problemem niezwykle złożonym. W przypadku dzieci chińskich narażenie na zwierzęta we wczesnym okresie życia pozostaje ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju alergii [7].

4.3 Analiza profilu uczuleniowego badanych w oparciu o komponenty alergenowe zwierząt

W prezentowanych wynikach podwyższone aslgE stwierdzano najczęściej dla następujących komponent alergenowych: Fel d 1 (25% w ImmunoCAP ISAC vs 27% w Allergy Xplorer - ALEX), Can f 1 (15% w ImmunoCAP ISAC vs 15% w Allergy Xplorer - ALEX) oraz dla Fel d 4 i Can f 5 (po 12%) w ImmunoCAP ISAC, i Can f 6 (12%) w Allergy Xplorer - ALEX. W powyższej analizie nie brano pod uwagę ekstraktów alergenowych, które obecne są jedynie w Allergy Xplorer - ALEX, a zostaną one omówione podczas analizy profilu uczuleniowego na poszczególne zwierzęta.

Omawiane wyniki są zgodne z innymi publikacjami i potwierdzają największy udział w epidemiologii alergii na zwierzęta futerkowe dwóch gatunków ssaków: kota i psa, których głównymi komponentami alergenowymi są właśnie Fel d 1 i Can f 1 [2].

Wysoki odsetek uczuleń na Fel d 1 i Can f 1 może wynikać bezpośrednio z wysokiej ekspozycji na te alergeny. Wiele publikacji potwierdza szerokie rozpowszechnienie Fel d 1 i Can f 1 w otoczeniu człowieka. Arbes i wsp. poddali analizie stężenia Fel d 1 i Can f 1 w pobranych próbkach kurzu z łóżka, podłogi w sypialni, podłogi w salonie i sofy w salonie. Stwierdzili, że komponenty alergenowe: Fel d 1 i Can f 1, były obecne odpowiednio w 99,9% i 100% badanych mieszkań, pomimo że w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, obecność kota lub psa potwierdzono jedynie w 49,1% lokali [8]. Podobne badanie zrealizowali w populacji polskiej Niesler i wsp. Analizowali oni poziom alergenów kotów i psów (odpowiednio Fel d 1 i Can f 1) w domach, samochodach i szkołach. Najwyższe stężenia ww. alergenów zaobserwowano w mieszkaniach, w których na co dzień przebywały zwierzęta. Co więcej, stężenie alergenów korelowało z liczbą zwierząt trzymanyh w domu. Mimo, że stężenia alergenów były znacząco niższe na siedzeniach samochodów, to jednak ich obecność potwierdzono również w przypadku, gdy zwierzęta nie były przewożone w danym pojeździe. Najniższe stężenia obserwowano w salach lekcyjnych, jednak poziomy te i tak przewyższały stężenia alergenów w domach, w których nie posiadano zwierząt [9].

4.4 Płeć a alergia na zwierzęta futerkowe

W całej badanej populacji uczulenie na zwierzęta futerkowe stwierdzono u ~ 35% kobiet (36% w ImmunoCAP ISAC vs 34% w Allergy Xplorer – ALEX) oraz u ~ 44% mężczyzn (odpowiednio 43% vs 44%). Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że średnie stężenie asIgE dla Can f 2, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2 było wyższe w grupie kobiet, natomiast dla Cap h_epithelia w grupie mężczyzn. Z kolei porównując poziomy asIgE stwierdzono, że wyższe wartości dla Can f 2, Can f 3 oraz Equ c 3 odnotowano w grupie kobiet.

Osman i wsp. stwierdzili, że w przypadku astmy i atopii istnieją wyraźne różnice pomiędzy płciami. Podają oni, że przed okresem dojrzewania atopia i astma znacznie częściej występuje u chłopców, natomiast w okresie dojrzewania dochodzi do odwrócenia proporcji. Powyższe obserwacje powiązano z występującymi w okresie dojrzewania zmianami hormonalnymi, a wzrastającemu stężeniu testosteronu, w grupie młodzieńców, przypisano działanie immunosupresyjne i ochronne w odniesieniu do rozwoju reakcji alergicznej. Udowodniono, że estrogeny pobudzają, a testosteron hamuje uwalnianie eozynofili. Ponadto, męskie hormony płciowe są silnymi inhibitorami histaminy i, w odróżnieniu do estrogenów, hamują degranulację komórek tucznych [10]. Do podobnych wniosków doszli Ying i wsp. którzy, w grupie pediatrycznej, analizowali występowanie asIgE dla 17 powszechnych w regionie Szanghaju alergenów. Wykazali oni, że chłopcy mają wyższy odsetek pozytywnych wyników asIgE dla badanych alergenów, jednak obserwacja ta dotyczyła wyłącznie dzieci do 18 roku życia [11]. Soti i wsp. również próbowali określić zależność pomiędzy wiekiem i płcią, a częstością występowania alergii w grupie pacjentów z zachodnich Węgier. Na podstawie testów skórnych i oznaczania asIgE dla wybranych alergenów stwierdzili, że do 15 r.ż. alergia w przeważającej części dotyczyła mężczyzn, natomiast w starszych grupach wiekowych obserwowano odwrócenie tej zależności i ponad 2-krotnie częstsze występowanie alergii w grupie kobiet [12]. Z kolei Salo i wsp. przeprowadzili duże badanie w populacji amerykańskiej, w której stwierdzili, że asIgE dla wybranych alergenów wziewnych i pokarmowych częściej występują u mężczyzn i osiągają u nich wyższe wartości, w porównaniu do analizowanej populacji kobiet. Jednak w prezentowanych przez nich wynikach, odnosząc się wyłącznie do częstości występowania asIgE dla kota, psa, szczura i myszy (wszystkie alergeny zwierzęce ujęte w tym badaniu) można zauważyć, że najwyższe wartości stwierdzono w grupie młodych mężczyzn, ze szczytem ~25 r.ż., po czym zauważalny był spadek w starszych grupach

wiekowych. W populacji kobiet występował natomiast powolny wzrost częstości, ze szczytem ~50 r.ż., po czym obserwowany był spadek, ale po 40 r.ż. występowały grupy wiekowe kobiet, w których asIgE dla ww. alergenów zwierzęcych stwierdzano częściej niż u tej samej grupie wiekowej mężczyzn [13]. Płeć ma istotne znaczenie w ocenie ryzyka rozwoju różnych postaci alergii, jednak jednoczesna interpretacja płci i wieku, pozwala zauważyć różnice, które mogłyby zostać pominięte przy osobnej analizie obu tych czynników [14].

Omawiane wyniki, dla których potwierdzono istotność statystyczną, sugerują częstsze występowanie asIgE w grupie kobiet i uzyskiwanie u nich wyższego stężenia. Są one częściowo zgodne z obserwacjami cytowanych autorów. Ewentualne różnice mogą wynikać z wyboru grup analizowanych alergenów (tut. alergeny zwierzęce). Niestety, niemożliwym jest bardziej precyzyjne ustalenie zależności pomiędzy stężeniem i poziomami asIgE w grupach płci, ponieważ jak dotychczas brak badań prowadzonych na dużych populacjach, w których analizowano by te czynniki wśród uczulonych na alergeny zwierzęce.

4.5 Wiek a alergia na zwierzęta futerkowe

W ImmunoCAP ISAC najwięcej osób uczulonych na alergeny zwierzęce stwierdzono w grupie wiekowej 13-19 lat (25,3%), a najmniej w grupie 23-37 lat (24,7%). W ALEX najwięcej osób uczulonych na alergeny zwierzęce stwierdzono w grupie wiekowej do 18 lat (35,6%), a najmniej w grupie 19-38 lat (31,9%). Należy zauważyć, że wszystkie grupy wiekowe charakteryzowały się podobną częstością występowania alergii na zwierzęta, a stwierdzane różnice wynosiły maksymalnie 3 punkty procentowe.

W ImmunoCAP ISAC korelację pomiędzy grupami wiekowymi, a stężeniem asIgE odnotowano dla Can f 1 i Can f 5, w których najwyższe średnie stężenia asIgE obserwowano w wieku do 12 lat, z towarzyszącym bimodalnym rozkładem poziomów, natomiast korelacja pomiędzy wiekiem a poziomami asIgE występowała dla Can f 1, gdzie wyższe średnie poziomów asIgE stwierdzono również w grupie wiekowej do 12 lat. Ponadto wyznaczając wartość liniową stwierdzono korelację wieku i stężenia asIgE dla Can f 1, gdzie wraz z wiekiem obserwowano spadek stężenia asIgE oraz dla Can f 2, gdzie obserwowano wzrost.

W ALEX grupy wiekowe nie pozostawały w korelacji ze stężeniem asIgE oraz ze średnimi poziomami asIgE. Z kolei oceniając wartość linową, stwierdzono korelację wieku i stężenia asIgE dla Bos d 2 oraz Phod s 1, gdzie wraz z wiekiem obserwowano spadek asIgE.

O charakterystycznym bimodalnym rozkładzie asIgE w surowicy w poszczególnych grupach wiekowych pisał już w 1980r. Wittig i wsp., którzy stwierdzili najwyższe stężenia asIgE w grupie wiekowej dzieci w wieku szkolnym i następnie, kolejny wzrost stężeń asIgE, w okolicach 30 r.ż. [15]. Opisywane zjawisko odnosi się również do całkowitego stężenia IgE. Barbee i wsp. oznaczali stężenie IgE całkowitego w populacji 2743 osób i ustalili, że występuje korelacja pomiędzy wiekiem, a stężeniem całkowitego IgE. Najbardziej wyraźny wpływ wieku zauważono w grupie dzieci i młodzieży, w której maksymalne stężenia stwierdza się u obu płci. Ponadto zauważono stopniowy spadek stężenia, jego okresową stabilizację i ponowny, dalszy spadek [16]. Oceną korelacji pomiędzy stężeniem IgE, a wiekiem zajęli się również De Amici i wsp., którzy oceniali stężenie IgE całkowitego oraz asIgE (w tym dla alergenów kota i psa) u 6370 pacjentów z alergią. Wykazali oni, że stężenie całkowitego IgE nie zmniejszało się wraz z wiekiem, a szczytowe poziomy wystąpiły w wieku 19-21 lat, a następnie w wieku 28-30 lat. Co ciekawe, tendencja wzrostowa występowała w okresie starzenia, ze szczytem w najstarszej podgrupie (>85 lat), i najbardziej widoczna była w przypadku kobiet. Autorzy wyjaśniają, że takie obserwacje nie są zaskakujące, gdyż podczas starzenia organizmu dochodzi do zaburzenia funkcji regulacyjnych w obrębie układu immunologicznego i wykrywanie autoprzeciwciał nie należy do rzadkości w tej grupie chorych. Co więcej, wykazano że stężenie asIgE zazwyczaj zmniejsza się z wiekiem, a każdy alergen wykazywał własną tendencję do stopniowego spadku wraz z wiekiem. W przypadku alergenów zwierzęcych, tj. kota i psa, podano jedynie, że odpowiedź na alergen kota była wcześniejsza niż na alergen psa [17]. Analizę surowic od 2788 pacjentów pod kątem obecności asIgE dla wybranych komponent alergenów wziewnych (w tym dla Can f 1 i Fel d 1) przeprowadzili także Tosca i wsp. Celem ich badania była ocena wpływu wieku na stężenie wybranych asIgE. Podają oni, że ilość wyników dodatnich (stwierdzenie asIgE) wykazywała tendencję wzrostową od urodzenia do wczesnej dorosłości, po czym spadała, co nie dotyczyło jednak asIgE dla Fel d 1. Podobną tendencję zależną od wieku zaobserwowano w przypadku poziomów asIgE, z wyjątkiem Fel d 1, które wzrastały do wczesnej dorosłości, a następnie stopniowo spadały, osiągając najniższy poziom u osób starszych. Jako możliwe wytłumaczenie powyższych wyników, autorzy podają odmienną

budowę molekularną poszczególnych alergenów, zmienne narażenie na alergen, a także właściwości danego alergenu, jak chociażby różne zdolności antygenowe [18].

Obserwacje z analizy omawianej grupy badanej korelują z wnioskami płynącymi z ww. publikacji, tj. że wraz z wiekiem obserwuje się przede wszystkim stopniowy spadek stężenia asIgE, jednak tempo tych zmian jest indywidualne dla każdej, pojedynczej molekuly. W omawianym badaniu analizowano jedynie częstość występowania asIgE dla alergenów zwierzęcych w poszczególnych grupach wiekowych, co wynikało z ograniczeń metodologicznych. Bardzo ciekawym byłoby sekwencyjne oznaczanie asIgE u tej samej osoby w poszczególnych latach jej życia, co umożliwiłoby precyzyjne ustalenie zmian zachodzących w profilu molekularnym uczulenia na przestrzeni lat, jednak duże koszty badań molekularnych znacznie ograniczają możliwość przeprowadzenia tego rodzaju analiz.

4.6 Charakterystyka uczuleń na poszczególne alergeny

4.6.1 Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny kota

W badaniu ImmunoCAP ISAC oznaczane są asIgE dla 3 komponent alergenowych kota, tj. Fel d 1, Fel d 2 oraz Fel d 4. Najczęściej, bo aż u 79% osób uczulonych na kota, stwierdzano obecność asIgE dla Fel d 1 (uteroglobina), dalej dla Fel d 4 (38%; lipokalina) oraz dla Fel d 2 (18%; albumina surowicy). Zgodnie z definicją, alergenem głównym nazywamy alergen, który wiąże IgE z surowicy u >50% osób uczulonych na daną substancję [19]. W przypadku kota, w badaniu ImmunoCAP ISAC, alergenem głównym byłby jedynie Fel d 1.

W teście Allergy Xplorer - ALEX występują aż 4 komponenty alergenowe kota: Fel d (1, 2, 4, 7), przy czym Fel d 7 występuje wyłącznie w Allergy Xplorer - ALEX², gdzie zastąpiło ekstrakt Fel d, pojawiający się wyłącznie w Allergy Xplorer - ALEX¹. Podobnie jak w przypadku ImmunoCAP ISAC najwięcej osób uczulonych na kota posiadało asIgE skierowane przeciwko Fel d 1 (88%; uteroglobina), który również w tym przypadku spełnia wymogi definicji alergenu głównego. Dalej w kolejności malejącej asIgE występowało dla Fel d 7 (35%; lipokalina), Fel d 4 (22%; lipokalina) oraz Fel d 2 (16%; albumina surowicy). Co istotne, asIgE dla ekstraktu kota (Fel d), stanowiącego teoretycznie mieszaninę wszystkich molekuł alergogennych kota, także tych nieobecnych jako pojedyncze komponenty alergenowe w teście, stwierdzono w przypadku

73% uczulonych na kota i zawsze występowało łącznie z asIgE dla Fel d 1. Obecność w teście ekstraktu kota (Fel d) nie pozwoliło więc na wykrycie większej liczby osób uczulonych na kota, niż miałyby to miejsce w przypadku wyłącznej obecności Fel d 1. Z kolei Fel d 7, wprowadzone jako nowa molekula do II wersji testu Allergy Xplorer - ALEX, wydaje się, że również nie poprawiło czułości testu, w zakresie rozpoznawania uczulenia na kota, gdyż każdorazowo występowało równocześnie z innym alergenem kota.

Riabova i wsp. w 2022r. przeprowadzili badanie, którego celem była ocena profilu uczuleniowego na kota i powiązanie go ze specyficznymi fenotypami alergii. Pacjenci początkowo oceniani byli pod kątem występowania objawów klinicznych nadwrażliwości na kota, co przeprowadzono przy pomocy kwestionariusza ISAAC (ang. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*). Następnie badani, którzy prezentowali objawy kliniczne zostali poddani dalszej diagnostyce alergologicznej, tj. punktowym testom skórnym, ocenie IgE całkowitego oraz ocenie asIgE. Ostatecznie do badania włączono 84 osoby. W ramach diagnostyki molekularnej oceniano obecność asIgE dla Fel d oraz Fel d (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8) przy użyciu ImmunoCAP. Wykazano, że Fel d 1 jest alergenem głównym kota i występuje u 97,2% uczulonych na kota. Dalej, w kolejności malejącej, stwierdzano uczulenie na Fel d 7 (54,7%), Fel d 4 (52%), Fel d 3 (50,6%), Fel d 8 (42,4%), Fel d 6 (32,8%) oraz dla Fel d 2 (30,1%). Jako alergeny główne kota scharakteryzowano Fel d 1, Fel d 3, Fel d 4 oraz Fel d 7. Co ciekawe, skumulowane poziomy asIgE (tj. suma poziomów IgE specyficznych dla siedmiu badanych cząsteczek) były istotnie skorelowane z poziomami IgE swoistymi dla Fel d (ekstrakt). Zgodnie z powyższym autorzy stwierdzili, że zastosowanie ekstraktu Fel d może zastąpić pomiar asIgE dla siedmiu pozostałych cząsteczek [20].

Popescu i wsp. w swojej publikacji jako główne alergeny kota wymieniają Fel d 1 i Fel d 4 [21], podobnie jak i Grönlund i wsp., lecz jednocześnie podkreślają oni ogromną rolę kociej uteroglobiny, jako że badania jednoznacznie wykazały, że Fel d 1 jest co najmniej tak samo skuteczny w identyfikacji pacjentów cierpiących na alergię na kota, jak ekstrakt z sierści kota. Potwierdzają to wielokierunkowymi próbami leczenia alergii na kota, gdzie większość badaczy koncentruje się właśnie przede wszystkim na głównym alergenie kota czyli Fel d 1 [22].

Zestawiając otrzymane wyniki z danymi przedstawionymi w ww. publikacjach można potwierdzić, że najważniejszym, głównym alergenem kota jest Fel d 1 (uteroglobina). Następnie warto zauważyć, że kolejność najczęściej uczulających alergenów kota jest

jednakowa we wszystkich badaniach, choć uzyskane wartości procentowe znacznie się od siebie różnią. Wspomniane odmienności mogą wynikać z faktu, że Riabova i wsp. wykorzystywali alergeny pozyskiwane od kilku różnych producentów, do badania zakwalifikowali jedynie pacjentów z objawami klinicznymi po kontakcie z kotem, a ponadto jako wyniki dodatnie przyjęto stężenie IgE > 0,1 kU/l [20]. Większość badaczy, jak i sami producenci testów, zalecają przyjmowanie, jako wartości granicznej dla wyników dodatnich, stężenia asIgE > 0,3 kU/l, co zastosowano w omawianym badaniu [23]. Stwierdzenie, że oznaczanie asIgE dla ekstraktu Fel d, mogłoby zastąpić oznaczanie asIgE dla komponent alergicznych kota, wydaje się być błędne, zarówno w świetle wyników własnych, jak i pozostałych cytowanych publikacji, gdyż odsetek osób z obecnością asIgE dla Fel d 1 niejednokrotnie przekracza odsetek osób z asIgE dla Fel d.

W grupie osób uczulonych na kota, zarówno w ImmunoCAP ISAC jak i Allergy Explorer ALEX, najczęściej stwierdzano również uczulenie na psa (50% w ImmunoCAP ISAC vs 67% w Allergy Explorer) oraz na konia (odpowiednio: 26% vs 31%). Komponentami alergenowymi najczęściej towarzyszącymi uczuleniu na kota były Can f 1 w przypadku psa (odpowiednio: 37% vs 43%) oraz Equ c 1 w przypadku konia (odpowiednio: 22% vs 23%). Wśród osób uczulonych na kota częściej niż u 1 na 4 osoby stwierdzano obecność asIgE dla następujących alergenów, w ImmunoCAP ISAC dla: Can f 1, Can f 6 oraz Can f 5, natomiast w teście Allergy Explorer - ALEX dla: Can f 1, Can f _male urine, Equ c _epithelia, Can f 6, Can d _Fd1 oraz Can f 4.

Liccardi i wsp. zajęli się problemem współwystępowania alergii na zwierzęta futerkowe. Ograniczeniem ich badania była ocena wyłącznie punktowych testów skórnych, jednak otrzymane wyniki potwierdzają, że osoby uczulone na popularne zwierzęta domowe, jak kot czy pies, obarczone są znacznie większym ryzykiem rozwoju uczulenia na inne zwierzęta futerkowe [24]. Hemmer i wsp. próbowali określić w jakim stopniu diagnostyka alergologiczna oparta na molekułach może wyjaśnić polisensytyzację i zidentyfikować główne czynniki uczulające w grupie osób uczulonych na zwierzęta futerkowe. Oceniali oni próbki surowicy pobrane od 294 osób, z dodatnimi punktowymi testami skórnymi z alergenami kota, psa i konia, pod kątem obecności asIgE dla jedenastu różnych alergenów, tj. Fel d (1, 2, 4, 7), Can f (1, 2, 3, 4, 5, 6) oraz Equ c 1. Wykazali oni, że podwójne uczulenie na alergeny zwierząt futerkowych najczęściej dotyczyło kota i psa (25,9% badanych), a następnie kota i konia (5,4% badanych). W przypadku jednoczesnego uczulenia na kota i psa, najczęściej występowały asIgE

dla Can f 1 (35,5%), natomiast w przypadku kota i konia dla Equ c 1, jednak należy zaznaczyć, że była to jedyna komponenta alergenowa konia oznaczana w tym badaniu. Autorzy podkreślają, że systematyczna stratyfikacja pacjentów pod kątem mono-, di- i polisensytyzacji wydaje się być kluczowa, gdyż znaczenie określonego alergenu wynika ze współistniejącego uczulenia na inne gatunki zwierząt. Jako przykład podają znaczenie Fel d 4, który w przypadku ogólnej analizy epidemiologii alergii na kota występuje, z częstością 31-63%, jednak wyniki własne autorów precyzują, że alergen ten nie ma większego znaczenia w przypadku monosensytyzacji na kota, jednak staje się kluczowym w przypadku podwójnego uczulenia kot-koń. Podobne zależności obserwowano w przypadku innych alergenów. Jako główną podstawę polisensytyzacji Hemmer i wsp. podają reakcje krzyżowe, choć nie umniejszają również roli jednoczesnego uczulenia na wybrane zwierzęta futerkowe, także w zakresie białek, które nie ulegają reakcjom krzyżowym [25].

Wyniki cytowanej powyżej publikacji są zgodne z wynikami prezentowanego badania. Doprecyzowanie zależności w tej dziedzinie, tak by mogły być wykorzystane w praktyce klinicznej, wymaga dokładniejszych badań z wykorzystaniem komponent alergenowych większej ilości zwierząt, co do tej pory nie miało miejsca, a z pewnością mogłoby przynieść ogromną korzyść dla pacjentów z problemem polisensytyzacji na alergeny zwierząt futerkowych.

Podczas analizy wyników oceniano również monosensytyzację na kota, która w ImmunoCAP ISAC dotyczyła 14% badanej populacji (35% osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę), natomiast w Allergy Xplorer - ALEX 6% (17% osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę). W tej grupie najczęściej stwierdzano obecność asIgE dla Fel d 1 (76% w ImmunoCAP ISAX vs 96% w Allergy Xplorer - ALEX). Można podejrzewać, że wysoki wynik asIgE dla ekstraktu Fel d w teście Allergy Xplorer - ALEX (83%) wynika z wysokiego stężenia alergenu głównego kota, tj. Fel d 1, w zastosowanym ekstrakcie.

W cytowanej wyżej publikacji Hemmera i wsp., stwierdzono monosensytyzację na kota u 40,8% badanych, warto zauważyć, że była to wyselekcjonowana grupa osób, u których wcześniej stwierdzono dodatnie testy skórne z alergenami kota, psa lub konia. Autorzy ustalili prosty wzorzec uczulenia na kota z całkowitą dominacją Fel d 1, dla którego asIgE stwierdzono u 93% osób uczulonych wyłącznie na kota. W swojej publikacji podają, że w analizowanej grupie, w przypadku monosensytyzacji na kota, w żadnej próbce nie stwierdzono obecności Fel d 2 lub

Fel d 4 przy jednoczesnym braku Fel d 1, w jednej stwierdzono obecność asIgE wyłącznie dla Fel d 7, a w czterech dla ekstraktu Fel d, co miało wskazywać na uczulenie na alergeny nie ujęte w panelu komponent alergenowych kota użytych do analizy [25].

Niewątpliwie, w przypadku alergii na kota dominuje uczulenie na Fel d 1, jednakże indywidualne uwarunkowania i skład profilu alergenowego pacjenta są równie ważne, co i obecność samych asIgE. Poznanie wszelkich zależności molekularnych wymaga jeszcze wielu dobrze zaplanowanych badań i szczegółowych analiz dużych populacji.

W prezentowanym badaniu najwyższe wartości asIgE odnotowano dla Fel d 1, gdzie średnie stężenie wynosiło aż 14,94 ISU-E w ImmunoCAP ISAC i 17,14 kU/l w Allergy Xplorer - ALEX. Co ciekawe średnie stężenie asIgE dla Fel d 4 (obecny wyłącznie w Allergy Xplorer - ALEX) wynoszące 14,68 kU/l było również stosunkowo wysokie. Odnosząc się do poziomów, scharakteryzowanych przez poszczególnych producentów testów, najwięcej wyników „bardzo wysokich” w przypadku obu testów stwierdzono dla Fel d 1.

Co istotne, w ImmunoCAP ISAC, biorąc pod uwagę wartości stężeń asIgE, odnotowano najwyższy wskaźnik istotnych korelacji w przypadku alergenu Fel d 1, który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f 4 i Can f 6 oraz w korelacji średniej z wynikami pozostałych alergenów, z wyjątkiem Equ c 3 (brak istotności). Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla Fel d 1 wzrastały wyniki dla pozostałych alergenów z wyjątkiem Equ c 3.

Trifonova i wsp. w swoim badaniu oceniali poziomy asIgE dla alergenów kota u 37 pacjentów z objawami ze strony dróg oddechowych po ekspozycji na alergeny kota oraz u 20 osób bez takich objawów. Stwierdzono, że najwyższe średnie stężenia asIgE występują dla Fel d 1 (64,8 kU/l) i przewyższają one nawet średnie stężenie asIgE dla ekstraktu Fel d. Kolejne wysokie średnie wartości stężenia asIgE odnotowano dla Fel d 7 (25,15 kU/l) oraz dla Fel d 4 (15,4 kU/l). Porównując poziomy asIgE u pacjentów objawowych i bezobjawowych, stwierdzono, że średnie stężenia asIgE były znacznie wyższe u pacjentów z objawami ze strony dróg oddechowych. Co więcej, ustalono, że różnica ta była istotna dla Fel d 1, ekstraktu Fel d oraz sumy Fel d 1 – Fel d 8. W kolejnym etapie badano aktywność alergenną poszczególnych komponent alergenowych kota pod kątem aktywacji bazofilów przy użyciu surowic 17 badanych osób. Test aktywacji bazofila wykonywano z użyciem 5 różnych stężeń każdego alergenu w dziesięciokrotnych rozcieńczeniach. Wykazano, że Fel d 1 był najbardziej alergenną

cząsteczką, gdyż dodatni wynik testu został osiągnięty już przy najniższym badanym stężeniu (0,1 ng/ml). Ponadto, autorzy stwierdzają, że Fel d 1 indukował aktywację bazofilów u 88% badanych pacjentów. Najsilniej uczulającymi alergenami kota, wg. Trifanovej i wsp., były Fel d 1, Fel d 4 oraz Fel d 7, z uwagi na co zalecają oni, aby to właśnie te komponenty alergenowe brać pod uwagę podczas diagnostyki molekularnej i podczas planowania leczenia [26].

Uzyskane wysokie stężenia asIgE dla Fel d 1 i Fel d 4 są zgodne z wynikami prezentowanymi przez Trivanová i wsp. Warto zauważyć, że stężenie asIgE może bezpośrednio przekładać się na zaawansowanie objawów klinicznych chorego, jednak określenie dokładniejszych korelacji wymaga dalszych badań. Jak dotąd, prezentowane wyniki są pierwszą analizą odnoszącą się do występowania korelacji pomiędzy stężeniami asIgE alergenów kota i innych zwierząt.

4.6.2 Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny psa

ImmunoCAP ISAC umożliwia ocenę stężenia asIgE dla 6 komponent alergenowych psa, tj. Can f (1-6), przy czym Can f 4 i Can f 6 występują tylko w nowszej wersji testu. W grupie osób uczulonych na psa największy odsetek asIgE stwierdzono dla Can f 1 (69%, lipokalina), a następnie w kolejności malejącej dla Can f 5 (52%, kalikreina prostaty), Can f 6 (33%; lipokalina), Can f 4 (30%, lipokalina) oraz po równo dla Can f 2 i Can f 3 (24%, lipokalina i albumina surowicy). Zgodnie z otrzymanymi wynikami, jako alergeny główne psa można by uznać Can f 1 i Can f 5. Molekuły wprowadzone jako ulepszenie diagnostyki alergii na psa do nowszej wersji ImmunoCAP ISAC, tj. Can f 4 i Can f 6, prawdopodobnie nie zwiększą czułości testu w rozpoznawaniu nadwrażliwości na psa, gdyż w każdej badanej surowicy, w której stwierdzono asIgE dla tych komponent, zawsze występowały również asIgE dla Can f 1.

W Allergy Xplorer - ALEX odnajdujemy aż 8 alergenów psa, przy czym 6 to komponenty alergenowe - Can f (1, 2, 3, 4, 6, Fd1), a 2 to ekstrakty alergenowe – Can f (wyciąg z naskórka psa) oraz Can f_male urine (wyciąg z moczu samców psów, utożsamiany przez niektórych badaczy z Can f 5). Warto zaznaczyć, że wyciąg Can f obecny jest jedynie w Allergy Xplorer - ALEX¹, natomiast Can f_Fd1, Can f_male urine, Can f 4 i Can f 6 występują wyłącznie w Allergy Xplorer - ALEX². Wśród osób badanych, u których stwierdzono uczulenie na psa, asIgE najczęściej stwierdzano dla Can f (100%), a dalej w kolejności malejącej dla Can f_male urine

(58%), Can f 1 (55%, lipokalina), Can f 6 (38%, lipokalina), Can f 4 (34%, lipokalina), Can f_Fd1 (29%) oraz dla Can f 2 (25%, lipokalina) i Can f 3 (13%, albumina surowicy). Jedynie Can f 1 spełnia wymogi alergenu głównego w teście Allergy Xplorer - ALEX.

Eidukaite i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie w grupie 574 wileńskich dzieci, w wieku od 0 do 18 lat, w którym oceniali oni częstość występowania asIgE dla komponent alergeny psia i kota zawartych w teście Allergy Xplorer - ALEX². Nie przeprowadzono żadnego wstępnego przesiewu pacjentów, a do badania wykorzystano wszystkie wyniki dostępne w laboratorium przychodni Szpitala Dziecięcego Uniwersytetu Wileńskiego wykonane w latach 2019–2020. Badaniu poddano osoby, u których podejrzewano schorzenie alergiczne. W odniesieniu do psa oceniano Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6 i Can f_Fd1, jednak niezrozumiałym pozostaje stwierdzenie autorów, że w teście Allergy Xplorer - ALEX² nieobecne są ekstrakty pochodzące od psa i kota, a co więcej, ujęcie wśród molekuł alergeny psia Can f 5, który, zgodnie z aktualnymi danymi, nie jest obecny w ww. teście. Co prawda, Can f 5 jest ważnym białkiem moczu samców psów, którego ekstrakt występuje w Allergy Xplorer - ALEX², jednak w teście tym nie wyodrębniono samego Can f 5, jako odrębnej molekuly alergeny. Eidukaite i wsp. podają, że u 57% badanych występowało uczulenie na psa i/lub kota, a częstość występowania asIgE dla poszczególnych komponent kształtowała się następująco (w kolejności malejącej): Can f 1 59,4%; Can f 5 33,7%; Can f 6 32,6%; Can f 4 26,9%; Can f 2 19,4% oraz Can f 3 16% [27].

Warto zauważyć, że wykluczając niejasne różnice w składzie alergenowym testu Allergy Xplorer - ALEX², które pojawiły się w litewskich wynikach, częstość występowania asIgE dla poszczególnych komponent alergeny psia są tożsame, z wynikami uzyskanymi w prezentowanym obecnie badaniu.

Suzuki i wsp. oceniali wzorzec molekularny uczulenia na kota, psa i konia w grupie dorosłych Szwedów. Do badania wykorzystali oni test Phadiatop, a w odniesieniu do psa skupili się na Can f (1, 2, 3, 5). Grupa badana składała się z 1872 osób, z których 698 miało wcześniej zdiagnozowaną astmę oskrzelową. Analizując częstość uczulenia na poszczególne komponenty alergeny psia, użyte w badaniu, uzyskano następujące wyniki (w kolejności malejącej): Can f 1 7,4%; Can f 5 5,6%; Can f 3 2,7% oraz Can f 2 2,4% [28].

Również w tej, przytoczonej publikacji, stwierdza się podobną kolejność uczulenia na komponenty alergenowe psa, a stwierdzane różnice mogą wynikać z doboru grupy i wykorzystania innego narzędzia diagnostycznego.

Adekwatnie do wyników uzyskanych dla kota, w grupie osób uczulonych na psa, biorąc pod uwagę wyłącznie alergeny zwierzęce, najczęściej stwierdzano współwystępowanie uczulenia na kota (71% w ImmunoCAP ISAC vs 77% w Allergy Xplorer - ALEX) i konia (odpowiednio: 32% vs 30%). Zarówno w ImmunoCAP ISAC jak i Allergy Xplorer - ALEX komponentą alergenową najczęściej towarzyszącą uczuleniu na psa było Fel d 1 (57% w ImmunoCAP ISAC vs 67% w Allergy Xplorer - ALEX). Wśród alergenów, które występowały u ponad 25% osób uczulonych na psa, w przypadku ImmunoCAP ISAC można wymienić: Fel d 4 i Equ c 1, z kolei w Allergy Xplorer - ALEX: Fel d, Equ c_epithelia oraz Fel d 7.

Podczas oceny monosensytyzacji na psa ustalono, że zjawisko to dotyczyło 6% badanej populacji (15% osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę) w ImmunoCAP ISAC i 5% (12% osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę) w Allergy Xplorer - ALEX. W ImmunoCAP ISAC największe znaczenie miały Can f 1 oraz Can f 5, dla których asIgE stwierdzono odpowiednio u 56% i 55% uczulonych wyłącznie na psa, natomiast w Allergy Xplorer - ALEX asIgE najczęściej stwierdzano dla ekstraktów Can f (100%) oraz Can f_male urine (61%), a w przypadku komponent alergenowych dla Can f 4 (28%) i Can f 1 (21%).

Analizując stężenia asIgE najwyższe wartości w przypadku uczulenia na psa stwierdzono dla Can f 4, gdzie średnie stężenie wynosiło aż 31,30 ISU-E w ImmunoCAP ISAC i 20,33 kU/l w Allergy Xplorer - ALEX. Najwięcej wyników „bardzo wysokich”, zgodnie z zakresami przyjętymi przez producentów testów, odnotowano dla Can f 1.

Podczas analizy stężeń asIgE dla alergenów psa, w badaniu ImmunoCAP ISAC, stwierdzono wiele korelacji; najwięcej dotyczyło Can f 1, który pozostawał w korelacji wysokiej z Can f 2, Can f 4 oraz Can f 6, w korelacji średniej z Can f 5, Equ c 1, Fel d 1, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2, w korelacji niskiej z Fel d 4. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 1 wzrastały wyniki dla pozostałych, skorelowanych alergenów. Wyniki stężeń asIgE dla Can f 2 pozostawały w korelacji wysokiej z Can f 1, Equ c 3 i Fel d 2, w korelacji średniej z Can f 5, Equ c 1, Fel d 1 oraz Can f 3. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 2 wzrastały wyniki dla pozostałych alergenów. Kolejne zależności odnotowano dla Can f 3, gdzie stężenia asIgE

pozostawały w korelacji wysokiej z Fel d 2, w korelacji średniej z Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Fel d 1, Bos d 6 oraz Equ c 3. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 3 wzrastały wyniki dla pozostałych, skorelowanych alergenów.

W przypadku Allergy Xplorer - ALEX również zauważono korelacje stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów podczas analizy uczulenia na psa. Najwyższy wskaźnik ilości istotnych korelacji odnotowano w przypadku alergenu Can f 1, który pozostawał w korelacji wysokiej z: Can f 2, Fel d 1 i Rat n oraz w korelacji średniej z wynikami alergenów: Can f 4, Can f 6, Can f_male_urine i Fel d 7. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 1 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów. Wyniki dla alergenu Can f 2 pozostawały w korelacji wysokiej z wynikami dla Can f 6, Equ c 1 i Fel d 7 oraz w korelacji średniej z Can f 4, Can f_male_urine i Fel d 1. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 2 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów. Stężenia asIgE dla Can f 6 pozostawały w korelacji wysokiej z Can f_male_urine i Cap h_epithelia oraz w korelacji średniej z Equ c 1, Fel d 1, Fel d 7 i Ory c 3. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 6 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów z wyjątkiem Cap h_epithelia. Wyniki otrzymane dla Can f 4 pozostawały w korelacji wysokiej z wynikami Can f 6, Can f_male_urine, Fel d 1, Fel d 2 oraz Fel d 7. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 4 wzrastały istotnie wyniki skorelowanych alergenów z wyjątkiem Fel d 2.

Niestety dotychczas nie przeprowadzono badań, których wyniki pozwoliłyby na rzetelną, dogłębną analizę porównawczą. Brak obecnie publikacji, w których poruszano by zależności pomiędzy stężeniami asIgE, w zakresie uczulenia na psa.

4.6.3 Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny konia

W ImmunoCAP ISAC znajdują się dwie komponenty alergenowe konia: Equ c 1 (lipokalina) i Equ c 3 (albumina surowicy). W prezentowanych wynikach stwierdzono obecność asIgE dla Equ c 1 u 83% osób uczulonych na konia, a Equ c 3 u 32%. Z kolei w Allergy Xplorer - ALEX umieszczono pierwotnie ekstrakt z nabłonka konia Equ c_epithelia i Equ c 1 (lipokalina), jednak w 2. wersji testu dokonano modyfikacji i ostatecznie znalazły się tam 3 komponenty alergenowe konia: Equ c 1 (lipokalina), Equ c 3 (albumina surowicy) i Equ c 4 (lateryna).

Analizując otrzymane dane stwierdzono, że asIgE dla Equ c_epithelia występowały u 63% osób uczulonych na konia, z kolei częstość występowania asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych konia kształtowała się następująco: Equ c 1 – 75%, Equ c 3 – 25%, Equ c 4 – 16%. Zgodnie z przyjętą definicją, głównym alergenem konia określilibyśmy jedynie Equ c 1.

Wśród osób uczulonych na konia bardzo często obserwowano polisensytyzację na inne zwierzęta. W ImmunoCAP ISAC odsetek uczuleń na inne zwierzęta, w grupie osób uczulonych na konia, przedstawiał się w następująco: uczulenie na kota – 95%, uczulenie na psa – 82%, uczulenie na mysz – 40% oraz uczulenie na krowę – 31%. Podobny profil koalergii obserwowano w Allergy Xplorer - ALEX, gdzie uczuleniu na konia, uczulenie na kota towarzyszyło u 98% badanych, a uczulenie na psa – 83%. Ponadto wśród zwierząt, które wywoływały uczulenie u ponad 25% badanych, uczulonych na konia, wymienić należy królika (40%) i szczura (30%). Analizując poszczególne ekstrakty i komponenty alergenowe, w ImmunoCAP ISAC najczęściej występowały asIgE dla Can f 1 (69%) oraz dla Can f 6/Fel d 1/Fel d 4 (po 67%), z kolei w Allergy Xplorer - ALEX dominowały Fel d 1 (80%) i Can f 6 (78%). Warto zauważyć, że w grupie osób uczulonych na konia, w badaniu ImmunoCAP ISAC, asIgE dla komponent alergenowych pozostałych zwierząt występowały u ponad 25% badanych, natomiast w Allergy Xplorer - ALEX taką częstość, tj. min. 25%, odnotowano dla: Can f, Can f_Fd1, Can f_male urine, Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 6, Fel d, Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7, Ory c 3 oraz Rat n.

Monosensytyzacja na konia dotyczyła niewielkiej grupy badanych. W ImmunoCAP ISAC jedynie 0,2% badanej populacji (tj. 0,5% UZ) było uczulonych wyłącznie na konia, natomiast w Allergy Xplorer - ALEX nie stwierdzono ani jednego takiego przypadku. Odnosząc się do komponent alergenowych, to w ImmunoCAP ISAC zarówno asIgE dla Equ c 1, jak i dla Equ c 3 występowały z tą samą częstością - 50%.

W ImmunoCAP ISAC dla komponent alergenowych konia odnotowano jedne z najniższych średnich stężeń asIgE, tj. dla Equ c 1 – 7,33 ISU-E, a dla Equ c 3 – 5,15 ISU-E (najniższa wartość wśród wszystkich badanych komponent zwierzęcych), a w związku z tym również najniższe poziomy asIgE wśród badanych. Stwierdzono jednak występowanie korelacji, pomiędzy Equ c 1, a Can f 1, Can f 2, Can f 5, Fel d 1, Fel d 4, Mus m1 oraz Can f 3, gdzie wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Equ c 1 wzrastały wyniki dla pozostałych skorelowanych alergenów. Również w badaniu Allergy Xplorer - ALEX stwierdzono najniższe wartości średnich stężeń asIgE

dla Equ c_{epithelia} – 1,16 kU/l i dla Equ c₄ – 0,5 kU/l oraz najniższe poziomy asIgE wśród wszystkich badanych alergenów zwierzęcych. W tym przypadku nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie korelacji pomiędzy ocenianymi stężeniami asIgE.

Interesującą publikację, będącą przeglądem dostępnej literatury nt. uczulenia na konia, przygotowali Arseneau i wsp. Zauważają oni, że większość analiz koncentruje się jedynie na uczuleniu na kota i psa, natomiast alergia na konia jest często pomijana. Pomimo, że konie przestały być używane jako główna siła pociągowa, to jednak częstość alergii na te zwierzęta wcale się nie zmniejsza, a wiąże się to prawdopodobnie z szerokim wykorzystywaniem koni do celów rekreacyjnych, terapeutycznych i reprezentacyjnych. Autorzy podają, że zaskakująco wysoki odsetek uczuleń na konia występuje również wśród mieszkańców miast, gdzie ekspozycja na te alergeny powinna być znikoma. Interesującym zagadnieniem jest „uczulenie ukryte” w odniesieniu do alergii na konia, którego celem jest podkreślenie rzadkiego występowania objawów klinicznych, pomimo uczulenia na konia, w związku z rzadkim narażeniem na czynnik sprawczy. Jako alergen główny autorzy podają jedynie Equ c₁ (lipokalina), co potwierdza obserwację poczynioną w prezentowanym badaniu [29].

Zwraca uwagę częsta polisensytyzacja wśród osób uczulonych na konia. Może to wynikać z faktu, że najczęściej występujące alergeny konia przynależą do grup białek o wysoce konserwatywnej budowie, tj. lipokalin i albumin surowicy. Problemem reakcji krzyżowych w grupie albumin surowicy zwierząt zajęli się Spitzauer i wsp. Oceniali oni grupę dwustu pacjentów, wśród których 30% wykazywało nadwrażliwość na albuminy pochodzące od różnych zwierząt. Co ciekawe, pacjenci u których stwierdzono nadwrażliwość na albuminę surowicy końskiej w testach punktowych (SPT) wykazywali także dodatnią reakcję na min. jedną, inną albuminę zwierzęcą (pies, kot, świnia, bydło, kawia domowa, królik) [30]. Oceną znaczenia albuminy, jako alergenu reagującego krzyżowo u pacjentów uczulonych na kota, psa i konia, zainteresowali się również Cabañas i wsp. Przebadali oni stu siedemnastu pacjentów uczulonych na kota, z wykorzystaniem punktowych testów skórnych (SPT) oraz testu RAST (test radioalergoseparacji), pod kątem występowania reaktywności asIgE z ekstraktami sierści kotów, psów i koni oraz z oczyszczonymi ekstraktami albuminowymi tych zwierząt. Wykazano, że 41% pacjentów uczulonych na kota, było również uczulonych na psa i konia; wśród nich u 21% stwierdzono asIgE reagujące z albuminą wszystkich trzech gatunków (tj. kot, pies, koń), a u 17% z albuminą pochodzącą od dwóch gatunków. W kolejnym etapie, wykorzystując test

hamowania, zaobserwowano wzajemne hamowanie w przypadku albumin kotów, psów i koni, ale również w przypadku ekstraktu z sierści tych zwierząt. Wiązanie asIgE z ekstraktem końskim było w 30% hamowane przez homologiczną albuminę. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy stwierdzili, że albuminy kotów, psów i koni muszą mieć wspólne epitopy, które odpowiadają za reaktywność krzyżową występującą u ok. 1/3 badanych pacjentów; niemniej wykazano również, że ponad 50% asIgE, które reagują krzyżowo w przypadku kota, psa i konia jest skierowanych przeciwko innemu alergenowi niż albumina surowicy (lipokalina? – przypis autora) [31]. Z kolei reaktywność krzyżowa w grupie lipokalin zainteresowała Saarelainena i wsp. którzy przeprowadzili badanie mające na celu potwierdzenie występowania reakcji krzyżowych pomiędzy lipokalinami różnych zwierząt. Dzięki przeprowadzonym testom hamowania udokumentowali oni występowanie reaktywności krzyżowej pomiędzy Equ c 1 i Mus m 1 (alergen myszy domowej, lipokalina) oraz pomiędzy Can f 1 i Can f 2, co pozwala ekstrapolować, że względnie stała sekwencja aminokwasowa i struktury wyższorzędowe lipokalin mogą odpowiadać za reaktywność krzyżową pomiędzy poszczególnymi gatunkami zwierząt [32]. Warto podkreślić, że reaktywność krzyżowa nie tłumaczy wszystkich korelacji pomiędzy uczuleniami na konia i inne zwierzęta, a duże znaczenie może mieć również polisensytyzacja. Z pewnością potrzebne są dalsze badania, by jednoznacznie określić zależności występujące w tej grupie uczuleń.

Liccardi i wsp. przeprowadzili we Włoszech badanie populacyjne, w czasie którego wykonywano punktowe testy skórne (SPT) m.in. z ekstraktem alergenowym z sierści konia, a wśród osób z wynikiem dodatnim przeprowadzano szczegółowy wywiad w kierunku narażenia na alergeny konia. W grupie osób uczulonych na jakikolwiek badany ekstrakt alergenowy, odsetek uczulenia na konia wyniósł 5,38%. Co istotne, jedynie 9 pacjentów (tj. 0,43% badanych z jakimkolwiek uczuleniem) wykazywało monosensytyzację na ekstrakt alergenowy konia. W kolejnym etapie badania określono, że wśród 9 pacjentów uczulonych wyłącznie na konia, 6 z nich prezentowało łagodny, okresowy alergiczny nieżyt nosa, a 3 kolejnych ciężki alergiczny nieżyt nosa i astmę alergiczną. Co więcej, jedynie 3 spośród 9 badanych podawało kontakt z koniem (właściciele koni lub jeźdźcy), a pozostali negowali jakikolwiek kontakt z tym zwierzęciem [33].

Obando i wsp. oceniali częstość występowania poszczególnych komponent alergenowych konia i występujących pomiędzy nimi zależności. Do badania zostało włączonych 30 pacjentów,

z potwierdzoną alergią na konia. Pomiar asIgE dla alergenów koni Equ c 1 i Equ c 3, alergenu kota Fel d 2 i alergenu psa Can f 3 przeprowadzono za pomocą ImmunoCAP® i/lub mikromacierzy ISAC. Na podstawie uzyskanych danych wykazano, że 70% pacjentów posiadało asIgE dla Equ c 1, a 40% dla Equ c 3. U 60% badanych stwierdzono monosensytyzację na Equ c 1, a u 30% na Equ c 3; jedynie u 10% wykazano obecność asIgE dla obu badanych alergenów konia. Co więcej, u pacjentów uczulonych na Equ c 3 (albumina końska) 66% było uczulonych na Fel d 2 (albumina kocia), a 58% na Can f 3 (albumina psia). Uczulenie na Equ c 1 wiązało się z większym nasileniem objawów alergicznego nieżytu nosa ($p < 0,001$), a uczulenie na Equ c 3 z utrzymywaniem się i ciężkością nasilenia astmy (odpowiednio $p = 0,04$, $p = 0,04$) oraz przedłużającym się nieżytem nosa ($p = 0,01$). Uczulenie na oba alergeny koni (Equ c 1 i Equ c 3) było powiązane z występowaniem cięższej postaci alergicznego nieżytu nosa ($p < 0,01$) [34].

Profil molekularny uczulenia może być powiązany z konkretnym obrazem klinicznym alergii. Stworzenie swoistego zbioru „profilów uczuleniowych” i zrozumienie zależności pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych, a postacią kliniczną uczulenia, zmienia sposób myślenia o chorobach alergicznych i wydaje się przyszłością alergologii. Warto zauważyć, że nie tylko swoisty „wzorzec uczuleniowy”, ale również stężenia asIgE oraz korelacje pomiędzy nimi mogą mieć duże znaczenie w ostatecznym obrazie klinicznym alergii. Gawlik i wsp. opisali przypadek kliniczny 6-letniej dziewczynki, która doznała wstrząsu anafilaktycznego po narażeniu na alergeny konia. Co ciekawe, stężenie asIgE dla ekstraktu z sierści konia wynosiło >100 kU/l, przy czym dziewczynka uczulona była również na kota i psa, jednak nie wiązało się ono z rozwojem ciężkich objawów klinicznych, mogących bezpośrednio zagrażać życiu dziecka, a w wykonanych badaniach stężenie asIgE dla ekstraktu z sierści psa i kota, było wielokrotnie niższe (kot – 2,43 kU/l; pies – 5,95 kU/l) [35]. Możemy domniemywać, że obserwowane przez nas niskie stężenia asIgE dla alergenów konia, mogą wynikać z ograniczonej ekspozycji i rzadkiej stymulacji układu immunologicznego tymi molekułami.

Podsumowując, alergia na konia jest stosunkowo częsta, mimo teoretycznie ograniczonego narażenia na alergeny. Equ c 1 jest głównym alergenem konia, jednak pozostałe komponenty alergenowe również wpływają na częstość i postać kliniczną alergii. Monosensytyzacja na konia, należy do rzadkości, co obserwowano w prezentowanym badaniu. Bardzo ciekawą obserwacją jest częsta polisensytyzacja w grupie osób uczulonych na konia. Może ona wynikać zarówno z równoczesnego uczulenia na kilka zwierząt, jak i reakcji krzyżowych pomiędzy

komponentami alergenowymi. Dotychczas nie opublikowano analiz stężeń asIgE u osób uczulonych na konia. Przedstawiane badanie, podobnie jak w przypadku kota i psa, jest pierwszym, w którym prezentowane są ww. zależności.

4.6.4 Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny bydła domowego (krowa)

W ImmunoCAP ISAC obecna jest wyłącznie jedna komponenta alergenowa bydła domowego – Bos d 6 (albumina surowicy), z kolei w pierwszej wersji testu Allergy Xplorer - ALEX występował zarówno ekstrakt alergenowy nabłonka krowy – Bos d_epithelia, jak i Bos d 2 (lipokalina). Warto zauważyć, że w badanej populacji nie stwierdzono obecności asIgE dla Bos d_epithelia, co mogło być powodem usunięcia tego alergenu i pozostawienia w nowszej wersji testu jedynie Bos d 2. Wszystkie poniższe obserwacje, w przypadku uczulenia na bydło domowe, w ImmunoCAP ISAC odnoszą się do Bos d 6, a w Allergy Xplorer - ALEX do Bos d 2. Jako, że są to jedyne komponenty alergenowe w poszczególnych testach, występowały one odpowiednio u wszystkich uczulonych, u których rozpoznano uczulenie na bydło domowe. Należy podkreślić, że niemożliwe jest określenie zależności pomiędzy obiema komponentami bydła domowego, z uwagi na występowanie każdej z nich w innym teście.

W grupie osób uczulonych na krowę bardzo często obserwowano uczulenie na inne zwierzęta. W ImmunoCAP ISAC 78% uczulonych na krowę posiadało również asIgE dla alergenów psa, 76% dla alergenów kota, 57% dla alergenów konia i 24% dla alergenów myszy; w Allergy Xplorer - ALEX dominowało jednoczesne uczulenie na kota (60%), a następnie (w kolejności malejącej): na psa/królika/świnie (po 40%), chemicznika dżungarskiego (25%) oraz mysz/kozę/konia (po 20%). W ImmunoCAP ISAC w grupie uczulonych na bydło domowe najczęściej stwierdzano również asIgE dla Can f 4 i Can f 6 (po 75%) oraz dla Can f 3 i Fel d 2 (po 70%); rzadziej niż u ¼ pacjentów obserwowano asIgE wyłącznie dla Mus m 1. Z kolei w Allergy Xplorer - ALEX, w grupie uczulonych na krowę, asIgE dla Fel d występowało w 100% przypadków, a asIgE dla: Can f_Fd1, Fel d 1, Fel d 7, Ory c1, Ory c3, Phod s 1, i Sus d_epithelia stwierdzano u min. 25% uczulonych na krowę.

Monosensytyzacja na bydło domowe należała do rzadkości i w ImmunoCAP ISAC dotyczyła wyłącznie 1% badanych (2% UZ), a w Allergy Xplorer - ALEX nie odnotowano takiej sytuacji.

Średnie stężenie asIgE dla Bos d 6 należało do najniższych spośród wszystkich badanych i wynosiło – 5,63 ISU/E, podobnie jak do ocenianego w Allergy Explorer - ALEX Bos d 2, gdzie średnie stężenie asIgE wynosiło 2,84 kU/l.

Narażenie na alergeny bydła domowego jest znacznie ograniczone i przez większość specjalistów wiązane przede wszystkim z ekspozycją zawodową (hodowcy, lekarze weterynarii, pracownicy przemysłu mleczarskiego). Podwyższone stężenia alergenów bydła domowego stwierdzono nie tylko w oborach i miejscach przetwórstwa mleczarskiego, ale również w domach pracowników gospodarstw mlecznych, a nawet w domach byłych pracowników [36, 37]. Ciekawe badanie przeprowadzili Williams i wsp. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzili, że alergeny bydła domowego obecne były w 31% domów oddalonych do ok. 5 km od gospodarstw mleczarskich. Co istotne, z badania wykluczono domy pracowników gospodarstw i innych osób mogących mieć potencjalny kontakt z bydłem domowym. Wykazano, ponadto że stężenie ww. alergenów osiągało poziom wystarczający do wywoływania objawów klinicznych wśród osób uczulonych [38].

Potencjał alergizujący i zdolność do wywoływania objawów klinicznych przez Bos d 2 potwierdzono w badaniach prowokacji wykonanych przez Zeilera i wsp. Wytypowali oni grupę 9 osób, pracowników przemysłu mleczarskiego, u których rozpoznano wcześniej astmę oskrzelową i u których obserwowano korelację pomiędzy nasileniem objawów astmy, a narażeniem na alergeny bydła domowego. Chorzy zostali poddani kilkietapowemu badaniu, w którym oceniano m.in. nadreaktywność oskrzeli po prowokacji histaminą, obturację dróg oddechowych po narażeniu na ekstrakt z sierści krowy oraz po narażeniu na molekułę alergenową - Bos d 2, a także punktowe testy skórne z alergenami bydła domowego i asIgE. Na podstawie testów skórnych stwierdzono, że 3 pacjentów uczulonych było wyłącznie na alergeny bydła domowego, 1 na bydło domowe i konia, a u 5 stwierdzono uczulenie na kilka różnych alergenów (m. in. pies, koń i kot). U 89% badanych (8/9) obserwowano istotny spadek FEV1 i PEF po narażeniu na Bos d 2. Średnia dawka progowa Bos d 2, wywołująca 15% spadek FEV1 lub PEF (PD₅₀), wyniosła 4,5 µg. Co więcej, obserwowano korelację pomiędzy stężeniem asIgE dla Bos d 2, a dawką progową alergenu wymaganą do wywołania obturacji dróg oddechowych [39].

Ciekawą kwestią są różnice w stężeniu alergenów wytwarzanych przez poszczególne zwierzęta. Zahradnik i wsp. podają, że wytwarzanie alergenów nie jest powiązane ani z rasą, ani z płcią zwierzęcia, tak więc może się ono znacznie różnić w każdym przypadku [40].

Brak obecnie w literaturze badań dotyczących Bos d 6, które mogłyby rozwinąć problematykę alergii na albuminę surowicy bydlęcej. Większość autorów, w aspekcie uczulenia na bydło domowe, skupia się wyłącznie na alergii na mleko krowie, która została wszechstronnie przebadana. Brak dokładnych analiz rozpowszechnienia i symptomatyki alergii na Bos d 2 czy Bos d 6, utrudnia zestawienie otrzymanych danych z obserwacjami innych autorów. W aspekcie nadwrażliwości na Bos d 6 warto zauważyć, że ta komponenta alergenu jest obecna w płynie do płukania pęcherzyków i w podłożu używanym do hodowli zarodków, wykorzystywanym w protokole zapłodnienia in vitro (IVF). Moneret-Vautrin i wsp. podają, że alergia na Bos d 6 może być również indukowana przez szlaki jajnikowe i otrzewnowe, co może wpływać na proces zapłodnienia i implantacji zarodka, z uwagi na co, zalecają wyeliminowanie tego białka z płynów wykorzystywanych w protokole zapłodnienia in vitro [41]. Częste współwystępowanie asIgE dla alergenów bydła domowego i innych zwierząt, podobnie jak w przypadku konia, może wynikać ze zdolności wywoływania reakcji krzyżowych przez poszczególne rodziny białek – tutaj lipokaliny i albuminy surowicy. Niskie wartości stężenia asIgE dla Bos d 2 i Bos d 6 potencjalnie mogą wiązać się z relatywnie niskim narażeniem na wspomniane molekuly alergenowe, jednak z pewnością nie należy z tego powodu umniejszać roli uczulenia na te zwierzęta, gdyż udowodnione właściwości chorobowe mogą mieć ogromne znaczenie dla zdrowia i życia wielu pacjentów.

4.6.5 Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny myszy domowej

Zarówno w ImmunoCAP ISAC, jak i w Allergy Explorer - ALEX znajduje się jedna komponenta alergenu myszy domowej – Mus m 1 (lipokalina). Jak dotychczas nie udało się wyizolować innego alergenu myszy [42]. Uczulenie na mysz stwierdzono u 4% badanych (11% UZ) w ImmunoCAP ISAC oraz u 3% (7% UZ) w Allergy Explorer - ALEX.

W grupie osób uczulonych na mysz domową, często występowało podwyższone stężenie asIgE dla alergenów innych zwierząt. W przypadku ImmunoCAP ISAC najczęściej towarzyszyło

uczulenie na kota – 96% badanych (Fel d 4 – 78%, Fel d 1 – 73%, Fel d 2 – 41%), dalej na konia – 82% badanych (Equ c 1 – 78%, Equ c 3 – 20%), psa – 78% (Can f 1 – 67%, Can f 4/Can f 6 – po 50%, Can f 3 – 43%, Can f 5 – 41%, Can f 2 – 39%) oraz na krowę – 27%. W Allergy Xplorer - ALEX dominowało jednoczesne występowanie asIgE dla alergenów kota (100%), psa (92%), konia (69%), królika (62%), szczura domowego (54%) oraz dla chemicznego dżungarskiego (25%). Dla pozostałych zwierząt, tj. kawii domowej, bydła domowego, kozy i świni asIgE stwierdzano rzadziej niż u ¼ uczulonych na mysz domową. Należy podkreślić, że asIgE dla Can f i Equ c_epithelia występowały u 100% pacjentów, jednak te ekstrakty alergenowe umieszczone były wyłącznie w Allergy Xplorer - ALEX¹ i dotyczyły w prezentowanym badaniu jednej osoby, dlatego też nie można uważać ich za miarodajne.

Nie stwierdzono, w badanej populacji, przypadku monosensytyzacji na alergeny myszy domowej, choć inni autorzy donosili o takich przypadkach, jednak należały one do rzadkości [43].

Obecnie w literaturze brakuje dokładnych danych nt. uczulenia na alergeny myszy domowej. Wiadomo jednak, że ten rodzaj nadwrażliwości może mieć wpływ chociażby na zaostrzenia alergicznej astmy oskrzelowej [44].

Abrams i wsp. podkreślają możliwy udział alergenów myszy domowej w etiopatogenezie i przebiegu alergicznej astmy oskrzelowej. Podają oni, że narażenie na alergen myszy nie dotyczy wyłącznie osób zamieszkujących wieś, ale ma również miejsce w centrach wielkich miast. Autorzy zachęcają aby alergię na mysz brać pod uwagę w trakcie diagnostyki i leczenia chorych z astmą oskrzelową, zwłaszcza jeżeli choroba nie jest dobrze kontrolowana, pomimo pozornie optymalnego schematu leczenia [45].

Myszy często wykorzystywane są jako zwierzęta doświadczalne w wielu, różnych laboratoriach. Problemem alergii na mysz wśród pracowników laboratoriów zajęli się m.in. Peng i wsp.. Przeprowadzili oni badanie, do którego kwalifikowano nowozatrudnionych pracowników laboratorium, którzy w ramach obowiązków zawodowych mieli mieć kontakt z myszami. Badanych oceniano wyjściowo, a następnie co 6 kolejnych miesięcy, wykonując u nich punktowe testy skórne (SPT) z 14 wybranymi aeroalergenami (w tym alergenem myszy) oraz oznaczając stężenie całkowitego IgE, a także asIgE, asIgG i asIgG₄ dla alergenu myszy. Stwierdzono, że do 24. miesiąca od zatrudnienia 23% uczestników badania uzyskało dodatni

wynik testu skórniego z alergenem myszy, a u 8% stwierdzono asIgG₄ dla alergenu myszy. Ponadto, częstość występowania dodatnich wyników, z alergenem myszy, w punktowych testach skórnych wzrastała wraz ze wzrostem poziomu narażenia na alergeny myszy, od niskiego do umiarkowanego, osiągając szczyt na poziomie 1,2 ng/m³, i spadała powyżej tego punktu ($p=0,04$). Wykazano również, że im bardziej zmienna była ekspozycja na alergeny myszy w czasie obowiązków zawodowych, tym niższa była częstość uzyskiwania dodatnich wyników punktowych testów skórnych z alergenem tego gryzonia. Częstość występowania specyficznych dla alergenu myszy IgG₄ wzrastała wraz ze wzrostem ekspozycji pracownika na alergeny myszy. Stwierdzono, że zarówno poziom, jak i zmienność ekspozycji na alergen myszy wpływają na humoralną odpowiedź immunologiczną, przy czym specyficzne wzorce ekspozycji są powiązane ze specyficznymi immunofenotypami [46].

Hollander i wsp. oceniali częstość występowania uczulenia i alergii wśród pracowników mających kontakt ze zwierzętami laboratoryjnymi (myszy i szczury) oraz związek pomiędzy wybranymi czynnikami, a obrazem klinicznym alergii. Badani wypełniali kwestionariusz, w którym umieszczono pytania dot. objawów klinicznych, a następnie wykonywano u nich punktowe testy skórne (m.in. alergeny myszy, szczura, psa i kota) oraz oznaczano stężenie całkowitego IgE oraz asIgE dla alergenów myszy i szczura. Wykazano, że alergia na myszy dotyczyła aż 10% badanych pracowników. Ponadto stwierdzono, że uczulenie na kota lub psa jest ważnym czynnikiem ryzyka uczulenia na zwierzęta laboratoryjne (w tym myszy), podczas gdy uczulenie na pyłki lub roztocza kurzu domowego, przy braku uczulenia na psa i kota, było nieistotne [47].

Zawodową ekspozycją na myszy, pod kątem jej ew. działania immunomodulującego, zajęli się również Matsui i wsp.. Przebadali pięćdziesięciu ośmiu pracowników, mających kontakt z myszami laboratoryjnymi, pod kątem występowania u nich nadwrażliwości alergicznej IgE-zależnej na alergeny myszy. Badani wypełniali kwestionariusz nt. występowania objawów klinicznych alergii, a następnie oznaczano u nich stężenia asIgG, asIgG₄ oraz asIgE dla alergenów myszy. Dwudziestu trzech uczestników badania podawało objawy kliniczne alergii po ekspozycji na alergeny myszy. Stwierdzono, że wśród pracowników posiadających asIgE dla alergenów myszy, wyższe poziomy asIgG i asIgG₄ są związane ze zmniejszonym ryzykiem występowania objawów klinicznych po ekspozycji na omawiane zwierzę. Autorzy podkreślają, że wysokie poziomy asIgG lub asIgG₄ w surowicy mogą być markerami tolerancji klinicznej

wśród pracowników laboratoryjnych, posiadających asIgE dla alergenów myszy, ale wnioski te wymagają potwierdzenia w większych, prospektywnych badaniach [48].

Większość osób uczulonych na myszy wykazuje nadwrażliwość na alergeny wziewne tego zwierzęcia i prezentuje objawy ze strony górnych dróg oddechowych [49]. Bunyavanich i wsp. opisali ciekawy przypadek kliniczny wystąpienia anafilaksji, po ugryzieniu przez mysz pracownika laboratorium. Do pojawienia się typowych objawów wstrząsy anafilaktycznego doszło u 55-letniego mężczyzny, który od 22 lat pracował ze zwierzętami laboratoryjnymi, po drugim w życiu ugryzieniu przez mysz. Wcześniej uskarżał się jedynie na objawy alergicznego nieżytu nosa po ekspozycji na alergeny myszy. Z uwagi na brak możliwości zmiany miejsca zatrudnienia, po przeprowadzeniu diagnostyki alergologicznej i potwierdzeniu nadwrażliwości na alergeny myszy, szczura i kota, został zakwalifikowany do immunoterapii swoistej alergenem myszy. Podskórną immunoterapię rozpoczęto od 0,05 ml roztworu 1:1000 (ekstrakt nabłonka myszy i rozcieńczalnik zawierający 50% gliceryny) i zwiększano co tydzień, przez kolejne 28 tygodni, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą 0,5 ml roztworu 1:1. Następnie dawkę podtrzymującą podawano w odstępach miesięcznych. U pacjenta nie odnotowano ciężkich reakcji alergicznych związanych z podaniem preparatu. Po 14. miesiącach od rozpoczęcia immunoterapii, pacjent zgłosił całkowite ustąpienie objawów nieżytu nosa podczas pracy z myszami. Nie został ponownie ugryziony przez mysz i kontynuuje immunoterapię w dawkach podtrzymujących [50].

Z uwagi na stosunkowo duże rozpowszechnienie alergii na mysz wśród pracowników laboratoryjnych, obecnie próbuje się wprowadzać ulepszenia, celem ograniczenia ekspozycji pracowników na uczulające białka. Feary i wsp. oceniali skuteczność zastosowania indywidualnie wentylowanych klatek w ograniczeniu narażenia na alergen. Stwierdzono, że stężenia *Mus m 1* były niższe w indywidualnie wentylowanych klatkach niż w klatkach konwencjonalnych. Ponadto wykazano, że częstość występowania uczulenia na alergeny myszy, u osób pracujących w indywidualnie wentylowanych klatkach, w porównaniu z klatkami konwencjonalnymi, była znacznie niższa. Co więcej, objawy kliniczne alergii po ekspozycji na alergeny myszy zgłaszały wyłącznie osoby pracujące w klatkach konwencjonalnych. Stwierdzono więc, że obecnie można w dużej mierze zapobiegać rozwojowi alergii na zwierzęta laboratoryjne (w tym myszy) dzięki stosowaniu nowoczesnych systemów wentylacyjnych i rozsądnemu dobieraniu odpowiedniej ochrony dróg oddechowych [51].

4.6.6 Profil uczuleniowy przy nadwrażliwości na alergeny innych zwierząt

Uczulenie na inne zwierzęta (niż te których profile uczuleniowe przedstawiono powyżej) występuje rzadziej, jednak może mieć istotne znaczenie kliniczne. Jedynie w Allergy Xplorer - ALEX ujęto alergeny zwierząt, na które ekspozycja jest stosunkowo ograniczona i dotyczy zazwyczaj znacznie mniejszej grupy pacjentów. Wśród tych zwierząt należy wymienić: kawię domową (uczulenie dot. 4% BP/8% UZ), chomiczka syryjskiego (0%), królika (7% BP/15% UZ), szczura domowego (4% BP/8% UZ), kozę (4% BP/9% UZ), świnię (3% BP/7% UZ), chomicznika dżungarskiego (3% BP/3% UZ) oraz owcę (1% UZ). W analizowanych wynikach nie stwierdzono obecności asIgE dla ekstraktów: Cav p, Cri c oraz Ory c _epithelia. W teście Allergy Xplorer - ALEX, dla większości ww. zwierząt znajdujemy wyłącznie jeden alergen (ekstrakt lub komponenta alergenowa), przez co częstość występowania asIgE dla tych alergenów jest równa częstości uczulenia na dane zwierzę (dot. chomiczka syryjskiego, chomicznika dżungarskiego, szczura domowego, kozy, owcy i świni). Odmierna sytuacja występuje wyłącznie w przypadku uczulenia na królika, gdzie asIgE dla Ory c 3 występowało u 90% uczulonych na to zwierzę, a dla Ory c 1 i Ory c 2 (po 13%).

Na podstawie analizy polisensytyzacji można stwierdzić, że dotyczy ona większości badanych alergenów zwierzęcych. Przypadki monosensytyzacji należały do rzadkości i dotyczyły wyłącznie kozy (0,2% BP), świni (0,2% BP) oraz chomicznika dżungarskiego (0,3% BP).

Wśród uczulonych na kawię domową i kozę stwierdzono uczulenie na alergeny 9 innych zwierząt, u uczulonych na królika, szczura i chomicznika dżungarskiego – na alergeny 10 innych zwierząt, u uczulonych na świnię – na alergeny 11 innych zwierząt, a u uczulonych na owcę - na alergeny 5 innych zwierząt. W grupie uczulonych na kozę, świnię i chomicznika dżungarskiego najczęściej stwierdzano równoczesne uczulenie na psa i kota, w grupie uczulonych na królika i szczura dominowało współwystępowanie uczulenia na kota, a wśród uczulonych na kawię domową najczęściej towarzyszyło uczulenie na psa. Komponentą alergenową dla której asIgE występowało najczęściej, jako jednoczesne uczulenie wśród wszystkich ww. zwierząt z wyjątkiem owcy, było Fel d 1. U wszystkich uczulonych na owcę stwierdzono równocześnie uczulenie na psa (Can f 3), kota (Fel d 2), szczura (Rat n), konia (Equ c 3) oraz świnię (Sus d _epithelia).

Analizując średnie stężenia asIgE dla alergenów ww. zwierząt, stwierdzono że dla Ovi a_epithelia było ono najwyższe – 20,98 kU/l, z kolei średnie stężenia dla Rat n i Ory c 1 należały do najniższych wśród wszystkich zwierząt ocenianych w Allergy Xplorer - ALEX. Powyższe obserwacje miały odzwierciedlenie w poziomach ww. alergenów. W grupie alergenów ww. zwierząt nie obserwowano istotnych korelacji stężeń asIgE.

Obecnie w literaturze brakuje publikacji dot. uczulenia na zwierzęta opisywane w tym paragrafie. Konieczne są dalsze badania, gdyż epidemiologia uczulenia na te zwierzęta może być zafałszowana przez wykluczanie ich alergenów w czasie szeroko pojętej diagnostyki alergologicznej.

Problemem diagnostyki uczulenia na kawie domową zajęli się Swiontek i wsp., którzy przeanalizowali wyniki 59 pacjentów (29 uczulonych na kawie domową i 30 uczulonych na kota/psa) pod kątem obecności asIgE dla 5 molekuł alergenowych kawii, tj. Cav p 1.0201, Cav p 2, Cav p 3 oraz Cav p 6.0101 i Cav p 4 oraz dla alergenów kota (Fel d 2, Fel d 4) i psa (Can f 3, Can f 6). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili oni, że wykorzystanie w diagnostyce 4 alergenów kawii domowej (wyłącznie lipokaliny) pozwoliło na identyfikację 90% pacjentów uczulonych na tego gryzonia, wśród których najwięcej badanych posiadało asIgE dla Cav p 1 (83%). Częstość występowania asIgE dla pozostałych alergenów kawii przedstawiała się następująco: Cav p 2 – 62%, Cav p 3 45%, Cav p 4 – 41% oraz Cav p 6 59%. Warto zauważyć, że wszystkie komponenty, z wyjątkiem Cav p 3 i Cav p 4, wykorzystane w opisywanym badaniu można by sklasyfikować jako alergeny główne kawii domowej. Autorzy podkreślają ponadto, że u większości pacjentów (27/29) alergię na kawie można było stwierdzić wyłącznie na podstawie oceny asIgE dla Cav p 1. Spośród 3 pozostałych pacjentów, u jednego stwierdzono asIgE dla albuminy surowicy (Cav p 4), a kolejnych dwóch uzyskało wynik dodatni wyłącznie przy wykorzystaniu ekstraktu alergenowego, co pośrednio świadczy o uczuleniu na nieznane dotąd alergeny kawii. Podczas oceny polisensytyzacji/ew. reakcji krzyżowych wykazano, że Cav p 6 ma 54% identyczność sekwencji aminokwasowej z Fel d 4 i Can f 6, co potwierdza możliwość występowania reakcji krzyżowych pomiędzy tymi alergenami. W grupie osób uczulonych na koty i psy u 73% badanych stwierdzono równoczesne występowania asIgE dla komponent alergenowych kawii, jednak wyłącznie 27% tych osób posiadało asIgE dla alergenów kawii, które nie wykazują reaktywności krzyżowej, tj. Cav p 1, Cav p 2, Cav p 3 [52].

Porównując wyniki uzyskane przez Swiontek i wsp. oraz prezentowane w omawianym badaniu, warto zauważyć, że ekstrakt alergenowy Cav p, wykorzystany przez Swiontek i wsp., pozwolił potwierdzić uczulenie na kawie u 2/29 pacjentów, z kolei w prezentowanych wynikach, u żadnego badanego nie stwierdzono asIgE dla Cav p, natomiast całkowita częstość występowania alergii na kawie domową została opracowana wyłącznie na podstawie asIgE dla Cav p 1. Może to wynikać z „celowanego” doboru grupy badanej przez Swiontek i wsp. lub z ograniczeń wynikających z metody wykorzystanej w omawianym badaniu (Swiontek i wsp. wykorzystali do badania ImmunoCAP oraz test ELISA).

Uczulenie na królika może być polisymptomatyczne, gdyż alergeny królika mogą odpowiadać za rozwój typowych schorzeń alergicznych, jak alergiczne zapalenie spojówek czy astma oskrzelowa [53], ale również mogą prowadzić do bezpośredniego zagrożenia życia chorego poprzez wywoływanie wstrząsu anafilaktycznego [54, 55]. W 2006r. Liccardi i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym oceniali oni częstość uczulenia na alergeny królika wśród osób z atopią, co korelowali, w następnym etapie badania, z wywiadem dotyczącym narażenia na ww. alergeny. Badanie przeprowadzono w kilku włoskich ośrodkach alergologicznych. Alergolodzy zostali zobowiązani do wykonania testów skórnych m.in. z alergenami królika u 100 kolejnych pacjentów zgłaszających się z powodu alergicznego nieżytu nosa lub astmy oskrzelowej, a w przypadku uzyskania wyniku dodatniego, zbierano od pacjenta dokładny wywiad nt. posiadania/ekspozycji na alergeny królika. Ostatecznie testy skórne wykonano u 2329 pacjentów, wśród których u 1602 osób stwierdzono uczulenie na jakikolwiek badany alergen. W grupie alergików, u 39 osób (tj. 2,43%) stwierdzono nadwrażliwość na alergeny królika, a u 4 z nich (tj. 0,25%) była to monosensytyzacja. Wśród uczulonych na królika, dziewiętnastu pacjentów zgłosiło bezpośredni kontakt z tym zwierzęciem (10 posiadało królika w domu, 9 miało kontakt okazjonalny), a 5 pacjentów zgłosiło jedynie pośrednie narażenie poprzez kontakt z właścicielami królików. Piętnastu pacjentów zaprzeczyło jakimukolwiek bezpośredniemu lub pośredniemu narażeniu na alergeny królika. Wszyscy pacjenci, uczuleni wyłącznie na królika, byli właścicielami królików i mieli utrzymujące się (umiarkowane do ciężkich) objawy ze strony układu oddechowego [56].

Trudno zestawiać ze sobą wyniki różnych testów alergicznych (tut. testy skórne vs asIgE), jednak odnosząc się wyłącznie do częstości uczulenia na królika należy zauważyć, że stwierdzane różnice mogą wynikać np. ze zmiennej ekspozycji związanej chociażby z różnym

rozpowszechnieniem królików jako zwierząt domowych/laboratoryjnych w populacji polskiej i włoskiej. Niemniej, warto podkreślić, że uczulenie na królika może dotyczyć większej liczby pacjentów, niżby tego pierwotnie oczekiwano.

Próbując wyjaśnić znaczną częstość występowania asIgE dla Fel d 1 w grupie osób uczulonych na królika oraz znaczny odsetek osób posiadających asIgE dla Ory c 3, warto przytoczyć badanie przeprowadzone przez Hilger i wsp., w którym analizowali oni skład i reaktywność lipofiliny króliczej – Ory c 3. Wykazali oni, że wśród 35 badanych pacjentów, 27 (tj. 77%) posiadało asIgE dla Ory c 3. Ponadto alergiczność Ory c 3 potwierdzono za pomocą punktowych testów skórnych i testu aktywacji bazofilów. Co więcej, autorzy ci wykazali wyraźną homologię pomiędzy Ory c 3, a Fel d 1, jednakże, co istotne, nie wykryto reaktywności krzyżowej IgE pomiędzy tymi komponentami alergenowymi [57]. W liście do edytora, będącym komentarzem do publikacji Hilger i wsp., Liccardi i wsp. podają, że w badaniach, opartych przede wszystkim na punktowych testach skórnych, wykazali że w grupie osób uczulonych na królika u 90,85% stwierdzono jednocześnie uczulenie na inne, pospolite zwierzę domowe, a monosensytyzacja dotyczyła dokładnie 9,15% uczulonych. Wśród 13 osób, u których występowało uczulenie wyłącznie na alergeny królika, 9 zgłaszało bezpośredni kontakt z kotami/psami, lecz w testach skórnych nie stwierdzono nadwrażliwości na ich alergeny. Na podstawie powyższej obserwacji, autorzy listu, stawiają hipotezę, że wspomniane 9 osób prawdopodobnie było selektywnie uczulonych na Ory c 3 [58].

Uzyskanie wyraźnej dominacji Ory c 3 wśród osób uczulonych na królika, jest zbieżne z danymi publikowanymi w przytoczonych pracach i potwierdzone uznaniem Ory c 3 za alergen główny królika przez wielu badaczy [59].

W teście Allergy Xplorer - ALEX znalazł się również ekstrakt szczura, dzięki któremu możliwe było określenie częstości występowania uczulenia na tego gryzonia. Wiele badań, m.in. w zakresie alergologii, zostało przeprowadzonych właśnie z wykorzystaniem modelu zwierzęcego u szczura. Obecne badania dot. uczulenia na alergeny ww. zwierzęcia, w głównej mierze, przeprowadzane są wśród pracowników laboratoriów, u których ekspozycja na alergeny jest oczywista. Jedno z takich badań przeprowadzili Cullinan i wsp., którzy próbowali określić zależności pomiędzy ekspozycją na alergeny szczura, atopią, nikotynizmem, a występowaniem objawów klinicznych alergii. Badaniem objęto 342 nowozatrudnionych pracowników laboratoryjnych (praca ze zwierzętami laboratoryjnymi), których obserwowano pod kątem

pojawienia się objawów chorób alergicznych lub uzyskania dodatnich wyników testów skórnych z ekstraktem z moczu szczura. U 80% badanych w ciągu 2 lat od zatrudnienia obserwowano wystąpienie objawów nadwrażliwości. Wykazano, że iloraz szans (OR) wystąpienia objawów klinicznych lub otrzymania dodatniego wyniku testów skórnych był zwiększony u osób mających bezpośredni kontakt ze szczurami. Co więcej, atopia i palenie papierosów zwiększały iloraz szans (OR) wystąpienia objawów klinicznych alergii, jednak nie wykazano związku z uzyskaniem dodatnich wyników testów skórnych. Podsumowując, autorzy podkreślają, że ekspozycja na alergen jest najważniejszym wyznacznikiem alergii na zwierzęta laboratoryjne (tut. szczur), w konsekwencji czego, środki mające na celu zmniejszenie narażenia na alergeny mogą być najskuteczniejszym sposobem ograniczenia częstości jego występowania [60]. Podobne badanie przeprowadzili Hollander i wsp.. Oceniali oni 540 pracowników z ośmiu ośrodków, by określić zależność pomiędzy ekspozycją na alergeny szczura, a występowaniem objawów klinicznych alergii. Wszyscy uczestnicy wypełniali kwestionariusz, a następnie wykonano u nich punktowe testy skórne m.in. z alergenami związanymi z ekspozycją zawodową, a także mierzono IgE całkowite i asIgE dla alergenów szczura. W czasie zmiany obsady pobierano próbki pyłu z powietrza w celu oszacowania poziomu narażenia pracowników na alergeny moczu szczura. W całej badanej populacji nie zaobserwowano wyraźnego związku ekspozycja-objawy kliniczne. Jednakże w grupie pracowników mających mniej niż 4 lata doświadczenia w pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi, częstość występowania uczulenia na alergeny szczurów była wyraźnie powiązana z poziomem narażenia na ich alergeny [61]. Do odmiennych wniosków doszli Lieutier-Colas i wsp. Na podstawie badań 113 pracowników laboratoryjnych, którzy wypełniali odpowiedni kwestionariusz, a następnie poddawani byli badaniom laboratoryjnym, w których oceniano asIgE dla Rat n 1 oraz zestawieniu tych wyników z indywidualnym narażeniem na alergeny szczura, stwierdzili, że większość pracowników wykazujących objawy kliniczne nie była uczulona na alergen szczura. Autorzy podkreślili jednak, że celem wyciągnięcia ostatecznych wniosków, konieczne są dalsze, szczegółowe badania [62].

Niska częstość występowania uczulenia na szczura w prezentowanym badaniu może wynikać z doboru grupy badanej, gdyż jak przedstawiono powyżej, większość obserwacji skupia się wyłącznie na pracownikach laboratoriów. Jak dotąd nie oceniano polisensytyzacji w grupie

uczulonych na szczura. Konieczne są dalsze obserwacje celem określenia precyzyjnych wytycznych dot. diagnostyki i leczenia tego rodzaju uczulenia.

O alergii na kozę i owcę mówi się zazwyczaj w odniesieniu do uczulenia na mleko tych zwierząt. Mimo, że wcześniej donoszono o możliwości zastępowania mleka krowiego, u osób uczulonych, mlekiem owczym lub kozim, obecnie wiadomo, że takie postępowanie jest bezzasadne, gdyż wykazano znaczną reaktywność krzyżową pomiędzy tymi rodzajami mleka. W teście Allergy Xplorer - ALEX nie umieszczono jednak alergenów mleka ww. zwierząt, a ekstrakty z nabłonka kozy (Cap h_epithelia) oraz owcy (Ovi a_epithelia). Narażenie na te zwierzęta wydaje się należeć do rzadkości, jednak warto wziąć pod uwagę popularność kóz i owiec, jako zwierząt gospodarskich, a także rosnący trend posiadania w przydomowych ogródkach tzw. „mini-kóz”, które zdobywają swoją popularność głównie jako zwierzęta hodowlano-rekreacyjne.

Badaniem alergii na alergeny wziewne kozy zajęli się Ferrer i wsp., którzy przeanalizowali historię kliniczną i wyniki badań laboratoryjnych trzech osób (rzeźnik, 2 lekarzy weterynarii) zgłaszających objawy chorobowe ze strony układu oddechowego po kontakcie z kozą i krową. Następnie przygotowano wyciągi alergenowe z nabłonka krowy i kozy, przy pomocy których przeprowadzono wziewne próby prowokacyjne, potwierdzając uczulenia na oba zwierzęta u wszystkich badanych. Co więcej, w surowicy chorych wykazano obecność asIgE dla alergenów kozy, które wykazywały umiarkowaną/wysoką reaktywność krzyżową z ekstraktem z nabłonka krowiego, co potwierdzono przy wykorzystaniu testów hamowania. Autorzy podkreślają, że wykazali dobrą korelację pomiędzy historią kliniczną, ekspozycją i wynikami badań laboratoryjnych [63]. Ciekawy przypadek 49-letniej pacjentki opisali Sastre i wsp. Opisywana chora rozwinęła objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz astmę oskrzelową wskutek narażenia zawodowego na alergeny mleka koziego – pracowała przy produkcji sera koziego. Wykazano zależność pomiędzy objawami, a ekspozycją na alergeny, co następnie potwierdzono w testach skórnych (wynik pozytywny dla serwatki koziej) oraz wziewnych testach prowokacyjnych (30% spadek FEV₁ po podaniu serwatki koziej w rozcieńczeniu 1:1000). Brak objawów ze strony przewodu pokarmowego po spożyciu sera koziego wyjaśniono poddając, zarówno ekstrakt serowy jak i serwatkę, działaniu żołądkowych enzymów trawiennych, co niwelowało alergenicność opisywanych molekuł. Jest to pierwszy odnotowany przypadek zawodowej astmy oskrzelowej wywołanej serwatką kozią [64].

Niestety brakuje obecnie danych epidemiologicznych nt. uczulenia na kozę i owcę, jednak powyższe obserwacje jednoznacznie potwierdzają korelację pomiędzy narażeniem na alergeny tych zwierząt, a występowaniem objawów klinicznych. Wymagane są dalsze badania, celem właściwego zrozumienia alergii na ww. zwierzęta.

Kolejnym „niepopularnym” rodzajem uczulenia na zwierzęta jest nadwrażliwość na alergeny świni domowej. W teście Allergy Xplorer - ALEX znajduje się ekstrakt z nabłonka świni domowej – Sus d_epithelia. Zgodnie z danymi prezentowanymi przez Główny Urząd Statystyczny w Polsce pogłowie świń w grudniu 2023 r. liczyło 9769,7 tys. sztuk [65], a Polska znajdowała się na 3. miejscu producentów wieprzowiny w Europie (1,7 mln ton, tj. 3,1%) [66]. Biorąc pod uwagę powyższe dane warto zwrócić uwagę na rozpowszechnienie ekspozycji na alergeny świni chociażby wyłącznie wśród osób narażonych zawodowo, co znacznie zwiększa możliwość uczulenia na to zwierzę i czyni ten rodzaj alergii znacznie bardziej prawdopodobnym.

Hilger i wsp. w swojej publikacji poruszają jedynie problem reaktywności krzyżowej pomiędzy albuminą surowicy kota i świni [67], jednak brakuje badań nt. uczulenia na alergeny naskórka świni. Kimbell-Dunn i wsp. przeprowadzili badanie ankietowe wśród nowozelandzkich farmerów, na podstawie którego próbowali oceniać częstość występowania chorób alergicznych i powiązać ją z narażeniem na poszczególne gatunki zwierząt hodowlanych. Stwierdzili oni, że częstość występowania astmy oskrzelowej była niższa w grupie hodowców, niż w populacji ogólnej, ale częstsza w przypadku hodowców trzody chlewnej [68]. Z kolei Choudat i wsp. stwierdzili, że częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego jest istotnie wyższa wśród hodowców trzody chlewnej, którzy nie wykazywali wyjściowych zaburzeń czynności płuc, jednakże w badaniu tym nie oceniano nadwrażliwości, a skupiano się raczej na zanieczyszczeniach powietrza wynikających z kontaktu ze zwierzętami [69].

Jak to przedstawiono powyżej, brakuje danych nt. nadwrażliwości na alergeny naskórka świni, co nie świadczy o jej niskiej popularności, lecz jedynie o ograniczeniach diagnostycznych i konieczności przeprowadzenia nowych, dobrze zaplanowanych badań w tej dziedzinie.

Ostatnim zwierzęciem, którego alergeny zostały ujęte w Allergy Xplorer - ALEX jest chomicznik dzungarski (Phod s 1 – lipokalina). Warto podkreślić, że alergen ten został włączony jedynie to nowszej wersji testu – Allergy Xplorer - ALEX². Koniecznym jest zaznaczenie, że chomicznik dzungarski (*Phodopus sungorus*) i chomiczek syryjski (*Mesocricetus auratus*) to dwa oddzielne

gatunki. Chomiki syryjskie i chomiki dżungarskie różnią się zarówno wyglądem, jak i rozmiarem. Chomiki syryjskie są większe, mają bardziej puchatą sierść i występują w różnych kolorach, podczas gdy chomiki dżungarskie są mniejsze, mają krótszą i bardziej gęstą sierść oraz charakterystyczne białe plamki nad oczami. Dane nt. alergii na chomicznika są znikome. Jedynie Torres i wsp. zainteresowali się objawami klinicznymi w przebiegu uczulenia na chomicznika dżungarskiego. Wykazali oni, że narażenie na ww. alergeny może powodować wystąpienie objawów ze strony dróg oddechowych, a w przypadku ugryzienia przez gryzonia możliwe jest również wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. Badacze potwierdzili uczulenie przez wykonanie punktowych testów skórnych z ekstraktem alergenowym, a przerwanie ekspozycji skutkowało poprawą stanu klinicznego chorych [70].

4.7 Alergie krzyżowe w przypadku uczulenia na zwierzęta futerkowe – analiza komponentowa

Reakcja krzyżowa wynika z podobieństw w sekwencji aminokwasowej i konformacji przestrzennej różnych alergenów, co skutkuje przyłączeniem asIgE również do białka, które teoretycznie nie spowodowało procesu immunizacji [71]. Stwierdzenie występowania reakcji krzyżowych podczas diagnostyki alergologicznej ma ogromne znaczenie w trakcie doboru odpowiedniej terapii, a przede wszystkim w czasie wyboru alergenu do immunoterapii swoistej. Pomaga także przekazać pacjentowi adekwatne zalecenia, jak np. prawdopodobieństwo wystąpienia objawów klinicznych po narażeniu na alergeny zwierzęcia, z którym dany pacjent dotychczas nie miał bezpośredniego kontaktu.

Alergia krzyżowa najczęściej dotyczy rodzin białek, które pomimo występowania w tkankach różnych gatunków roślin i zwierząt, zachowują względnie stałą budowę, głównie z uwagi na pełnione funkcje biologiczne. Początkowo badacze skupiali się wyłącznie na podobieństwie w strukturze pierwszorzędowej białka, a więc na kolejności aminokwasów, jednak obecnie równie istotną zasadą jest analiza podobieństwa w budowie przestrzennej peptydu, warunkowanej nie tylko składem aminokwasowym, ale przede wszystkim modyfikacjami potranslacyjnymi, wpływającymi na struktury wyższorzędowe. Warto podkreślić, że nie da się jednoznacznie powiedzieć, która z cech białka, tj. skład aminokwasowy, czy struktura przestrzenna, jest ważniejsza w mechanizmie potencjalnej reakcji krzyżowej, gdyż cechy te są

ze sobą powiązane i struktura pierwszorzędowa polipeptydu częściowo warunkuje układ przestrzenny białka, a tym samym dostęp asIgE do konkretnych epitopów [72]. Dobrym przykładem może być podobieństwo molekularne pomiędzy Fel d 4 i Equ c 1, Can f 6 i Fel d 4, oraz Can f 6 i Equ c 1. Dla wszystkich tych alergenów potwierdzono występowanie reaktywności krzyżowej. Warto zauważyć, że molekuły te posiadają wysoką homologię zarówno w sekwencji aminokwasów (IDENTITY: 71%/70%/60%), jak i w składzie chemiczno-czynnościowym (POSITIVES: 85%/83%/79%) [73, 74, 75, 76]. Ogólnie wydaje się, że reaktywność krzyżowa wymaga ponad 70% identyczności sekwencji. Białka posiadające <50% identyczności sekwencji bardzo rzadko wykazują reakcję krzyżową. Z punktu widzenia reakcji krzyżowej, istotny wydaje się nie tyle cały skład łańcucha polipeptydowego budujący dane białko, co budowa konkretnych epitopów, które umożliwiają rozpoznanie i związanie z asIgE [77].

W grupie zwierząt, w aspekcie reakcji krzyżowych, podkreśla się przede wszystkim rolę dwóch rodzin białek: lipokalin i albumin surowicy, które wykazują względnie stałą sekwencję aminokwasową mimo różnic gatunkowych, dlatego też w poniższej analizie skupiono się właśnie na tych dwóch grupach białek.

Z lipokalin w ImmunoCAP ISAC odnajdujemy Can f (1, 2, 4, 6), Fel d 4, Mus m 1 oraz Equ c 1, z kolei w Allergy Xplorer - ALEX Can f (1, 2, 4, 6), Fel d (4, 7), Cav p 1, Phod s 1, Mus m 1, Ory c 1, Bos d 2 i Equ c 1.

W wynikach uzyskanych z ImmunoCAP ISAC lipokaliny były alergenami dominującymi, tj. dla których najczęściej stwierdzano asIgE, w przypadku uczulenia na psa (Can f 1), konia (Equ c 1) oraz mysz (Mus m 1), z kolei w Allergy Xplorer - ALEX w przypadku uczulenia na psa (Can f 1), kawię domową (Cav p 1), mysz (Mus m 1), chomicznika dżungarskiego (Phod s 1), bydło domowe (Bos d 2) oraz konia (Equ c 1).

Lipokaliny należą do wziewnych alergenów zwierzęcych. Są to krótkołańcuchowe białka zbudowane zazwyczaj z 150-250 reszt aminokwasowych. Struktura trzeciorzędowa białka tworzy β -beczkę, której wewnętrzna kieszeń odpowiada za funkcję białka, a jest nią transport różnego rodzaju cząsteczek hydrofobowych, głównie sterydów, substancji zapachowych i feromonów. Na podstawie podobieństwa nukleotydów/aminokwasów i analiz filogenetycznych lipokaliny pogrupowano w 13 kladów. Co ciekawe, układ genów intronów i

eksonów, w części kodującej lipokaliny jest raczej zachowany i wskazuje na wspólnego przodka, u którego w trakcie ewolucji doszło do kilku duplikacji genów [78]. Ta właściwość może, już na poziomie molekularnym, predysponować do występowania reakcji krzyżowych pomiędzy zakodowanymi białkami. Alergeny lipokaliny nie wykazują żadnych znanych właściwości fizykochemicznych, funkcjonalnych ani strukturalnych, które wyjaśniałyby ich alergenicność. Charakterystyczną cechą ssaczych alergenów lipokaliny jest zaś ich słaba zdolność do stymulacji odpowiedzi komórkowej układu immunologicznego człowieka, co jak wyjaśniają Virtanen i wsp., wynika raczej z małej ilości receptorów limfocytów T zdolnych do rozpoznania epitopów ssaczych lipokalin, a te już obecne są zazwyczaj suboptymalne. Zakłada się ponadto, że specyficzne limfocyty T CD4+ muszą wykazywać pewne okno awidności dla alergenów lipokalin, aby możliwe było zainicjowanie reakcji alergicznej. Podsumowując, jeżeli białko zostanie rozpoznane jako „rzeczywiście obce” zostanie zainicjowana odpowiedź typu komórkowego, natomiast w sytuacji podobieństwa do białek własnych organizmu, które dotyczy m.in. lipokalin, białko takie musi być w stanie przekroczyć „próg” aktywacji receptora TCR (granica: własny/obcy), aby możliwe było zainicjowanie odpowiedzi Th-2 zależnej i rozniecenie reakcji alergicznej [79].

Do albumin surowicy w zakresie ImmunoCAP ISAC należy: Can f 3, Fel d 2, Bos d 6 i Equ c 3, a w Allergy Xplorer - ALEX: Can f 3, Fel d 2 i Equ c 3.

Albuminy surowicy są mniejszą rodziną białek, niż lipokaliny, tzn. dotychczas opisano znacznie mniej alergenów zwierzęcych sklasyfikowanych jako albuminy surowicy. Produkowane są przede wszystkim przez wątrobę, a następnie wydzielane do surowicy. Warto podkreślić, że białka te obecne są nie tylko w surowicy, ale również w limfie, w płynie międzytkankowym czy w cieczy wodnistej oka. Albuminy należą do białek globularnych; są rozpuszczalne w wodzie, a ponadto amfiprotyczne, czyli posiadające zarówno reszty kwasowe jak i zasadowe, co umożliwia im przyłączanie zarówno anionów, jak i kationów. Powyższe cechy przystosowują albuminy do pełnienia różnych funkcji w organizmie, do których, przede wszystkim, zaliczamy transport różnorodnych cząsteczek oraz utrzymanie równowagi kwasowo-zasadowej w organizmie. Albuminy są transporterami niespecyficznymi, ale kluczowymi dla prawidłowej homeostazy organizmu; ich budowa umożliwia przenoszenie takich substancji, jak: hormony, leki, kwasy tłuszczowe, lipidy, barwniki żółciowe, witaminy, tlenek azotu, a także jony wapnia, sodu, magnezu, potasu itp. Albumina pełni również rolę antyoksydantu, jako że jest głównym

źródłem zewnątrzkomórkowych, zredukowanych grup sulfhydrylowych, zawartych w cysteinie. Albuminy surowicy wykazują względnie stałą strukturę pierwszorzędową i trzeciorzędową, zarówno u ludzi jak i u zwierząt, co zaskakuje w aspekcie tego, że białka te są wysoce reaktywnymi krzyżowo alergenami zwierząt. Warto podkreślić, że możliwe jest wytworzenie asIgE przeciwko epitopom albuminy zwierzęcej, przy zachowaniu ponad 70% identyczności sekwencji tego białka z albuminą surowicy ludzkiej. Fakt ten próbuje się wyjaśniać dwójako; pierwszą możliwością jest niepowodzenie rozwoju tolerancji immunologicznej u pacjentów z alergią na albuminy, podczas gdy drugą możliwością jest wysoce selektywna tolerancja immunologiczna na albuminy surowicy ludzkiej, ale nie na albuminy surowicy zwierzęcej. Podczas omawiania alergii na albuminy, koniecznie należy zaznaczyć możliwość występowania tzw. autoreaktywności, a więc obecności asIgE dla białek własnych organizmu, jednak aspekt ten wymaga dalszych szczegółowych badań, celem wyjaśnienia jego patomechanizmu i znaczenia klinicznego. Wspominana już znaczna homologia międzygatunkowa w składzie aminokwasowym albumin surowicy umożliwia występowanie reakcji krzyżowych, które udowodniono m.in. dla albumin surowicy: kota i świni (Fel d 2/Sus s 1), kota i krowy (Fel d 2/Bos d 6), kota i psa (Fel d 2/Can f 3), kota i konia (Fel d 2/Equ c 3), czy konia i psa (Equ c 3/Can f 3) [80, 81, 82].

W wynikach na rycinach 21 i 22 oraz 68 i 69, przedstawiono odsetek występowania asIgE w poszczególnych „parach” w grupie lipokalin i albumin surowicy. Można zauważyć częste współwystępowanie uczulenia na alergeny z danej grupy, co pośrednio może świadczyć o występowaniu reakcji krzyżowej. Oczywiście, celem ostatecznego udowodnienia reakcji krzyżowej, konieczne byłoby wykonanie testów hamowania, jednak już sama częstość występowania asIgE może sugerować reaktywność krzyżową. We wspomnianych już tabelach zastosowano formatowanie warunkowe kolorem, tak, że wartości najwyższe posiadają tło czerwone, a najniższe białe, aby ułatwić zaobserwowanie opisywanych zależności.

Podczas analizy wyników uzyskanych dla lipokalin warto zauważyć kilka istotnych aspektów. Dla zachowania przejrzystości poniższej analizy, zwierzęta których alergeny (lipokaliny) obecne są w omawianych testach, podzielono na dwie grupy: częste zwierzęta domowe, na których alergeny narażona jest znaczna część populacji ogólnej, a do których zaliczono psa i kota, oraz rzadsze zwierzęta domowe, tj. mysz, królik, kawia domowa oraz chomicznik dzungarski, na

alergeny których ekspozycja jest znacznie mniejsza liczba osób. Uczulenie na lipokality konia i krowy omówiono oddzielnie.

W przypadku występowania uczulenia na lipokality częstych zwierząt domowych bardzo często stwierdzano asIgE dla innych lipokalin z grupy częstych zwierząt domowych, jednak, co ciekawe, stosunkowo rzadko dla lipokalin rzadszych zwierząt domowych. Natomiast w sytuacji odwrotnej, tj. w przypadku uczulenia na lipokality rzadszych zwierząt domowych, bardzo często stwierdzano jednoczesną obecność asIgE dla częstych zwierząt domowych, ale nadal stosunkowo rzadko dla innych lipokalin rzadszych zwierząt domowych. Dla ułatwienia zrozumienia opisanej zależności, warto przytoczoną obserwację pokazać na przykładzie relacji pomiędzy Ory c 1 i Can f 1. Wśród osób uczulonych na Ory c 1 wszyscy posiadali asIgE dla Can f 1, jednak wśród uczulonych na Can f 1 jedynie 7,14% posiadało asIgE dla Ory c 1. Takie powiązania możemy próbować wyjaśnić narażeniem na dany alergen, jednak nie daje nam to odpowiedzi nt. reaktywności krzyżowej, gdzie brak kontaktu z danym alergenem nie wiązałby się z brakiem asIgE dla tego alergenu w badaniach alergologicznych. Można założyć, że większość osób jest powszechnie narażona na alergeny psa i kota, jednak wśród tych osób stosunkowo nieliczni są ekspozycy na alergeny rzadszych zwierząt domowych, z kolei ci posiadający kontakt z rzadszymi zwierzętami domowymi nadal są relatywnie często ekspozycy na alergeny psów i kotów, co wynika głównie z ich popularności, jako zwierząt domowych. Taka obserwacja świadczyłaby jednak raczej o polisensytyzacji i ew. torowaniu alergizacji na inne białka z danej rodziny, a nie o reaktywności krzyżowej. Wydaje się, że sama wysoka zależność procentowa pomiędzy dwiema molekułami może nasuwać podejrzenie „powiązania alergicznego”, jednak nie potwierdza w sposób jednoznaczny reaktywności krzyżowej. Dalsze badania, wykorzystujące m.in. testy hamowania, mogą pomóc zrozumieć mechanizm opisywanych zależności i rozstrzygnąć, czy mamy do czynienia z alergią krzyżową, czy z współuczuleniem.

Warto zaznaczyć także stosunkowo wysokie wartości procentowe w parach lipokalin, dla których potwierdzono reaktywność krzyżową, a pomiędzy którymi występuje duża zgodność w sekwencji aminokwasów: Can f 6/Fel d 4/Equ c 1, jednak ponownie należy podkreślić, że główną rolę w potwierdzaniu reakcji krzyżowych zajmuje test hamowania, a nie odsetek powiązań asIgE poszczególnych lipokalin.

W przypadku krowy nie odnotowano większych wartości przy analizie zależności pomiędzy poszczególnymi parami lipokalin, z kolei w przypadku konia wysokie wartości towarzyszyły wszystkim analizowanym molekułom (lipokalinom). Powyższe może wynikać ze stosunkowo dużego podobieństwa Equ c 1 do innych lipokalin zwierzęcych, w przeciwieństwie do Bos d 2, gdzie identyczność sekwencji aminokwasów jest niższa [78].

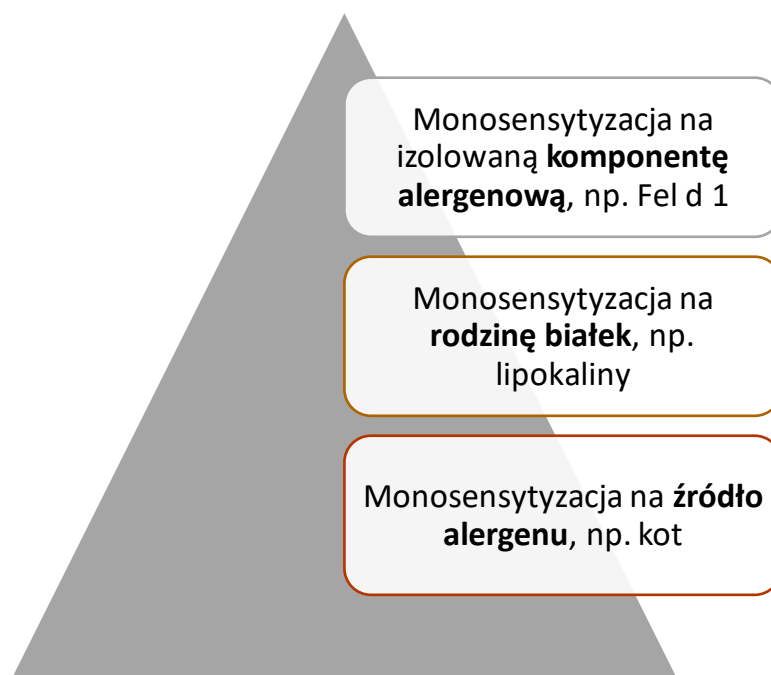
W grupie albumin surowicy reakcje krzyżowe również są powszechne. Na rycinach 22 i 69 przedstawiono odsetek występowania asIgE dla poszczególnych par molekuł alergenowych (tut. albuminy surowicy). Ciekawą zależność można zaobserwować w przypadku Equ c 3 (albumina końska); wśród osób posiadających asIgE dla Equ c 3 bardzo często występowały asIgE dla innych albumin zwierzęcych, jednak zależność ta pojawiała się wyłącznie w jednym kierunku, tj. u osób z asIgE dla innych albumin zwierzęcych, asIgE dla Equ c 3 stwierdzano znacznie rzadziej. Analiza dostępnej literatury wydaje się być sprzeczna z powyższą obserwacją, jako że wszystkie opisane dotąd przypadki potwierdzonej reaktywności krzyżowej podają występowanie objawów klinicznych po narażeniu na Equ c 3, gdzie pierwotne uczulenie dotyczyło innego zwierzęcia (Fel d 2, Can f 3) [83, 84]. W literaturze brakuje opisu, w którym objawy pojawiłyby się wskutek reakcji krzyżowej, wtórnie do pierwotnego uczulenia na Equ c 3.

Najczęściej opisywaną reakcją krzyżową w grupie albumin surowicy jest reakcja pomiędzy Can f 3 i Fel d 2 [85, 86]. W tym przypadku warto zauważyć wysokie wartości współwystępowania asIgE zarówno w wynikach ImmunoCAP ISAC jak i Allergy Xplorer - ALEX, gdzie zależność ta, w przeciwieństwie do opisywanej powyżej, zachodzi w obu kierunkach. Być może jest to wskazówka do prawidłowego typowania ew. reakcji krzyżowej, jednakże z pewnością takie obserwacje nie powinny stanowić podstawy do wyciągania wniosków klinicznych, a jedynie mogą być inspiracją do dalszych badań w tym aspekcie.

4.8 Monosensytyzacja na alergeny zwierząt futerkowych

Dawniej definicja monosensytyzacji z pewnością byłaby prostsza i bardziej jednoznaczna, gdyż można by przyjąć, że osoba uczulona wyłącznie na psa, z potwierdzeniem w testach skórnych, jest doskonałym przykładem monosensytyzacji na psa. Natomiast obecnie, w świetle rozwoju

diagnostyki molekularnej i poszerzenia wiedzy m.in. na temat reaktywności krzyżowej, pojęcie monosensytyzacji możemy rozumieć wielorako. Pojawia się więc pytanie, jak prawidłowo zdefiniować monosensytyzację. Wydaje się, że pojęcie monosensytyzacji można przedstawić na trzech poziomach, jak to ujęto na Ryc. 78: monosensytyzacja na alergen (w rozumieniu źródła alergenu), monosensytyzacja na rodzinę białek i monosensytyzacja na komponentę alergenową.



Rycina 78 Różne poziomy definicji monosensytyzacji

Monosensytyzacja to uczulenie na jeden alergen.

Taka definicja, w przypadku uczulenia na zwierzęta, określałaby sytuację, w której dana osoba jest uczulona na jeden konkretny gatunek zwierzęcia, np. kota domowego, bez znaczenia jak kształtowałby się wzór molekularny tego uczulenia.

Monosensytyzacja to uczulenie na białka, które posiadają wspólne ogniwo w procesie filogenezy, wykazują znaczną homologię w składzie aminokwasowym i budowie przestrzennej, pełnią analogiczne funkcje oraz umożliwiają zachodzenie pomiędzy nimi reakcji krzyżowych.

W tym przypadku pojęcie monosensytyzacji miałoby znaczenie ponadgatunkowe, jednak w znaczeniu biochemicznym węższe niż monosensytyzacja na alergen, a ponadto konieczna

byłaby przynajmniej podstawowa ocena molekularna, gdzie podstawą byłaby ocena uczulenia na konkretną rodzinę białek – w przypadku alergii na zwierzęta głównie lipokality i albuminy surowicy. Ten rodzaj monosensytyzacji można by odnieść do całej rodziny białek, np. wszystkich lipokality zwierzęcych albo znacznie wężiej, wyłącznie do lipokality danego gatunku, np. tylko lipokality psa.

Monosensytyzacja to występowanie asIgE dla jednej molekuly alergenowej, przy jednoczesnym braku innych asIgE.

Obecnie ta definicja wydaje się najpopularniejsza, jednak dotyczy sytuacji, która występuje najrzadziej. W przypadku uczulenia na zwierzęta oznacza występowanie asIgE wyłącznie dla jednej komponenty, np. Fel d 1. Wymaga wykonania pełnej diagnostyki molekularnej i powiązania otrzymanych wyników z obrazem klinicznym prezentowanym przez konkretnego pacjenta.

W wynikach przedstawiono odsetek monosensytyzacji, uwzględniając wszystkie powyższe definicje. Wartości procentowe dotyczą odsetka osób z monosensytyzacją w grupie osób uczulonych na jakiekolwiek zwierzę. Jeżeli w wynikach nie znajduje się dany gatunek lub molekula alergenowa oznacza to, że w tym przypadku nie stwierdzono monosensytyzacji.

Biorąc pod uwagę uczulenie na dane zwierzę (gatunek) dominowała monosensytyzacja na kota, a dalej na psa (zarówno w ImmunoCAP ISAC, jak i w Allergy Explorer - ALEX). Pozostałe gatunki zwierząt nie przekroczyły 1% (wśród UZ). Taki rozkład jest zgodny z rozpowszechnieniem uczulenia na kota i psa w społeczeństwie. Jako, że te dwa gatunki stanowią najpopularniejsze zwierzęta domowe, ekspozycja i częstość uczulenia na ich białka jest największa, co omawiano powyżej. Częstość monosensytyzacji odzwierciedla epidemiologię uczulenia na psa i kota.

Na kolejnym etapie oceniano częstość wybiórczego uczulenia na lipokality i albuminy surowicy (monosensytyzacja na rodzinę białek). Obliczono odsetek osób uczulonych wyłącznie na lipokality zwierząt i albuminy surowicy zwierzęcej, ale również określono odsetek uczuleń na lipokality i albuminy w odniesieniu do danego gatunku. Osoby, u których stwierdzono uczulenie wyłącznie na lipokality zwierzęce stanowiły ok. 18% uczulonych na jakiekolwiek zwierzę (zarówno w ImmunoCAP ISAC, jak i w Allergy Explorer - ALEX). Tak znaczny odsetek potwierdza istotność ujęcia monosensytyzacji jako uczulenia na daną grupę białek. Z

pewnością w tej grupie mogą występować liczne reakcje krzyżowe, które warto wziąć pod uwagę przy planowaniu leczenia, jednak i tak sama świadomość, że dany pacjent jest uczulony wyłącznie na jedną rodzinę białek, może pomóc w doborze optymalnej terapii, np. w wyborze alergenów do zastosowania w immunoterapii swoistej. Możemy oczekiwać, że immunoterapia swoista w tym przypadku mogłaby być skuteczniejsza niż w sytuacji polisensytyzacji i to na różne, pod względem chemicznym i czynnościowym, białka alergenne. Odsetek osób uczulonych wyłącznie na albuminy surowicy jest znacznie niższy (3,39% w ImmunoCAP ISAC i 1,25% w Allergy Xplorer - ALEX) jednak nadal istotny klinicznie. Niższe wartości dot. albumin surowicy mogą wynikać z ograniczonej ilości molekuł alergenowych będących albuminami surowicy zwierzęcej w analizowanych testach. W literaturze brak danych nt. znaczenia monosensytyzacji na rodziny białek, co czyni powyższe obserwacje pionierskimi.

Ciekawe jest także ujęcie monosensytyzacji na rodzinę białek w odniesieniu do danego gatunku. Uczulenie wyłącznie na lipokaliny psa dotyczyło aż ~6% uczulonych na jakiegokolwiek zwierzę i w przybliżeniu było równe częstości uczulenia na dominującą komponentę psa, tj. Can f 5, która, jak warto zaznaczyć, nie należy do lipokalin. Ujęcie monosensytyzacji, jako uczulenia na rodzinę białek, może stanowić ważny wkład w analizę wyników badań molekularnych, a także może nieść ze sobą ważne implikacje kliniczne, przez co warto wykorzystać tę wiedzę do jak najlepszego dostosowania terapii dla pacjenta.

Ostatnim etapem oceny monosensytyzacji jest ujęcie czysto molekularne, a więc ocena asIgE dla jednej komponenty alergenowej. W tym przypadku najciekawsze obserwacje ponownie dotyczą najpopularniejszych zwierząt domowych, a więc psa i kota. Warto podkreślić, że monosensytyzacja w przypadku tych dwóch gatunków jest zdominowana przez dwie komponenty alergenowe: Fel d 1 – w przypadku kota i Can f 5 – w przypadku psa. Interesującym faktem jest również to, że w teście Allergy Xplorer - ALEX nie umieszczono Can f 5, ale większość badaczy utożsamia Can f 5 z wynikiem dla Can f_{male} urine, gdzie alergen ten występuje najpowszechniej. Powyższe obserwacje są zgodne z wynikami Hemmera i wsp., którzy również stwierdzili dominację Fel d 1 i Can f 5 w przypadku monosensytyzacji na kota i psa [25]. Niestety, w literaturze brakuje danych nt. monosensytyzacji w grupie zwierząt, co uniemożliwia rzetelną analizę porównawczą otrzymanych wyników, z wynikami innych badaczy.

4.9 Uczulenie na alergeny swoiste gatunkowo

Alergeny swoiste gatunkowo to alergeny, które występują wyłącznie w jednym gatunku (np. owoc, warzywo, zwierzę) [19]. Białka te świadczą o pierwotnym uczuleniu na dany gatunek, gdyż teoretycznie nie powinny dawać żadnych reakcji krzyżowych. Zgodnie z przytoczoną definicją w grupie zwierząt można wyróżnić 3 alergeny swoiste gatunkowo: Fel d 1 (uteroglobina, kot), Can f 5 (kalikreina, pies) i Ory c 3 (lipofilina, królik). W literaturze bardzo trudno znaleźć spis zwierzęcych alergenów swoistych gatunkowo. Najczęściej w tym znaczeniu przywołuje się jedynie koci Fel d 1 [87].

Fel d 1

Opis tego alergenu został przedstawiony we wstępie do niniejszej pracy. Jest to molekula dla której asIgE stwierdzano najczęściej wśród wszystkich badanych. Jako alergen swoisty gatunkowo całkowicie zdominował monosensytyzację na kota w prezentowanym badaniu (23,53% w ImmunoCAP ISAC vs 12,5% w Allergy Explorer - ALEX). W aspekcie swoistości gatunkowej warto wspomnieć o, występującej w nowszej wersji testu Allergy Explorer - ALEX, molekułe Can f_Fd1, a więc alergen psa, którego już sama nazwa podkreśla podobieństwo do Fel d 1. Białko to zostało wyizolowane z sierści kilku zwierząt, a przypisuje się mu możliwość wywoływania uczulenia podwójnego, tj. na kota i psa [88]. Niestety w literaturze brakuje szczegółowych danych nt. tego alergenu, jego budowy i potencjalnego znaczenia molekularnego i klinicznego. Warto zaznaczyć, że w uzyskanych wynikach, asIgE dla Can f_Fd1 tylko 1x występowały bez jednoczesnej obecności asIgE dla Fel d 1, a alergen ten nigdy nie odpowiadał za monosensytyzację. Ponadto u 7% osób uczulonych na psa był jedynym „psim” alergenem, jednak wówczas zawsze występował w parze z Fel d 1. W świetle powyższych informacji można próbować podważyć znaczenie Fel d 1 jako alergenu swoistego gatunkowo, jednak aby móc jednoznacznie określić rolę zarówno Fel d 1, jak i Can f_Fd1 należy przeprowadzić szczegółowe analizy, określić podobieństwo molekularne, a przede wszystkim ocenić znaczenie kliniczne i możliwość występowania reakcji krzyżowych.

Can f 5

Opis tego alergenu został przedstawiony we wstępie do niniejszej pracy. Ta molekula alergenowa umieszczona została zarówno w starszej, jak i nowszej wersji testu ImmunoCAP

ISAC, natomiast w Allergy Xplorer - ALEX² możemy znaleźć wyłącznie Can f₅ male urine, a więc ekstrakt alergenowy z moczu samców psów, gdzie Can f₅ naturalnie występuje w najwyższym stężeniu, przez co niektórzy wynik dodatni dla Can f₅ male urine utożsamiają z wynikiem dla Can f₅. Alergen ten to jedyna kalikreina, dla której udowodniono potencjał alergogeny. Jak dotychczas nie wykazano reakcji krzyżowych z innymi białkami zwierzęcymi, jednak wartym podkreślenia jest ok. 60% homologia występująca pomiędzy Can f₅, a ludzkim antygenem specyficznym dla prostaty (PSA) i wynikająca z tego podobieństwa możliwość wystąpienia reakcji krzyżowej, która może mieć znaczenie w patomechanizmie reakcji alergicznej na ludzkie nasienie [89]. Can f₅, w omawianym badaniu, stanowiło monosensytyzację u 5% uczulonych na jakiekolwiek zwierzę i dominowało w przypadku monosensytyzacji na psa.

Ory c 3

Opis tego alergenu został przedstawiony we wstępie do niniejszej pracy. Jest to lipofilina ekstrahowana z sierści królika. Wykazuje dużą homologię do Fel d 1, jednak nie potwierdzono reakcji krzyżowych pomiędzy nimi. Zazwyczaj proteina ta nie jest ujmowana jako alergen swoisty gatunkowo, jednak spełnia wszystkie wymagania stawiane przez definicję. Białko to ujęte zostało wyłącznie w nowszej wersji testu Allergy Xplorer - ALEX. W badanej populacji nie stwierdzono przypadków monosensytyzacji na królika, jednak Ory c 3 stanowczo dominowało w przypadku osób uczulonych na ten gatunek. Nawiązując do homologii z Fel d 1, warto zaznaczyć że ok. 89% osób uczulonych na Ory c 3 posiadało również aslgE dla Fel d 1, a 34% dla Can f₅Fd1. Ponownie pojawia się tutaj pytanie o zasadność ujmowania Ory c 3 jako alergenu swoistego gatunkowo, jak w przypadku Fel d 1, lecz aby wyjaśnić te nieścisłości wymagane są dalsze badania, których obecnie brakuje.

4.10 Znaczenie ekstraktów alergenowych w analizie profilu uczuleniowego na zwierzęta

Ekstrakty alergenowe stanowią mieszaninę różnego rodzaju białek, w tym komponent alergenowych, które umożliwiają stwierdzenie nadwrażliwości na źródło alergenowe, z którego dany ekstrakt pochodzi, ale także innych białek niemających znaczenia alergenowego oraz zanieczyszczeń i substancji wykorzystanych do uzyskania ekstraktu [90].

Obecnie ekstrakty alergenowe dostępne są wyłącznie w Allergy Xplorer – ALEX, jednak i tam ich skład został zmodyfikowany podczas wprowadzania nowszej wersji testu – ALEX². W czasie modernizacji ww. testu zrezygnowano z ekstraktu z sierści psa (Can f), ekstraktu z sierści kota (Fel d), ekstraktu nabłonka krowy (Bos d_epithelia), ekstraktu nabłonka konia (Equ c_epithelia) oraz ekstraktu z sierści chomiczka syryjskiego (Cri c). Ekstrakt kawii domowej (Cav p) i ekstrakt z nabłonka królika (Ory c_epithelia) zastąpiono komponentami alergenowymi tych zwierząt – odpowiednio Cav p 1 oraz Ory c (1-3). Pozostawiono natomiast ekstrakt z nabłonka kozy (Cap h_epithelia), ekstrakt z nabłonka owcy (Ovi a_epithelia) oraz ekstrakt z nabłonka świni (Sus d_epithelia), które są jedynymi alergenami tych zwierząt, tj. w składzie testu nie odnajdujemy komponent alergenowych tych zwierząt. Dodano jeden nowy ekstrakt alergenowy – Can f_male urine, czyli ekstrakt z moczu samców psów, który przez wielu jest utożsamiany z Can f 5.

Zgodnie z założeniem, w przypadku analizy molekularnej uczulenia, w sytuacji gdy otrzymujemy dodatni wynik dla jakiegokolwiek molekuly, np. psa, powinniśmy każdorazowo uzyskać wynik dodatni dla ekstraktu, np. z sierści psa, w którym ta molekula występuje. Co więcej, wyniki pozytywne dla ekstraktu powinny przewyższać wyniki pozytywne dla molekuly, gdyż w ekstrakcie zawarte są również białka alergogenne, które nie zostały do tej pory poznane i sklasyfikowane, a być może w przyszłości będą stanowić nowe molekuly alergenowe wykorzystywane w diagnostyce. Niestety założenia teoretyczne nie przekładają się na praktykę i wyniki uzyskiwane w panelach molekularnych. Niejednokrotnie ujemny wynik dla ekstraktu towarzyszy dodatnim wynikom dla kilku molekuly, które teoretycznie zawarte są w ekstrakcie albo częstość stwierdzania asIgE dla danej molekuly nieproporcjonalnie przewyższa asIgE dla ekstraktu, z którego ta molekula pochodzi.

Wyjaśnienia tego procesu próbuje się poszukiwać głównie w procesie przygotowania ekstraktów, w czasie którego może dochodzić do uszkodzania niektórych molekuly, co skutkuje spadkiem wartości diagnostycznej danego testu. Ponadto, pomimo zaleceń dot. przygotowywania i sprawdzania jakości ekstraktów, nie zawsze są one wdrażane np. z powodu trudności w pozyskiwaniu danego wyciągu alergenowego [91].

Buzzulini i wsp. próbowali ocenić wydajność analityczną Allergy Xplorer – ALEX w odniesieniu do metody referencyjnej – ImmunoCAP Singleplex i punktowych testów skórnych (SPT). Przebadali oni populację 120 osób (105 pacjentów z alergią i 15 osób zdrowych), u których

wykonano test Allergy Xplorer - ALEX, ImmunoCAP Singleplex oraz punktowe testy skórne. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili dużą zgodność pomiędzy danymi uzyskanymi z testu Allergy Xplorer - ALEX i punktowymi testami skórnymi ($k=0,64$) oraz między Allergy Xplorer - ALEX i ImmunoCAP Singleplex w zakresie wykrywania ekstraktów ($k=0,64$ dla alergenów wziewnych i $k=0,51$ dla alergenów pokarmowych). Jednak najwyższą korelację zauważono pomiędzy Allergy Xplorer - ALEX i ImmunoCAP Singleplex w zakresie wykrywania komponent molekularnych ($k=0,92$ dla alergenów wziewnych i $k=0,72$ dla alergenów pokarmowych). Autorzy podkreślają, że jednoczesne wykrywanie ekstraktów i molekuł w teście Allergy Xplorer - ALEX może pomóc pokonać niektóre ograniczenia testów multipleksowych, jednak należy dokładniej zbadać wydajność analityczną, zwłaszcza w odniesieniu do ekstraktów alergenowych [92].

Także zmiany wprowadzane przez producenta testu mogą pośrednio wskazywać na niską wartość analityczną niektórych ekstraktów alergenowych, skoro w ramach ulepszenia testu, zostały zastąpione wybranymi komponentami alergenowymi. Poniżej dokonano przeglądu wyników uzyskanych dla ekstraktów alergenowych oraz zaznaczono najważniejsze obserwacje, które mogą mieć potencjalne znaczenie diagnostyczne i kliniczne.

Ekstrakt z sierści psa (Can f)

Obecny wyłącznie w starszej wersji testu Allergy Xplorer – ALEX. Odstąpienie producenta testu od pozostawienia go w składzie Allergy Xplorer - ALEX² może pośrednio świadczyć o jego niskiej wartości diagnostycznej. W analizowanych wynikach nigdy nie był odpowiedzialny za monosensytyzację, a ponadto nigdy nie był jedynym psim alergenem wśród osób uczulonych na psa. Stwierdzenie asIgE dla Can f zawsze wiązało się z jednoczesną obecnością asIgE dla Can f 1. Zależność ta występowała również w drugą stronę, tj. jeżeli stwierdzano asIgE dla Can f 1, to zawsze obecne były asIgE dla Can f. Powyższe wyniki mogą świadczyć o dużej zawartości Can f 1 w Can f, jednak obecność zarówno Can f jak i Can f 1 nie poprawiała wartości diagnostycznej testu w odniesieniu do stwierdzania uczulenia na psa, gdyż Can f nie pozwalało nie wykrycie większej liczby uczulonych na psa, niż wykorzystanie samego Can f 1. Skoro dodatnie wyniki zawsze stwierdza się zarówno dla Can f jak i Can f 1, wydaje się, że oznaczanie asIgE dla jednego z nich jest wystarczające.

Ekstrakt z sierści kota (Fel d)

Podobnie jak Can f, występuje wyłącznie w starszej wersji testu Allergy Xplorer - ALEX. Analogicznie jak w przypadku Can f, nigdy nie powodował monosensytyzacji i nigdy nie był jedynym kocim alergenem wśród uczulonych na kota. W przypadku stwierdzenia asIgE dla Fel d, zawsze stwierdzano jednocześnie asIgE dla Fel d 1, co działało w dwie strony, tj. przy obecności asIgE dla Fel d 1, zawsze obecne były asIgE dla Fel d. Z uwagi na powyższe, podobnie jak przy Can f, wydaje się że oznaczenie jednego z nich, tj. ekstraktu lub molekuly – Fel d 1, jest wystarczające, a oznaczanie obu nie poprawia wartości analitycznej i diagnostycznej testu.

Ekstrakt z nabłonka krowy (Bos d_epithelia)

Występuje wyłącznie w starszej wersji Allergy Xplorer – ALEX. Wśród badanych nigdy nie stwierdzono obecności asIgE dla tego ekstraktu, nawet przy stwierdzeniu asIgE dla Bos d 2, co może świadczyć o jego niskiej czułości. Wydaje się, że nie poprawia wartości diagnostycznej testu, a lepszym rozwiązaniem jest zastąpienie ekstraktu konkretnymi komponentami alergenowymi.

Ekstrakt z nabłonka konia (Equ c_epithelia)

Obecny tylko w starszej wersji testu Allergy Xplorer - ALEX. W nowszej wersji zastąpiony molekułami alergenowymi konia: Equ c 3 i Equ c 4. Nigdy nie odpowiadał za monosensytyzację. U 37,5% uczulonych na konia stanowił jedyny alergen konia, dla którego stwierdzano asIgE. U kolejnych 37,5% uczulonych na konia stwierdzano asIgE dla Equ c 1 przy jednoczesnym braku asIgE dla Equ c_epithelia. U 25% badanych, uczulonych na konia, asIgE dla ekstraktu występowały jednocześnie z asIgE dla Equ c 1. Wydaje się, że zastąpienie ekstraktu alergenowego Equ c_epithelia dwoma molekułami (lipokalina i albumina surowicy) może poprawić wartość diagnostyczną i nie wpłynie negatywnie na czułość testu, w zakresie stwierdzania nadwrażliwości na konia.

Ekstrakt z moczu samców psów (Can f_male urine)

Wprowadzony do nowszej wersji testu, celem ulepszenia diagnostyki uczulonych na psa. Przez wielu badaczy utożsamiany z molekułą alergenową – Can f 5, która z pewnością stanowi znaczny odsetek składu alergenowego tego ekstraktu, ale z pewnością nie jest jedyną molekułą o potencjale alergogennym psiego moczu. Alergen dominujący w przypadku monosensytyzacji

na psa. Wśród osób z obecnością asIgE dla Can f_male urine u 57% stwierdzono jednocześnie asIgE dla Can f 1, u 29,5% dla Can f 2, u 8% dla Can f 3, u 36% dla Can f 4, u 44% dla Can f 6 i u 24,6% dla Can f_Fd1. Biorąc pod uwagę powyższe dane, można uznać, że wprowadzenie Can f_male urine było dobrym rozwiązaniem i polepszyło wartość diagnostyczną testu w zakresie uczulenia na psa, jednak pojawia się pytanie, czy wartość diagnostyczna testu nie byłaby jeszcze lepsza po wprowadzeniu molekuly Can f 5, zamiast opisywanego ekstraktu.

Pozostałe ekstrakty alergenowe (Cav p, Cri c, Ory c_epithelia, Cap h_epithelia, Ovi a_epithelia, Sus d_epithelia)

Jak już pisano powyżej część tych ekstraktów została usunięta, część zastąpiona molekułami alergenowymi, a część pozostawiona podczas modernizacji składu testu ALEX. Warto zauważyć, że dla Cri c nie udało się stwierdzić asIgE u żadnego badanego. Pozostawione ekstrakty alergenowe, tj. Cap h_epithelia, Ovi a_epithelia i Sus d_epithelia, są jedynymi alergenami tych zwierząt w opisywanym teście molekularnym, dlatego stwierdzenie uczulenia na dane zwierzę jest jednoznaczne z obecnością asIgE dla tych ekstraktów. Nie ma więc możliwości jakiegokolwiek porównania czułości i jakości ww. ekstraktów.

Podsumowując, trudno jednoznacznie określić wartość analityczną i diagnostyczną ekstraktów alergenowych w aspekcie testu multipleksowego Allergy Xplorer - ALEX. W niektórych przypadkach, jak Can f i Fel d, ich usunięcie prawdopodobnie nie wpłynęło na pogorszenie jakości testu, ale z kolei wprowadzenie Can f_male urine z pewnością tę jakość poprawiło. Buzzulini i wsp. stwierdzili, że jednoczesne wykrywanie ekstraktów i molekuł w teście Allergy Xplorer - ALEX może pomóc pokonać niektóre ograniczenia testów multipleksowych, jednak wcześniej należy dokładnie przeanalizować wydajność analityczną ekstraktów alergenowych umieszczonych w tym teście [92].

4.11 Ocena przydatności analizowanych metod diagnostycznych w uczuleniu na zwierzęta

Identyfikacja prawdziwego źródła reakcji alergicznej może wymagać zebrania odpowiednich danych. Jest to szczególnie prawdziwe, gdy objawy i historia przypadku są niespójne, pacjent ma polisensytyzację lub wykazuje niezadowolającą reakcję na leczenie. Postawienie właściwej diagnozy w tak zaskakujących sytuacjach może zająć dużo czasu i wysiłku.

Wyniki, na podstawie których przygotowano niniejszą pracę, pochodzą z dwóch źródeł diagnostyki molekularnej – ImmunoCAP ISAC oraz Allergy Xplorer – ALEX. Testy te umożliwiły dostęp do precyzyjnej diagnostyki molekularnej alergii na szeroką skalę, otworzyły nowe możliwości badawcze, lecz przede wszystkim poprawiły diagnostykę i wpłynęły na leczenie wielu pacjentów.

Test ImmunoCAP ISAC składa się z 112 komponent alergenowych. W jego skład nie wchodzi żadne ekstrakty alergenowe. W aspekcie diagnostyki uczulenia na zwierzęta zawiera 13 „zwierzęcych” komponent alergenowych, co stanowi 11,6% wszystkich komponent. Umożliwia ocenę uczulenia na 5 zwierząt futerkowych, tj. psa, kota, konia, mysz i krowę. W teście tym umieszczono 6 komponent alergenowych psa (Can f 1-6), 3 komponenty alergenowe kota (Fel d 1, 2, 4), 2 komponenty alergenowe konia (Equ c 1, 3) oraz po jednej komponencie myszy (Mus m 1) i krowy (Bos d 6). Lipokaliny stanowią 7 z 13 „zwierzęcych molekuł” (54%), z kolei albuminy surowicy to 4 komponenty (31%).

W trakcie modernizacji testu wprowadzono kilka modyfikacji, również w składzie alergenów zwierząt futerkowych. W tym zakresie wzbogacono test o dwie molekuly alergenowe psa: Can f 4 i Can f 6 (lipokaliny). Wydaje się, że taka modyfikacja nie poprawiła znacząco diagnostyki uczulenia na psa. Can f 4 i Can f 6 nigdy nie odpowiadały za monosensytyzację, a ponadto nigdy nie były jedynym alergenem psa wśród osób uczulonych na psa. Warto nadmienić, że w przypadku gdy stwierdzano obecność asIgE dla Can f 4 lub Can f 6, każdorazowo stwierdzano także asIgE dla Can f 1. Co więcej, podczas analizy zależności pomiędzy stężeniami asIgE wykazano, że Can f 1 pozostawał w wysokiej korelacji z Can f 4 oraz Can f 6, tak że wraz ze wzrostem stężenia asIgE dla alergenu Can f 1 wzrastały również wyniki dla Can f 4 i Can f 6. Z uwagi na powyższe, można stwierdzić, że wprowadzenie Can f 4 i Can f 6 nie zwiększyło czułości testu w zakresie rozpoznawania uczulenia na psa, a ew. reakcje krzyżowe w grupie lipokalin mogą zamazywać profil uczuleniowy osób uczulonych na psa w sytuacjach nietypowych. Warto jednak zaznaczyć, że brak zwiększenia czułości testu w zakresie wykrywania większej ilości uczulonych na psa, nie jest jednoznaczny z uznaniem opisywanych komponent alergenowych za nieprzydatne. Dalsze badania mogą dostarczyć nowych danych, np. nt. korelacji pomiędzy Can f 4 lub Can f 6 z konkretnym obrazem klinicznym, co w przyszłości może uczynić je niezbędnym elementem diagnostyki molekularnej w alergii na psa.

Biorąc pod uwagę komponenty alergenów zwierząt futerkowych, które występują w ImmunoCAP ISAC, a brak ich w Allergy Xplorer – ALEX, tj. Can f 5 oraz Bos d 6, wydaje się, że stanowią one ważne ogniwo w diagnostyce tego rodzaju alergii. W tym punkcie ponownie pojawia się problem braku Can f 5 w Allergy Xplorer - ALEX, w aspekcie występowania ekstraktu alergenowego moczu samców psów – Can f_male urine, który teoretycznie zawiera bardzo duże ilości Can f 5 i powinien pozwolić na wytypowanie osób uczulonych na Can f 5. Do ostatecznego uznania Can f_male urine, jako tożsamego z Can f 5 konieczne byłoby przeprowadzenie badań porównujących czułość ImmunoCAP ISAC, Allergy Xplorer – ALEX oraz ImmunoCAP Singleplex, jako metody referencyjnej, a obecnie takie wyniki nie są jeszcze dostępne. Warto zaznaczyć, że molekuła Can f 5, wydaje się być ważnym punktem w ocenie profilu molekularnego uczulenia na psa, zwłaszcza z uwagi na swoją odrębną budowę chemiczną, brak udowodnionych reakcji krzyżowych z innymi alergenami zwierząt oraz dominację w przypadku monosensytyzacji na psa. Wśród wszystkich osób posiadających asIgE dla Can f 5, aż 4% stanowiło monosensytyzację.

Kolejną molekułą występującą wyłącznie w ImmunoCAP ISAC jest Bos d 6 (bydlęca albumina surowicza). Również ta molekuła jest bardzo wartościowa, gdyż poprawiła jakość diagnostyki uczulenia na bydło domowe, a wśród osób posiadających asIgE dla Bos d 6 aż 17% stanowiło monosensytyzację. Warto zaznaczyć, że przytaczana tu często monosensytyzacja świadczy o osobach, które byłyby uznane za zdrowe, tj. nieuczulone, gdyby nie zastosowano danej molekuly alergenowej.

Test Allergy Xplorer – ALEX² składa się z 117 ekstraktów alergenowych i 178 komponent alergenowych (łącznie 295 alergenów). W zakresie diagnostyki alergii na zwierzęta umieszczono w teście 5 zwierzęcych ekstraktów alergenowych (43% wszystkich ekstraktów) i 20 molekul alergenowych (11% wszystkich molekul). Biorąc pod uwagę wszystkie elementy testu to alergeny zwierzęce stanowią 8,5% (25/295). W teście tym możliwe jest ocenienie uczulenia na 12 zwierząt futerkowych, tj. psa, kota, kawię domową, chomicznika dzungarskiego, szczura, królika, krowę, konia, świnię, owcę i kozę. W zakresie ekstraktów alergenowych w teście umieszczono: ekstrakt z moczu samców psów (Can f_male urine), ekstrakt szczura (Rat n), ekstrakt z nabłonka świni (Sus s), ekstrakt z nabłonka owcy (Ovi a) oraz ekstrakt z nabłonka kozy (Cap h). Udział komponent poszczególnych zwierząt przedstawia się następująco: 6 molekul alergenowych psa (Can f 1, 2, 3, 4, 6, Fd1), 4 molekuly alergenowe kota

(Fel d 1, 2, 4, 7), 3 molekuly nablonka kroliczego (Ory c 1, 2, 3), 3 molekuly nablonka koińskiego (Equ c 1, 3, 4) oraz po jednej molekule kawii domowej (Cav p 1), chomicznika dzungarskiego (Phod s 1), myszy domowej (Mus m 1) oraz nablonka krowiego (Bos d 2). Lipokaliny stanowią 13 z 20, tj. 65% wszystkich molekul zwierzęcych, z kolei albuminy surowicy to 3 z 20 molekul, tj. 15%.

Podczas próby ulepszenia testu, tj. podczas tworzenia Allergy Xplorer – ALEX², zmiany objęły również panel zwierzęcy testu. W zakresie ekstraktów alergenowych usunięto ekstrakt alergenowy psa (Can f), ekstrakt alergenowy kota (Fel d), ekstrakt chomiczka syryjskiego (Cri c) oraz ekstrakt nablonka krowiego (Bos d_epithelia). Ekstrakty kawii domowej (Cav p) oraz nablonka koińskiego (Equ c_epithelia) i nablonka krolika (Ory c_epithelia) zastąpiono odpowiednimi molekulami, tj. Cav p 1, Equ c 3, Equ c 4 oraz Ory c 1, Ory c 2 i Ory c 3. Ponadto dołączono ekstrakt z moczu samców psów (Can f_male urine). W składzie molekul alergenowych psa pojawiły się dodatkowo: Can f_Fd1, Can f 4 i Can f 6, natomiast w panelu kota dołączono Fel d 7. Z nowych molekul pojawiła się molekula chomicznika dzungarskiego (Phod s 1). Znaczenie zmian przeprowadzonych w składzie ekstraktów przedstawiono już w oddzielnym rozdziale, gdzie próbowano również podjąć się oceny tych modyfikacji, z kolei znaczenie Can f_Fd1 omówiono przy problematyce swoistości gatunkowej Fel d 1.

Wśród wszystkich osób z obecnością asIgE dla Can f 4, w 3% przypadków była to monosensytyzacja, a w 11% przypadków był to jedyny alergen psa, z kolei w przypadku obecności asIgE dla Can f 6, w 5% przypadków była to monosensytyzacja, a w 12,5% przypadków był to jedyny alergen psa. Uzupełnienie testu Allergy Xplorer - ALEX w psim panelu o Can f 4 i Can f 6, jak wynika to z powyższych danych, poprawiło czułość testu oraz umożliwiło stwierdzenie uczulenia u osób monosensytyzowanych, które pozostały by bez diagnozy, gdyby wykonano u nich starszą wersję testu Allergy Xplorer - ALEX.

Dołączenie do panelu kota Fel d 7 nie zwiększyło czułości testu w zakresie wykrywania osób uczulonych na kota, gdyż nigdy nie odpowiadał za monosensytyzację i nigdy nie stanowił jedynego alergenu kota, tj. zawsze towarzyszył mu przynajmniej jeden inny alergen kota (najczęściej bo aż w 97% był to Fel d 1). Jednak podobnie jak przy opisie Can f 4 i Can f 6 (w ImmunoCAP ISAC) warto zaznaczyć, że przyszłe badania mogą powiązać asIgE dla Fel d 7 z istotnymi danymi klinicznymi, co uczyni go, w przyszłości, jednym z najważniejszych alergenów kota, niezbędnym w trakcie diagnostyki molekularnej.

Na podstawie prezentowanych wyników, bardzo dobrą zmianą wydaje się być zastąpienie ekstraktu alergenowego kawii domowej jej molekułą alergenową (Cav p -> Cav p 1), gdyż dla ekstraktu nie stwierdzono osoby, która posiadała by swoiste asIgE, z kolei Cav p 1 pozwoliło na wykrycie osób uczulonych, a ponadto w przypadku 20% wszystkich posiadających asIgE dla Cav p 1 była to monosensytyzacja.

Pojawienie się molekuły chemicznika dżungarskiego (Phod s 1) umożliwiło zdiagnozowanie uczulenia na tego gryzonia, co nie było możliwe w starszej wersji testu, ani w ImmunoCAP ISAC. Określenie tego rodzaju uczulenia wydaje się istotne, głównie z uwagi na opisywane przypadku wstrząsów anafilaktycznych po ugryzieniu przez to zwierzę.

Również zamiana ekstraktu alergenowego nabłonka królika (Ory c_epithelia) na 3 molekuły alergenowe: Ory c 1, Ory c 2 i Ory c 3, wydaje się być dobrym rozwiązaniem. Wśród wszystkich badanych starszą wersją testu Allergy Xplorer - ALEX, u nikogo nie udało się wykryć asIgE dla tego ekstraktu, natomiast po wprowadzeniu molekuł alergenowych królika zwiększyła się czułość testu w tym zakresie. W przypadku Ory c 1 wśród wszystkich osób posiadających asIgE dla tej molekuły, aż w 50% przypadków był to jedyny alergen królika (w pozostałych 50% towarzyszył mu Ory c 3). Co ciekawe u wszystkich uczulonych na Ory c 1, jednocześnie stwierdzono również uczulenie na Fel d 1. W grupie osób posiadających asIgE dla Ory c 2, blisko 25% stanowiło jedyny alergen królika, natomiast pozostałe 75% występowało wspólnie z asIgE dla Ory c 3. Co ciekawe, wśród osób posiadających asIgE dla Ory c 3 aż w 78% był to jedyny alergen królika.

Ostatnią modyfikacją było zastąpienie ekstraktu z nabłonka końskiego (Equ c_epithelia) dwoma molekułami: Equ c 3 i Equ c 4. Equ c 3 praktycznie nie wpłynęło na ulepszenie diagnostyki, gdyż nigdy nie odpowiadało za monosensytyzację i każdorazowo występowało łącznie z innym alergenem konia. Z kolei Equ c 4 wydaje się być dobrym rozwiązaniem, gdyż wśród osób posiadających asIgE dla tej molekuły, aż w 60% przypadków była to jedyna molekuła konia.

Ciekawą obserwacją jest także każdorazowe, jednoczesne uczulenie na kota wszystkich osób posiadających asIgE dla alergenów myszy i szczura.

Odnosząc skład testu Allergy Xplorer – ALEX² do składu ImmunoCAP ISAC należy zaznaczyć, że tylko w Allergy Xplorer - ALEX znajdują się ekstrakty alergenowe. O ich znaczeniu pisano już w

odpowiednim rozdziale, jednak należy podkreślić, że w przypadku szczura, kozy, owcy i świni tylko one pozwalają na stwierdzenie uczulenia na te zwierzęta. Usunięcie ich pozbawiłoby nas możliwości weryfikacji obecności asIgE dla tych, wydaje się, ważnych zwierząt, jednak ew. zastąpienie ww. ekstraktów odpowiednio wybranymi molekułami alergenowymi mogłoby znacznie poprawić czułość testu, podobnie jak miało to miejsce w przypadku kawy domowej. W zakresie molekuł alergenowych wyłącznie w ALEX umieszczono Can f_Fd1, Cav p 1, Fel d 7, Ory c (1, 2, 3), Phod s 1, Bos d 2 i Equ c 4. Większość z nich omówiono powyżej, jedynie przy Bos d 2 należy zaznaczyć, że u 20% osób posiadających asIgE dla tej molekuły, była to monosensytyzacja, tak więc i ta molekuła wydaje się być potrzebną, w znaczeniu uzyskania jak najlepszej czułości w rozpoznawaniu uczulenia na poszczególne zwierzęta.

4.12 ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer – ALEX. Metody alternatywne czy komplementarne?

Bardzo trudno jednoznacznie określić czy ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer – ALEX są metodami alternatywnymi, czy komplementarnymi. Wszystko zależy od oczekiwań, jakie stawiamy przed określonym testem.

Próby porównania obu ww. testów podjęli się Platteel i wsp., a swoje wyniki przedstawili w publikacji „*A comprehensive comparison between ISAC and ALEX² multiplex test systems*” na łamach *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Przeanalizowali oni wyniki 49 pacjentów, u których wykonano ImmunoCAP ISAC oraz Allergy Xplorer – ALEX², pod kątem zgodności uzyskanych danych w zakresie alergenów obecnych jednocześnie w obu testach (łącznie 103 elementy). Autorzy podają, że ogólna zgodność pomiędzy oboma testami wyniosła 94%. Negatywna i pozytywna zgodność procentowa wyniosły odpowiednio 95% i 90%. Wartości ważonej kappy Cohena różniły się dla poszczególnych grup alergenów i wahały się od 0,60 do 0,92, wykazując umiarkowaną do prawie doskonałej zgodności. Podsumowując, badacze stwierdzają, że porównanie testów multipleksowych (ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer-ALEX²) wykazało wysoką zgodność w przypadku alergenów obecnych na obu platformach [93].

Podobnej, lecz nieco szerszej oceny, zarówno w zakresie alergenów wziewnych jak i pokarmowych, dokonali Sonneveld i wsp. Co istotne, już we wstępie podkreślają oni istotne różnice pomiędzy ImmunoCAP ISAC, a Allergy Xplorer – ALEX, zwracając uwagę m.in. na

obecność inhibitorów CCD, co ma miejsce wyłącznie w teście Allergy Xplorer - ALEX, oraz na odmiennosc metodologii i miar obu testów (wyniki w ImmunoCAP ISAC są pólnościowe i podawane w jednostkach ISU-E, z kolei w Allergy Xplorer - ALEX wyniki podawane są w kU_A/l – podobnie jak w metodzie referencyjnej, czyli ImmunoCAP Singleplex). Do badania, które polegało na wykonaniu testu Allergy Xplorer - ALEX, włączono dziesięcioro dzieci z wielowazną alergią pokarmową, u których rok wcześniej wykonano badanie z wykorzystaniem ImmunoCAP ISAC. Celem była ogólna ocena zgodności i różnic w zakresie alergenów występujących równocześnie w obu testach, analiza dodatkowych uczuleń (na alergeny nieobecne w ImmunoCAP ISAC) oraz ich znaczenie kliniczne, a także wpływ negatywnych lub bardzo niskich wyników (na alergeny nieobecne w ImmunoCAP ISAC) na konsekwencje kliniczne dla porad dietetycznych. Ogólna zgodność pomiędzy Allergy Xplorer - ALEX i ImmunoCAP ISAC wyniosła 86,2% dla wszystkich wspólnych składników alergenów wziewnych i pokarmowych (n = 102). Ujemna zgodność procentowa plasowała się na poziomie 90,3%, a dodatnia zgodność procentowa na poziomie 79,5%. Badanie Allergy Xplorer - ALEX wykazało dodatkowe dodatnie uczulenia na wiele alergenów, jednak bez konieczności postawienia dodatkowej diagnozy alergii pokarmowej (niezdiagnozowanej dotychczas w teście ImmunoCAP ISAC). Ponadto w teście Allergy Xplorer - ALEX, u wszystkich dziesięciu pacjentów stwierdzono liczne dodatkowe uczulenia, głównie na ekstrakty alergenowe, o nieznanym znaczeniu klinicznym. Podsumowując, autorzy podają, że koniecznym jest dokładniejsze zbadanie czułości i swoistości testu w wybranych grupach pokarmów, rozważenie zasadności stosowania ekstraktów alergenowych oraz pochylenie się nad problemem wyników pozytywnych, które nie wnoszą dodatkowej wartości klinicznej [94].

Koniecznosc należy zaznaczyć, że w przytoczonych publikacjach każdy z testów, tj. ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer – ALEX wykonano w tej samej populacji, co pozwoliło na zestawienie wyników i próbę odpowiedzi na pytanie, który z testów jej lepszy. Wyniki analizowane w prezentowanym badaniu nie pozwalają na tak precyzyjną analizę porównawczą, gdyż każdy z testów został przeprowadzony u innego badanego. Duża zgodność w wynikach, prezentowanych powyżej autorów, pozwala przypuszczać, że oba testy mają porównywalną czułość i swoistość również w zakresie alergenów zwierząt futerkowych. Przy ocenie przydatności, czy przy próbie odpowiedzi na pytanie: „metody alternatywne, czy

komplementarne w zakresie diagnostyki alergii na zwierzęta futerkowe?”, można więc skupić się przede wszystkim na składzie i zakresie wprowadzonych zmian w obu testach.

Uważam, że wybór konkretnego testu, tj. ImmunoCAP ISAC czy Allergy Xplorer – ALEX, powinien wynikać z wymagań jakie stawiamy przed danym testem, tj. czego oczekujemy od wyników i na jakie pytania chcemy otrzymać odpowiedzi. Koniecznym więc jest rozpoczęcie diagnostyki od szerokiego badania podmiotowego, aby ukierunkować dalsze postępowanie i dobrać optymalne metody diagnostyczne.

Jeżeli naszym celem jest określenie jak najszerszego spektrum uczulenia na zwierzęta futerkowe, to z pewnością powinniśmy wybrać test Allergy Xplorer - ALEX, gdyż liczba alergenów różnych zwierząt jest tam odpowiednio większa (12 vs 5). Podobnie, jeżeli zależy nam na określeniu jak najszerszego uczulenia na lipokaliny, to Allergy Xplorer - ALEX daje nam więcej możliwości w tym zakresie (13 vs 7), jednak w przypadku albumin surowicy sytuacja jest odwrotna, to w ImmunoCAP ISAC umieszczono więcej molekuł będących albuminami surowicy (4 vs 3).

Tylko w teście Allergy Xplorer - ALEX możemy ocenić obecność uczulenia na kawie domową, królika, chomicznika dzungarskiego, szczura, kozę, owcę oraz świnię. Więc jeżeli, przy wyborze testu molekularnego, mamy duże, kliniczne podejrzenie uczulenia na te zwierzęta, powinniśmy wybrać test Allergy Xplorer – ALEX lub uzupełnić test ImmunoCAP ISAC wykonując ImmunoCAP Singleplex. Warto zaznaczyć, że z pewnością nie uda się rozpoznać wszystkich uczulonych na te zwierzęta, ale już sama obecność ich alergenów zwiększa prawdopodobieństwo postawienia prawidłowej diagnozy.

W przypadku podejrzenia uczulenia na psa w każdym z testów mamy po 6 komponent, jednak w ALEX dodatkowo umieszczono ekstrakt z moczu samców psów. W tej sytuacji oba testy wydają się być komplementarne. W ImmunoCAP ISAC unikalna w panelu psa wydaje się być molekuła Can f 5, z kolei w Allergy Xplorer - ALEX – Can f_Fd1. Najlepszym rozwiązaniem byłoby zastąpienie w teście Allergy Xplorer - ALEX ekstraktu alergenowego Can f_male urine molekułą alergenową – Can f 5, taka „wymiana” z pewnością skłaniałby klinicystów do wyboru Allergy Xplorer - ALEX, w przypadku próby jak najszerszej oceny profilu uczuleniowego na psa.

W ocenie uczulenia na kota, oba testy są całkowicie komplementarne, mimo że w teście Allergy Xplorer - ALEX występują 4 molekuły alergenowe kota (w ImmunoCAP ISAC tylko 3), jednak Fel

d 7 nie zwiększył czułości testu w zakresie wykrywania większej liczby osób uczulonych na kota, gdyż asIgE dla tej molekuly zawsze występowały łącznie z asIgE dla innej molekuly kota, o czym pisano już powyżej.

W zakresie molekul alergenowych konia, bogatszy ich panel znajduje się w Allergy Xplorer - ALEX. ImmunoCAP ISAC jest uboższy o jedną molekulę alergenową konia, tj. Equ c 4, która okazuje się być ważnym elementem wzoru molekularnego uczulenia na konia. Wśród osób posiadających asIgE dla Equ c 4, aż w 60% przypadków była to jedyna molekula konia.

Ciekawe, że w każdym z omawianych testów molekularnych umieszczono po jednej molekule alergenowej krowy, jednak producenci ImmunoCAP ISAC zdecydowali się na Bos d 6, z kolei twórcy Allergy Xplorer – ALEX na Bos d 2. Z uwagi na to, że są to dwa zupełnie odmienne białka alergenne ciężko dokonywać jakichkolwiek porównań. Warto zaznaczyć, że obie molekuly wydają się być istotną składową każdego z testów, bo to one, jako jedyne alergeny bydła, odpowiadają za rozpoznanie uczulenia na krowę wśród wszystkich badanych.

Jak wynika z powyższych rozważań, każda sytuacja kliniczna wymaga indywidualnego podejścia oraz wyboru dedykowanej ścieżki klinicznej. Wybór testu powinien być dostosowany do oczekiwań i rodzaju pytań, na które oczekujemy odpowiedzi. Warto też zaznaczyć, że wybór testu z większą liczbą komponent, nie zawsze skutkuje ułatwieniem diagnostyki, gdyż wyniki pozytywne, niepozostające w korelacji z objawami klinicznymi, mogą skutkować niepotrzebnym pogłębianiem diagnostyki i narażeniem chorego na dodatkowy stres, a także niepotrzebnym obciążaniem finansowym jednostek medycznych.

5 Ograniczenia prezentowanego badania

Diagnostyka alergii na zwierzęta nie jest łatwa, a jej możliwości i złożoność przedstawiono w ramach wstępu do niniejszej pracy. ImmunoCAP ISAC oraz Allergy Xplorer – ALEX stwarzają możliwości w diagnostyce uczulenia na zwierzęta futerkowe, które wcześniej nie były tak dostępne i wszechstronne, jednak i one posiadają swoje ograniczenia. Warto podkreślić, że oba ww. testy pozwalają jedynie na stwierdzenie obecności asIgE, co umożliwia stwierdzenie uczulenia u danego pacjenta, ale nie jest to równoznaczne z jednoczesnym rozpoznaniem alergii. Abyśmy mogli postawić rozpoznanie alergii, konieczne jest powiązanie obecności asIgE z objawami klinicznymi po narażeniu na dany alergen. Tak więc, nawet najdoskonalsze metody diagnostyki, jeżeli nie pozwalają jednoznacznie rozróżnić uczulenia od alergii, stanowią jedynie uzupełnienie, co prawda często niezbędne, ale nadal uzupełnienie do podstawowej metody diagnostyki alergologicznej – badania podmiotowego.

Odnosząc się jednak bezpośrednio do badania, którego wyniki są analizowane w niniejszej pracy, należy zaznaczyć, że i ono posiada konkretne ograniczenia diagnostyczne.

5.1 Badanie retrospektywne

Dokładne zrozumienie zalet i wad różnych projektów badań ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej interpretacji ich wyników. Niniejsze badanie miało charakter retrospektywny. Badania retrospektywne są ważnym narzędziem do badania wielu chorób, ich objawów i wyników, a także mają duże znaczenie epidemiologiczne. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę planowania badań prospektywnych, niemniej badania retrospektywne mają kilka ograniczeń ze względu na ich konstrukcję. Z uwagi na to, że opierają się one na analizie wyników, które pierwotnie nie były przeznaczone do oceny naukowej, brakuje w nich wielu, istotnych danych klinicznych. Ważne jest, aby podczas analizy badań o charakterze retrospektywnym unikać nadmiernego uogólniania wyników i zachować ostrożność w twierdzeniu o związku przyczynowo-skutkowym [95].

5.2 Niekompatybilność wyników

Wyniki obu testów, tj. ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer – ALEX, nie mogą być ze sobą bezpośrednio porównywane, gdyż oba testy zostały wykonane wśród innej grupy badanej, tj. każdy uczestnik badania miał wykonany wyłącznie jeden z analizowanych testów. Wpływ na to mają przede wszystkim ograniczenia finansowe, które nie pozwalają na równoległe wykonanie obu testów wśród wszystkich badanych. Niemożliwe jest więc wykonanie porównań, na tak dużej grupie, jak w analizowanym badaniu, podobnych do tych, które w swoich publikacjach przedstawili Platteel i wsp. oraz Sonneveld i wsp. [93, 94]. Starano się zatem w możliwe optymalny sposób porównać przede wszystkim możliwości obu testów pod kątem diagnostyki alergii na zwierzęta futerkowe.

5.3 Zmiana składu testów

Pewnym utrudnieniem analizy była również zmiana składu obu testów w czasie, gdy wykonywano badania, których wyniki poddano późniejszej ocenie. Warto zaznaczyć, że nie każda molekula posiada swój odpowiednik w drugim teście. Próbowano jednak, na podstawie wprowadzonych ulepszeń w obu testach, ocenić, czy owe ulepszenia rzeczywiście wpłynęły pozytywnie na uzyskiwane wyniki i jakie mogą mieć potencjalne znaczenie kliniczne.

5.4 Ograniczenia epidemiologiczne

Badanie zostało przeprowadzone w ramach jednego ośrodka i dotyczyło pacjentów z określonego regionu Polski, co również może mieć znaczenie w częstości ekspozycji na alergenów poszczególnych zwierząt.

Całokształt tych utrudnień z pewnością mógł mieć wpływ na uzyskane wyniki, jednak starano się aby powyższa analiza była jak najbardziej rzetelna i przedstawiała, możliwie szerokie, spojrzenie na możliwości obu testów molekularnych w zakresie diagnostyki uczulenia na zwierzęta futerkowe.

6 WNIOSKI

- 1) Alergeny zwierząt futerkowych są częstą przyczyną uczulenia w badanej populacji. Alergenowo swoiste IgE (asIgE) dla alergenów zwierząt futerkowych występowały u ok. 38% osób z podejrzeniem choroby alergicznej. Najwięcej badanych było uczulonych na kota (ok. 30%), psa (ok. 24%) oraz konia (ok. 9%). Komponentami alergenowymi, dla których asIgE występowało najczęściej były: Fel d 1 (kot; uteroglobina; ok. 26%) oraz Can f 1 (pies; lipokalina; 15%).
- 2) Uczulenie na alergenów zwierząt futerkowych częściej dotyczyło mężczyzn (44% vs 35%). Nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi.
- 3) Dominująca komponenta alergenowa to komponenta, dla której podwyższone asIgE stwierdzano najczęściej wśród osób uczulonych na dane zwierzę. Komponentami dominującymi były:
 - dla psa – Can f 1
 - dla kota – Fel d 1
 - dla konia – Equ c 1
 - dla królika – Ory c 3
- 4) Lipokality i albuminy surowicy odpowiadają za najczęstsze reakcje krzyżowe w zakresie alergenów zwierzęcych. Monosensytyzacja na alergen będący lipokality należy do rzadkości, w przeciwieństwie do uczulenia na kilka, różnych lipokaltów jednocześnie.
- 5) Allergy Xplorer – ALEX oraz ImmunoCAP ISAC to testy przydatne w diagnostyce uczulenia na zwierzęta futerkowe. W teście ImmunoCAP ISAC dostępne są wyłącznie komponenty alergenowe zwierząt (13), z kolei w Allergy Xplorer - ALEX umieszczono zarówno komponenty alergenowe (20), jak i ekstrakty (5). Wybór konkretnego testu molekularnego każdorazowo powinien być dostosowany do potrzeb diagnostycznych wynikających z obrazu klinicznego.
- 6) Monosensytyzację w uczuleniu na zwierzęta futerkowe można rozpatrywać na trzech głównych poziomach: monosensytyzacja na jeden gatunek zwierzęcia, monosensytyzacja na jedną rodzinę białek alergenowych oraz monosensytyzacja na jedną, konkretną molekułę alergenową. Na przykładzie najpopularniejszych zwierząt

domowych, tj. kota i psa, przedstawiono częstość występowania poszczególnych rodzajów monosensytyzacji: monosensytyzacja na kota - ok. 27%; monosensytyzacja na lipokaliny kota - ok. 4,05%; monosensytyzacja na Fel d 4 - ok. 4,05%; monosensytyzacja na psa – ok. 15%; monosensytyzacja na lipokaliny psa – ok. 5%; monosensytyzacja na Can f 1 – ok. 3%.

- 7) W żadnym z analizowanych testów, tj. ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer – ALEX, nie umieszczono wszystkich opisanych do tej pory komponent alergenowych poszczególnych zwierząt, co uniemożliwia wykrycie wszystkich potencjalnie uczulonych pacjentów. Ponadto, ekstrakty alergenowe, dostępne wyłącznie w Allergy Xplorer – ALEX, charakteryzują się niską czułością i niejednokrotnie dają wyniki negatywne, nawet przy obecności dodatnich wyników dla poszczególnych komponent alergenowych danego zwierzęcia.

7 STRESZCZENIE

7.1 Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Alergia na zwierzęta futerkowe jest istotnym problemem klinicznym. Ekspozycja na alergeny zwierzęce, warunkująca rozwój procesów immunologicznych i powstawanie objawów klinicznych, nie ogranicza się wyłącznie do kontaktu ze zwierzętami domowymi, takimi jak kot czy pies, ale może wynikać również z narażenia zawodowego. Zwierzęta domowe, gospodarskie, laboratoryjne czy hodowane w celach hobbystycznych mogą być przyczyną alergii. Dla niektórych ekspozycja na alergeny zwierząt wiąże się z rozwojem chorób alergicznych, których objawy znacząco obniżają jakość życia, a czasami mogą prowadzić do ciężkich schorzeń upośledzających normalne funkcjonowanie.

Liczba poznanych i opisanych molekuł alergenowych zwierząt stale rośnie.

Najwięcej molekuł alergenowych zwierząt należy do rodziny lipokalin, wśród której występuje też najwięcej potencjalnych reakcji krzyżowych.

Diagnostyka alergii IgE-zależnej, w tym na zwierzęta futerkowe, jest złożona. Może być oparta o szerokie panele diagnostyczne, obejmujące liczne alergeny i mogące stanowić metodę przesiewową lub o metody dobrane indywidualnie pod potrzeby konkretnego chorego. Dostępne są liczne badania diagnostyczne przydatne w diagnostyce uczulenia na zwierzęta, poczynając od testów skórnych, przez oznaczanie swoistych IgE, aż po panele molekularne i próby prowokacyjne.

Obecnie większość informacji dotyczących diagnostyki i częstości występowania alergii na zwierzęta futerkowe skupia się na dwóch najpopularniejszych gatunkach zwierząt domowych – psach i kotach. Warto jednak zauważyć, że rosnące rozpowszechnienie „nietypowych” zwierząt domowych sprawia, że metody diagnostyczne muszą „nadążać” za zmieniającymi się potrzebami chorych, co odzwierciedlają m.in. zmiany w składzie testów oferowanych przez poszczególnych producentów.

Dolegliwości, które dominują wśród pacjentów z alergią na zwierzęta to przede wszystkim: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, astma oskrzelowa

atopowa, alergia pokarmowa, alergiczne, kontaktowe zapalenie skóry, a nawet wstrząs anafilaktyczny. Sposób leczenia powinien być dostosowany do konkretnego pacjenta, uwzględniając jego profil uczuleniowy, przebieg alergii, możliwości ekonomiczne i cele terapeutyczne. Leczenie alergii, niezależnie od etiologii, wymaga zawsze rozważań, a kwalifikacja do konkretnych rodzajów terapii powinna być poprzedzona wnikliwą i dokładną diagnostyką.

Cel pracy

Celem pracy była analiza uczuleń na komponenty alergenowe wybranych zwierząt futerkowych na podstawie wyników testów molekularnych ImmunoCAP ISAC oraz Allergy Xplorer-ALEX.

Materiał i metody

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizie poddano 1553 pacjentów, u których w latach 2012 – 2023, na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego lub innych badań pomocniczych, podejrzewano występowanie nadwrażliwości na różne alergeny, zarówno wziewne jak i pokarmowe, i z tego powodu zakwalifikowano ich do diagnostyki molekularnej opartej o testy multiparametryczne. Przeanalizowano podstawowe dane demograficzne badanej populacji w odniesieniu do wyników badań szczegółowej diagnostyki alergologicznej. Badania immunologiczne wykonano przy pomocy dwóch, bardzo czułych metod immunofluorescencyjnych: ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific) oraz Allergy Xplorer – ALEX1/ALEX2. W czasie, w którym wykonywano badania, producenci obu testów dokonali modyfikacji w zakresie składu alergenowego, co uwzględniono w analizie statystycznej uzyskanych wyników.

Jako podwyższony/dodatni uznano stężenie asIgE $\geq 0,3$ ISU-E w ImmunoCAP ISAC i stężenie asIgE $\geq 0,3$ kU/l w Allergy Xplorer – ALEX, zgodnie z powszechną praktyką w badaniach naukowych oraz zgodnie z zaleceniami producentów testów.

Z uwagi na temat badania spośród wszystkich otrzymanych wyników badań (grupa przystępujących do badania) wyselekcjonowano i poddano dalszej analizie statystycznej wyłącznie te, które posiadały dodatni wynik, tj. asIgE $\geq 0,3$ kU/l lub $\geq 0,3$ ISU-E, przynajmniej dla jednego alergenu zwierzęcego.

Wszystkie badania zostały przeprowadzone w Pracowni Immunologiczno-Alergologicznej, działającej przy Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego Nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy. Metodologia prowadzonych oznaczeń immunologicznych była zgodna z instrukcją producenta, wykonywana przez doświadczonego diagnostę laboratoryjnego, zgodnie ze standardami właściwymi dla określonej procedury.

Na przeprowadzenie badania naukowego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (nr KB 297/2023 z dnia 11.07.2023r.).

Wyniki

Zarówno w analizowanych wynikach ImmunoCAP ISAC, jak i Allergy Xplorer - ALEX stwierdzono porównywalną częstość (39% vs 38%) występowania uczulenia na jakiekolwiek zwierzę. Na podstawie analizy otrzymanych danych z ImmunoCap ISAC oraz Allergy Xplorer - ALEX można stwierdzić, że najczęściej występuje uczulenie na kota (w ImmunoCAP ISAC 31% vs 30% w Allergy Xplorer - ALEX), następnie na psa (odpowiednio 22% vs 26%) oraz konia (odpowiednio 9% vs 10%). W prezentowanych wynikach podwyższone aslgE stwierdzano najczęściej dla następujących komponentów alergenowych: Fel d 1 (25% w ImmunoCAP ISAC vs 27% w Allergy Xplorer - ALEX), Can f 1 (15% w ImmunoCAP ISAC vs 15% w Allergy Xplorer - ALEX) oraz dla Fel d 4 i Can f 5 (po 12%) w ImmunoCAP ISAC, i Can f 6 (12%) w Allergy Xplorer - ALEX. W całej badanej populacji uczulenie na zwierzęta futerkowe stwierdzono u ~ 35% kobiet (36% w ImmunoCAP ISAC vs 34% w Allergy Xplorer – ALEX) oraz u ~ 44% mężczyzn (odpowiednio 43% vs 44%). W ImmunoCAP ISAC najwięcej osób uczulonych na alergeny zwierzęce stwierdzono w grupie wiekowej 13-19 lat (25,3%), a najmniej w grupie 23-37 lat (24,7%). W ALEX najwięcej osób uczulonych na alergeny zwierzęce stwierdzono w grupie wiekowej do 18 lat (35,6%), a najmniej w grupie 19-38 lat (31,9%). Scharakteryzowano również profile uczuleniowe pacjentów w przypadku nadwrażliwości na poszczególne zwierzęta. Opisano ponadto znaczenie reakcji krzyżowych w analizowanej populacji z uwzględnieniem diagnostyki komponentowej. Przeanalizowano i usystematyzowano monosensytyzację w przypadku uczulenia na zwierzęta, z odróżnieniem jej odmiennych definicji. Ponadto podjęto próbę oceny przydatności analizowanych testów w diagnostyce alergii na zwierzęta futerkowe.

Wnioski

Alergeny zwierząt futerkowych są częstą przyczyną uczulenia w badanej populacji. Najwięcej badanych było uczulonych na kota (ok. 30%), psa (ok. 24%) oraz konia (ok. 9%). Uczulenie na alergen zwierząt futerkowych częściej dotyczyło mężczyzn (44% vs 35%). Nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi. Lipokaliny i albuminy surowicy odpowiadają za najczęstsze reakcje krzyżowe w zakresie alergenów zwierzęcych. Monosensytyzacja na alergen będący lipokaliną należy do rzadkości, w przeciwieństwie do uczulenia na kilka, różnych lipokalin jednocześnie. Allergy Xplorer – ALEX oraz ImmunoCAP ISAC to testy przydatne w diagnostyce uczulenia na zwierzęta futerkowe. Monosensytyzację w uczuleniu na zwierzęta futerkowe można rozpatrywać na trzech głównych poziomach: monosensytyzacja na jeden gatunek zwierzęcia, monosensytyzacja na jedną rodzinę białek alergenowych oraz monosensytyzacja na jedną, konkretną molekułę alergenową. W żadnym z analizowanych testów, tj. ImmunoCAP ISAC i Allergy Xplorer – ALEX, nie umieszczono wszystkich opisanych do tej pory komponent alergenowych poszczególnych zwierząt, co uniemożliwia wykrycie i zdiagnozowanie całej potencjalnie uczulonej populacji. Analizowane metody oznaczania stężeń IgE skierowanych przeciwko molekułom alergenowym różnią się pomiędzy sobą, a wybór właściwego narzędzia diagnostycznego powinien być dostosowany do sytuacji klinicznej chorego.

7.2 Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Allergy to furry animals is a significant clinical problem. Exposure to animal allergens conditioning the development of immune response and the occurrence of clinical symptoms is not only limited to contact with pets, such as cats or dogs, but it may also result from occupational hazard. Pets, livestock, laboratory animals or bred for hobby purposes can cause allergies. For some, exposure to animal allergens is associated with the development of allergic diseases, the symptoms of which substantially reduce the quality of life, and can sometimes lead to serious disorders that impair normal functioning.

The number of commonly defined allergen molecules in animals is constantly growing.

Most allergen molecules in animals belong to the lipocalin family that also demonstrates the highest prevalence of potential cross-reactions.

The diagnosis of IgE-mediated allergy, including furry animals, is complex. It may be based on broad diagnostic panels, covering numerous allergens and they might constitute a screening method, or it could rely on methods selected individually to address the needs of a specific/an individual patient. A great number of diagnostic tests is available for the diagnosis of animal allergy, ranging from skin tests through specific IgE testing to molecular panels and challenge tests.

Currently, most information on the diagnosis and prevalence of the allergy to furry animals focuses on the two most common pet species – dogs and cats. However, it is worth noting that the growing popularization of "atypical" pets means that diagnostic methods must "keep up" with the evolving needs of patients, which is reflected, for example, in changes in the composition of tests offered by individual manufacturers.

The ailments that dominate among patients with animal allergy are primarily: allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic bronchial asthma, food allergy, allergic contact dermatitis, and even anaphylactic shock. The method of treatment should be tailored to the individual patient, taking into consideration his or her allergic profile, course of allergy, economic possibilities and therapeutic goals. Allergy treatment, regardless of its etiology, always requires caution, and qualification for certain types of therapy should be preceded by a thorough and accurate diagnosis.

Aim of the study

The aim of the study was to analyse sensitisation to allergen components of selected furry animals on the grounds of the results of the ImmunoCAP ISAC and Allergy Xplorer-ALEX molecular tests.

Material and methods

The study was retrospective. The analysis was conducted in 2012–2023 and included 1553 patients who were suspected of suffering from hypersensitivity to various allergens,

both inhalant and alimentary, which was revealed in a medical history or other auxiliary tests; thus, the patients were qualified/eligible for molecular diagnostics based on multiparametric tests. The basic demographic data of the study population were examined in relation to the results of detailed allergy diagnostics. Immunological tests were carried out using two very sensitive immunofluorescence methods: ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific) and Allergy Xplorer – ALEX1/ALEX2. At the time of the research, the manufacturers of both tests made modifications to the allergen composition which was taken into account in the statistical analysis of the results obtained.

The asIgE concentration ≥ 0.3 ISU-E in ImmunoCAP ISAC and asIgE concentration ≥ 0.3 kU/l in Allergy Xplorer – ALEX were considered elevated/positive which follow common practice in scientific research, and are in accordance with the recommendations of test manufacturers.

Due to the subject of the study, out of all the results obtained (the group of participants in the study) the ones selected and subjected to further statistical analysis were only those that showed a positive test result, i.e. asIgE ≥ 0.3 kU/l or ≥ 0.3 ISU-E, for at least one animal allergen.

All tests were carried out in the Laboratory of Immunology and Allergology, operating at the Clinic of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases of Jan Bizieli University Hospital No. 2 in Bydgoszcz. An experienced laboratory diagnostician performed the methodology of immunological tests in accordance with the manufacturer's instructions and standards appropriate for a particular procedure.

The scientific study was approved by the Bioethics Committee of the Nicolaus Copernicus University in Toruń at the Ludwik Rydygier Medical College in Bydgoszcz (No. KB 297/2023 of 11/07/2023).

Results

Both ImmunoCAP ISAC and Allergy Xplorer – ALEX results showed a comparable incidence (39% vs 38%) of allergy to any animal. Based on the analysis of the data obtained from ImmunoCap ISAC and Allergy Xplorer – ALEX, it can be concluded that the most common allergy is to cats (31% vs 30% in ImmunoCAP ISAC vs Allergy Xplorer – ALEX), followed by dogs (22% vs 26% respectively), and horses (9% vs 10%, respectively). In the

presented findings, elevated asIgE was most commonly found for the following allergen components: Fel d 1 (25% in ImmunoCAP ISAC vs 27% in Allergy Xplorer – ALEX), Can f 1 (15% in ImmunoCAP ISAC vs 15% in Allergy Xplorer – ALEX), and for Fel d 4 and Can f 5 (12% each) in ImmunoCAP ISAC, and Can f 6 (12%) in Allergy Xplorer – ALEX. In the entire study population, allergy to furry animals was demonstrated in ~ 35% of women (36% in ImmunoCAP ISAC vs 34% in Allergy Xplorer – ALEX) and in ~ 44% of men (43% vs 44%, respectively). In ImmunoCAP ISAC, the highest number of people allergic to animal allergens was indicated in the 13-19 age group (25.3%), and the lowest in the 23-37 age group (24.7%). In ALEX, the highest number of people allergic to animal allergens was identified in the age group up to 18 years (35.6%), and the lowest in the 19-38 age group (31.9%). The allergic profiles of patients in the case of hypersensitivity to individual animals were also characterised. In addition, component diagnostics was taken into account when describing the importance of cross-reactions in the investigated population. . Monosensitization in the case of animal sensitization was analysed and systematised distinguishing its different definitions. Moreover, an attempt was made to assess the usefulness of the analysed tests in the diagnosis of allergy to furry animals.

Conclusions

Allergens from furry animals are a common cause of allergy in the study population. Most of the respondents were allergic to cats (about 30%), dogs (about 24%) and horses (about 9%). Allergy to furry animal allergens was more common in men (44% vs. 35%). No significant differences were observed between individual age groups. Serum lipocalins and albumin are responsible for the most common cross-reactions in animal allergens. Monosensitization to one allergen, i.e. lipocalin, is rare, as opposed to allergy to several different lipocalins at the same time. Allergy Xplorer – ALEX and ImmunoCAP ISAC are both useful tests in the diagnosis of allergy to furry animals. Monosensitization in allergy to furry animals can be considered at three main levels: monosensitization to one animal species , monosensitization to one family of allergen proteins, and monosensitization to one specific allergen molecule. Neither of the tests analysed, i.e. ImmunoCAP ISAC and Allergy Xplorer – ALEX, included all of the allergen components of individual animals that have been described so far making it impossible to detect and diagnose the entire potentially allergic population. The analysed methods of determining IgE concentrations directed against allergen molecules

vary, and the choice of the appropriate diagnostic tool should be tailored to the clinical situation of the patient.

8 PIŚMIENNICTWO

1. Quirce S. Asthma in Alergológica-2005. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19 Suppl 2:14-20. PMID: 19530413.
2. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolín-Amerigo D, González-Mancebo E, Martín-García C, Núñez-Acevedo B, Prior N, Reche M, Rosado A, Ruiz-Hornillos J, Sánchez MC, Torrecillas M. Consensus document on dog and cat allergy. Allergy. 2018 Jun;73(6):1206-1222. doi: 10.1111/all.13391. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29318625.
3. Samoliński, B., Raciborski, F., Lipiec, A., Tomaszewska, A., Krzych-Fałta, E., Samel-Kowalik, P., ... & Nowicka, A. (2014). Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP). Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology, 1(1), 10-18.
4. Samoliński, B., Namysłowski, A., Raciborski, F., Zieliński, W., Tomaszewska, A., Borowicz, J., ... & Krzych-Fałta, E. (2016). Znaczenie wybranych swoistych przeciwciał IgE w epidemiologii alergicznego nieżytu nosa i astmy–program Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology, 3(3), 102-107.
5. https://cbos.pl/SPISKOM.POL/2003/K_138_03.PDF (dostęp 2.05.2024r.)
6. Lau, S., Illi, S., Sommerfeld, C., Niggemann, B., Bergmann, R., von Mutius, E., & Wahn, U. (2000). Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. The Lancet, 356(9239), 1392-1397.
7. Li YT, Jiang YL, Li HF, Zhu LP, Zhou JW, Dai ZY, Yang LF, Yang QT, Chen ZG. Management of pet allergies in children in China. Current Treatment Options in Allergy. 2021 Jun;8:111-9.
8. Arbes Jr, S. J., Cohn, R. D., Yin, M., Muilenberg, M. L., Friedman, W., & Zeldin, D. C. (2004). Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. Journal of allergy and clinical immunology, 114(1), 111-117.
9. Niesler A, Ścigała G, Łudzeń-Izbińska B. Cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergen levels in cars, dwellings and schools. Aerobiologia. 2016 Sep;32:571-80.

10. Osman, M. (2003). Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Archives of disease in childhood*, 88(7), 587-590.
11. Ying X, Qi X, Yin Y, Wang H, Zhang H, Jiang H, Yang L, Wu J. Allergens sensitization among children with allergic diseases in Shanghai, China: age and sex difference. *Respiratory research*. 2022 Apr 15;23(1):95.
12. Soti L, Petz Z, Soti A, DuBuske L. P075 Age and gender stratification of the prevalence of allergic diseases in western hungary. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016 Nov 1;117(5):S43-4.
13. Salo PM, Arbes Jr SJ, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, Hoppin JA, Rose KM, Liu AH, Gergen PJ, Mitchell HE. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Aug 1;134(2):350-9.
14. Rosário CS, Cardozo CA, Neto HJC, Filho NAR. Do gender and puberty influence allergic diseases? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021 Mar 1;49(2):122-125. doi: 10.15586/aei.v49i2.49. PMID: 33641303.
15. Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1980 Oct 1;66(4):305-13.
16. Barbee, R. A., Halonen, M., Lebowitz, M., & Burrows, B. (1981). Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 68(2), 106-111.
17. De Amici, M., & Ciprandi, G. (2013). The age impact on serum total and allergen-specific IgE. *Allergy, asthma & immunology research*, 5(3), 170.
18. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi GA, Ciprandi G. The impact of age on serum allergen-specific IgE to inhaled molecular components. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May-Jun;45(3):265-271. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.004. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153352.
19. <https://www.mp.pl/podrecznik/alergologia/chapter/B77.132.39.1>
[dostęp:11.05.2024r.]
20. Riabova K, Karsonova AV, van Hage M, Käck U, Konradsen JR, Grönlund H, Fomina D, Beltyukov E, Glazkova PA, Semenov DY, Valenta R, Karaulov A, Curin M. Molecular Allergen-Specific IgE Recognition Profiles and Cumulative Specific IgE Levels

- Associated with Phenotypes of Cat Allergy. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 23;23(13):6984. doi: 10.3390/ijms23136984. PMID: 35805985; PMCID: PMC9266786.
21. Popescu FD, Ganea CS, Panaitescu C, Vieru M. Molecular diagnosis in cat allergy. *World J Methodol.* 2021 May 20;11(3):46-60. doi: 10.5662/wjm.v11.i3.46. PMID: 34026578; PMCID: PMC8127422.
 22. Grönlund H, Saarne T, Gafvelin G, van Hage M. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(4):265-74. doi: 10.1159/000250435. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19844127.
 23. Nösslinger H, Mair E, Oostingh GJ, Ahlgrimm-Siess V, Ringauf A, Lang R. Multiplex Assays in Allergy Diagnosis: Allergy Explorer 2 versus ImmunoCAP ISAC E112i. *Diagnostics.* 2024 May 8;14(10):976.
 24. Liccardi G, Passalacqua G, Salzillo A, Piccolo A, Falagiani P, Russo M, Canonica GW, D'Amato G. Is sensitization to furry animals an independent allergic phenotype in nonoccupationally exposed individuals? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(2):137-41. PMID: 21462804.
 25. Hemmer W, Sestak-Greinecker G, Braunsteiner T, Wantke F, Wöhrl S. Molecular sensitization patterns in animal allergy: Relationship with clinical relevance and pet ownership. *Allergy.* 2021 Dec;76(12):3687-3696. doi: 10.1111/all.14885. Epub 2021 May 31. PMID: 33914361.
 26. Trifonova D, Curin M, Riabova K, Karsonova A, Keller W, Grönlund H, Käck U, Konradsen JR, van Hage M, Karaulov A, Valenta R. Allergenic Activity of Individual Cat Allergen Molecules. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 24;24(23):16729. doi: 10.3390/ijms242316729. PMID: 38069052; PMCID: PMC10706119.
 27. Eidukaite A, Gorbikova E, Miskinyte M, Adomaite I, Rudzeviciene O, Siaurys A, Miskiniene A. Molecular sensitization patterns to cat and dog allergens in Lithuanian children population. *World Allergy Organ J.* 2023 Oct 4;16(10):100827. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100827. PMID: 37822703; PMCID: PMC10562746.
 28. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, Rönmark E, Lundbäck B, Borres MP, Lötval J. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy.* 2019 Apr;49(4):495-505. doi: 10.1111/cea.13355. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30697845.

29. Arseneau AM, Hrabak TM, Waibel KH. Inhalant horse allergens and allergies: a review of the literature. *Mil Med.* 2012 Jul;177(7):877-82. doi: 10.7205/milmed-d-12-00038. PMID: 22808898.
30. Spitzauer S, Pandjaitan B, Söregi G, Mühl S, Ebner C, Kraft D, Valenta R, Rumpold H. IgE cross-reactivities against albumins in patients allergic to animals. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Dec;96(6 Pt 1):951-9. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70233-4. PMID: 8543754.
31. Cabañas R, López-Serrano MC, Carreira J, Ventas P, Polo F, Caballero MT, Contreras J, Barranco P, Moreno-Ancillo A. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000 Mar-Apr;10(2):71-7. PMID: 10879993.
32. Saarelainen S, Rytkönen-Nissinen M, Rouvinen J, Taivainen A, Auriola S, Kauppinen A, Kinnunen T, Virtanen T. Animal-derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E cross-reactivity. *Clin Exp Allergy.* 2008 Feb;38(2):374-81. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02895.x. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18070162.
33. Liccardi G, D'Amato G, Antonicelli L, Berra A, Billeri L, Canonica GW, Casino G, Cecchi L, Folletti I, Gani F, Lombardi C, Lo Schiavo M, Meriggi A, Milanese M, Passalacqua G, Pio R, Rolla G, Russo M, Scaccianoce S, Senna GE, Scavalli P, Scichilone N, Sposato B, Siracusa A, Ventura MT; Allergy Study Group of the Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). Sensitization to horse allergens in Italy: a multicentre study in urban atopic subjects without occupational exposure. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(4):412-7. doi: 10.1159/000321414. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21346372.
34. Obando SU, Domínguez JS. Clinical impact of molecular diagnosis in horse allergy. *Clinical and translational allergy.* 2014;4(Suppl 2):P53.
35. Gawlik R, Pitsch T, Dubuske L. Anaphylaxis as a manifestation of horse allergy. *World Allergy Organ J.* 2009 Aug;2(8):185-9. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181b2fe51. PMID: 23283110; PMCID: PMC3650960.
36. Hinze S, Bergmann K, Lowenstein H, Hansen G. Cow hair allergen (Bos d2) content in house dust: correlation with sensitization in farmers with cow hair asthma. *Int Arch Allergy Imm* 1997; 112: 231–237.
37. Kullman GJ, Thorne PS, Waldron PF, Marx JJ, Ault B, Lewis DM et al. Organic dust exposures from work in dairy barns. *Am Ind Hyg Assoc J* 1998; 59: 403–413.

38. Williams D, McCormack MC, Matsui EC, Diette GB, McKenzie SE, Geyh AS, Breysse PN. Cow allergen (Bos d2) and endotoxin concentrations are higher in the settled dust of homes proximate to industrial-scale dairy operations. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2016 Jan;26(1):42-7.
39. Zeiler T, Taivainen A, Mäntyjärvi R, Tukiainen H, Rautiainen J, Rytönen-Nissinen M, Virtanen T. Threshold levels of purified natural Bos d 2 for inducing bronchial airway response in asthmatic patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002 Oct;32(10):1454-60.
40. Zahradnik E, Sander I, Brüning T, Raulf M. Allergen levels in the hair of different cattle breeds. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2015 Jun 13;167(1):9-15.
41. Moneret-Vautrin A, Wal JM, Guillet-Rossof F, Gerard H, Boulard P. Bovine serum albumin immunization: a new risk of allergy during protocols for in vitro fertilization. *Allergy*. 1991 Apr;46(3):228-34.
42. <https://allergen.org/search.php?Species=Mus%20musculus> [dostęp: 26.07.2024r.]
43. Vachová M, Panzner P, Vlas T, Vítovcová P. Analysis of sensitization profiles in central European allergy patients focused on animal allergen molecules. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020 Apr 23;181(4):278-84.
44. Forno E, Cloutier MM, Datta S, Paul K, Sylvia J, Calvert D, Thornton-Thompson S, Wakefield DB, Brehm J, Hamilton RG, Alvarez M. Mouse allergen, lung function, and atopy in Puerto Rican children. *PloS one*. 2012 Jul 16;7(7):e40383.
45. Abrams EM, Szeffler SJ, Becker AB. Time for Allergists to Consider the Role of Mouse Allergy in Non-Inner City Children with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1778-1782. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.004. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30962154.
46. Peng RD, Paigen B, Eggleston PA, Hagberg KA, Krevans M, Curtin-Brosnan J, Benson C, Shreffler WG, Matsui EC. Both the variability and level of mouse allergen exposure influence the phenotype of the immune response in workers at a mouse facility. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Aug 1;128(2):390-6.
47. Hollander A, Doekes G, Heederik D. Cat and dog allergy and total IgE as risk factors of laboratory animal allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1996 Sep 1;98(3):545-54.

48. Matsui EC, Diette GB, Krop EJ, Aalberse RC, Smith AL, Curtin-Brosnan J, Eggleston PA. Mouse allergen-specific immunoglobulin G and immunoglobulin G4 and allergic symptoms in immunoglobulin E-sensitized laboratory animal workers. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005 Oct;35(10):1347-53.
49. Bush RK, Wood RA, Eggleston PA. Laboratory animal allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998 Jul 1;102(1):99-112.
50. Bunyavanich S, Donovan M, Sherry J, Diamond D. Immunotherapy for mouse bite anaphylaxis and allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013 Sep;111(3):223.
51. Feary JR, Schofield SJ, Canizales J, Fitzgerald B, Potts J, Jones M, Cullinan P. Laboratory animal allergy is preventable in modern research facilities. *European Respiratory Journal*. 2019 Jun 1;53(6).
52. Swiontek K, Kler S, Lehnert C, Ollert M, Hentges F, Hilger C. Component-resolved diagnosis using guinea-pig allergens elucidates allergen sensitization profiles in allergy to furry animals. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021 Jun;51(6):829-35.
53. Choi JH, Kim HM, Park HS. Allergic asthma and rhinitis caused by household rabbit exposure: identification of serum-specific IgE and its allergens. *Journal of Korean medical science*. 2007 Oct;22(5):820.
54. Prince E, Zacharisen MC, Kurup VP. Anaphylaxis to rabbit: a case report. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1998 Sep 1;81(3):272-3.
55. Kapur P, Khadavi A, Silverman B, Schneider AT. Rabbit Anaphylaxis—An Interesting Case Report. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*. 2008 Mar 1;21(1):31-4.
56. Liccardi G, Passalacqua G. Sensitization to rabbit allergens in Italy—a multicentre study in atopic subjects without occupational exposure. *International archives of allergy and immunology*. 2006 Oct 19;141(3):295-9.
57. Hilger C, Kler S, Arumugam K, Revets D, Muller CP, Charpentier C, Lehnert C, Morisset M, Hentges F. Identification and isolation of a Fel d 1–like molecule as a major rabbit allergen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Mar 1;133(3):759-66.
58. Liccardi G, Salzillo A, Russo M, Esposito G, Liccardi A, D'Amato G. Major rabbit allergen Ory c 3: what could be its possible role as a sensitizing agent in real life?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Jan 1;133(1):283-4.

59. Curin M, Hilger C. Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergologie select.* 2017;1(2):214.
60. Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Taylor AJ. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *European Respiratory Journal.* 1999 May 1;13(5):1139-43.
61. Hollander A, Heederik D, Doekes G. Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1997 Feb;155(2):562-7.
62. Lieutier-Colas F, Meyer P, Pons F, Hedelin G, Larsson P, Malmberg P, Pauli G, De Blay F. Prevalence of symptoms, sensitization to rats, and airborne exposure to major rat allergen (Rat n 1) and to endotoxin in rat-exposed workers: a cross-sectional study. *Clinical & Experimental Allergy.* 2002 Oct;32(10):1424-9.
63. Ferrer Á, Carnés J, Marco FM, Andréu C, Fernández-Caldas E. Occupational allergic rhinoconjunctivitis and asthma to goat and cross-reactivity with cow epithelium. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2006 Apr 1;96(4):579-85.
64. Sastre I, Rodríguez-Perez R, García F, Juste S, Moneo I, Caballero ML. Occupational allergic rhinoconjunctivitis and bronchial asthma induced by goat cheese. *Occupational and environmental medicine.* 2013 Feb 1;70(2):141-2.
65. file:///C:/Users/Tomek/Downloads/poglowie_swin_wedlug_stanu_w_grudniu_2023_r..pdf [dostęp: 1.06.2024r.].
66. <https://tuw.pl/aktualnosci-rolnicze/rynek-trzody-chlewnej/> [dostęp: 1.06.2024r.].
67. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin: Study at the protein and DNA levels. *Allergy.* 1997 Feb;52(2):179-87.
68. Kimbell-Dunn M, Bradshaw L, Slater T, Erkinjuntti-Pekkanen R, Fishwick D, Pearce N. Asthma and allergy in New Zealand farmers. *American Journal of Industrial Medicine.* 1999 Jan;35(1):51-7.
69. Choudat D, Goehen M, Korobaeff M, Boulet A, Dewitte JD, Martin MH. Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scand J Work Environ Health.* 1994 Feb;20(1):48-54. doi: 10.5271/sjweh.1429. PMID: 8016599.

70. Torres JA, Sastre J, Vivanco F, Sanz Maroto A, de Las Heras M, Pastor-Vargas C. Clinical Characteristics of Patients Sensitized to Siberian Hamster. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):113-5. doi: 10.18176/jiaci.0022. PMID: 27164628.
71. Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper II, Sabato V, Hagendorens MM, Mertens C, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Cross-reactive aeroallergens: which need to cross our mind in food allergy diagnosis?. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018 Nov 1;6(6):1813-23.
72. Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy*. 2001 Jun;56(6):478-90. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056006478.x. PMID: 11421891.
73. Negi SS, Schein CH, Braun W. The updated Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP 2.0) provides 3D models for allergens and incorporated bioinformatics tools. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*. 2023 Nov 1;2(4):100162.
74. Schein CH, Negi SS, Braun W. Still SDAPing along: 20 years of the structural database of allergenic proteins. *Frontiers in Allergy*. 2022 Mar 22;3:863172.
75. Ivanciuc O, Schein CH, Braun W. SDAP: database and computational tools for allergenic proteins. *Nucleic acids research*. 2003 Jan 1;31(1):359-62.
76. Ivanciuc O, Schein CH, Braun W. Data mining of sequences and 3D structures of allergenic proteins. *Bioinformatics*. 2002 Oct;18(10):1358-64.
77. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*. 2004 Mar;59(3):243-67.
78. Hilger C, Kuehn A, Hentges F. Animal lipocalin allergens. *Current allergy and asthma reports*. 2012 Oct;12:438-47.
79. Virtanen T, Kinnunen T, Rytönen-Nissinen M. Mammalian lipocalin allergens--insights into their enigmatic allergenicity. *Clin Exp Allergy*. 2012 Apr;42(4):494-504. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03903.x. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22093088.
80. Liu Z, Trifonova D, Tulaeva I, Riabova K, Karsonova A, Kozlov E, Elisyutina O, Khaitov M, Focke-Tejkl M, Chen TH, Karaulov A. Albumins represent highly cross-reactive animal allergens. *Frontiers in Immunology*. 2023 Oct 20;14:1241518.
81. Liccardi G, Asero R, D'Amato M, D'Amato G. Role of sensitization to mammalian serum albumin in allergic disease. *Current allergy and asthma reports*. 2011 Oct;11:421-6.

82. Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N, Majorek KA, Porebski PJ, Minor W. Serum albumins—Unusual allergens. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013 Dec 1;1830(12):5375-81.
83. Shingaki T, Hiraguchi Y, Tokuda R, Yamada S, Soo KJ, Teramen H, Kumagai Y, Kiyomasu T, Nagao M, Fujisawa T. Case report of a child who may have developed anaphylaxis after ingesting raw horse meat by cross-reactivity of horse and cat pelt. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*. 2023 Nov 1;2(4):100139.
84. Morisset M, Arumugam K, Ollert M, Hilger C. Horse-meat allergy mediated by dog-allergy: a case report and review of the literature. *Allergo Journal*. 2016 May;25(3):30-5.
85. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, Curin M, Anto J, Bousquet J, Valenta R, Wickman M. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE/MedALL study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Mar 1;137(3):813-21.
86. Pandjaitan B, Swoboda I, Brandejsky-Pichler F, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S. Escherichia coli expression and purification of recombinant dog albumin, a cross-reactive animal allergen. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 Feb 1;105(2):279-85.
87. Hilger C, van Hage M, Kuehn A. Diagnosis of allergy to mammals and fish: cross-reactive vs. specific markers. *Current allergy and asthma reports*. 2017 Sep;17:1-2.
88. <http://alergia.org.pl/wp-content/uploads/2017/08/Charakterystyka-wybranych-alergen%C3%B3w-zwierz%C4%85t.pdf> [dostęp: 12.06.2024r.]
89. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor C i wsp. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):233-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.008. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18061650.
90. Kupczyk M. Diagnostyka molekularna w kwalifikacji do immunoterapii swoistej. *Polish Journal of Allergology/Alergologia Polska*. 2019 Oct 1;6(4).
91. Goodman RE, Chapman MD, Slater JE. The allergen: sources, extracts, and molecules for diagnosis of allergic disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Sep 1;8(8):2506-14.

92. Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte M, Brusca I, Villalta D. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Jun 1;493:73-8.
93. Platteel AC, van der Pol P, Murk JL, Verbrugge-Bakker I, Hack-Steemers M, Roovers TH, Heron M. A comprehensive comparison between ISAC and ALEX2 multiplex test systems. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2022 Jun 27;60(7):1046-52.
94. Sonneveld LJ, Emons JA, Arends NJ, Landzaat LJ, Veenbergen S, Schreurs MW. ALEX versus ISAC multiplex array in analyzing food allergy in atopic children. *Clinical and Molecular Allergy*. 2022 Aug 27;20(1):10.
95. Talari K, Goyal M. Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020 Dec;50(4):398-402. doi: 10.4997/JRCPE.2020.409. PMID: 33469615.

9 ZAŁĄCZNIKI

9.1 Wykaz tabel

Tabela 1 Charakterystyka grupy w zależności od stężenia asIgE w ImmunoCAP ISAC i Allergy Explorer - ALEX.....	73
Tabela 2 Płeć w badanej populacji	76
Tabela 3 Średni wiek w grupach płci badanej populacji.....	77
Tabela 4 Płeć badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt	78
Tabela 5 Średni wiek w grupach płci uczulonych na min. jeden alergen zwierząt.....	78
Tabela 6 Grupy wiekowe badanych.....	79
Tabela 7 Częstość monosensytyzacji na poszczególne zwierzęta, rodziny białek i komponenty alergenowe	90
Tabela 8 Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych	91
Tabela 9 Średnie stężenia asIgE dla poszczególnych alergenów.....	91
Tabela 10 Poziomy asIgE z uwzględnieniem poszczególnych alergenów	93
Tabela 11 Wyniki korelacji stężeń asIgE pomiędzy poszczególnymi alergenami	95
Tabela 12 Wyniki średnie stężeń asIgE w grupach płci	100
Tabela 13 Różnice w stężeniach asIgE dla poszczególnych alergenów pomiędzy grupami płci	101
Tabela 14 Poziomy asIgE dla poszczególnych alergenów w grupach płci	102
Tabela 15 Wyniki średnie stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów w grupach wiekowych	103
Tabela 16 Korelacja grup wiekowych i wyników stężeń alergenów	106
Tabela 17 Poziomy asIgE w grupach wiekowych.....	107
Tabela 18 Korelacja wieku (wartość liniowa) i wyników stężeń asIgE	109
Tabela 19 Płeć w badanej populacji	110
Tabela 20 Średni wiek w grupach płci badanej populacji.....	111
Tabela 21 Płeć badanych uczulonych na min. jeden alergen zwierząt	112
Tabela 22 Średni wiek w grupach płci uczulonych na min. jeden alergen zwierząt.....	112
Tabela 23 Grupy wiekowe badanych.....	113

Tabela 24 Częstość monosensytyzacji na poszczególne zwierzęta, rodziny białek i komponenty alergenowe	136
Tabela 25 Monosensytyzacja wybranych molekuł alergenowych	136
Tabela 26 Średnie stężenia asIgE dla poszczególnych alergenów	138
Tabela 27 Poziomy asIgE z uwzględnieniem poszczególnych alergenów	140
Tabela 28 Wyniki korelacji stężeń asIgE pomiędzy poszczególnymi alergenami	143
Tabela 29 Wyniki istotnych korelacji alergenów – Allergy Xplorer - ALEX (stężenia asIgE) ...	145
Tabela 30 Wyniki średnie stężeń asIgE w grupach płci	148
Tabela 31 Różnice w stężeniach asIgE dla poszczególnych alergenów pomiędzy grupami płci	151
Tabela 32 Poziomy asIgE dla poszczególnych alergenów w grupach płci	152
Tabela 33 Wyniki średnie stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów w grupach wiekowych	154
Tabela 34 Korelacja grup wiekowych i wyników stężeń alergenów	158
Tabela 35 Poziomy asIgE w grupach wiekowych	159
Tabela 36 Korelacja wieku (wartość liniowa) i wyników stężeń asIgE	163

9.2 Wykaz rycin

Rycina 1 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w badanej populacji	76
Rycina 2 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt	77
Rycina 3 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w badanej populacji	79
Rycina 4 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt	80
Rycina 5 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty alergenowe w badanej populacji ..	80
Rycina 6 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty wśród osób uczulonych na min. jedno zwierzę	81
Rycina 7 Odsetek uczuleń na komponenty alergenowe poszczególnych zwierząt	81
Rycina 8 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na psa	82
Rycina 9 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na psa ..	82
Rycina 10 Odsetek komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na psa	83

Rycina 11 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na kota	83
Rycina 12 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na kota	84
Rycina 13 Odsetek komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na kota	85
Rycina 14 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na konia	85
Rycina 15 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na konia	86
Rycina 16 Odsetek komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na konia.....	86
Rycina 17 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na mysz.....	87
Rycina 18 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na mysz	87
Rycina 19 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na krowę.....	88
Rycina 20 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na krowę	88
Rycina 21 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach lipokalin	89
Rycina 22 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach albumin surowicy	89
Rycina 23 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych.....	92
Rycina 24 Macierzowy wykres rozrzutu zmiennych (stężenia asIgE)	96
Rycina 25 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Fel d 1.....	97
Rycina 26 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Can f 1	98
Rycina 27 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Can f 2	98
Rycina 28 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Equ c 1.....	99
Rycina 29 Wykres rozrzutu stężeń asIgE dla poszczególnych alergenów względem alergenu Can f 3	99
Rycina 30 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE w grupach płci.....	101
Rycina 31 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE dla alergenów: Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Equ c 1 oraz Fel d 1 w grupach wiekowych	105

Rycina 32 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE dla alergenów: Fel d 4, Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2 w grupach wiekowych	105
Rycina 33 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE (Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Equ c 1 oraz Fel d 1) względem wieku (wartość liniowa)	108
Rycina 34 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE (Fel d 4, Mus m 1, Bos d 6, Can f 3, Equ c 3 oraz Fel d 2) względem wieku (wartość liniowa)	109
Rycina 35 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w badanej populacji	110
Rycina 36 Odsetek testów wykonanych w poszczególnych latach w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt	111
Rycina 37 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w badanej populacji	113
Rycina 38 Odsetek uczuleń na poszczególne zwierzęta w grupie uczulonych na min. jeden alergen zwierząt	114
Rycina 39 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty alergenowe w badanej populacji	115
Rycina 40 Odsetek uczuleń na poszczególne komponenty wśród osób uczulonych na min. jedno zwierzę	116
Rycina 41 Odsetek uczuleń na komponenty alergenowe poszczególnych zwierząt	118
Rycina 42 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na psa	119
Rycina 43 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na psa	119
Rycina 44 Odsetek ekstraktu oraz komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na psa	120
Rycina 45 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na kawię domową ..	120
Rycina 46 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na kawię domową	121
Rycina 47 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na kota	122
Rycina 48 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na kota	122
Rycina 49 Odsetek ekstraktu oraz komponent alergenowych u osób uczulonych wyłącznie na kota	123
Rycina 50 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na mysz	123

Rycina 51 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na mysz	124
Rycina 52 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na królika	124
Rycina 53 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na królika.....	125
Rycina 54 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na szczura	126
Rycina 55 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na szczura.....	126
Rycina 56 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na krowę.....	127
Rycina 57 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na krowę	128
Rycina 58 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na kozę	128
Rycina 59 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na kozę	129
Rycina 60 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na konia	130
Rycina 61 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na konia	130
Rycina 62 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na świnię.....	131
Rycina 63 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na świnię	131
Rycina 64 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na chomicznika dżungarskiego	132
Rycina 65 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na chomicznika dżungarskiego	133
Rycina 66 Odsetek uczuleń na inne zwierzęta wśród osób uczulonych na owcę	134
Rycina 67 Odsetek uczuleń na komponenty innych zwierząt wśród osób uczulonych na owcę	134
Rycina 68 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach lipokalin	135
Rycina 69 Odsetek występowania asIgE w poszczególnych parach albumin surowicy	135
Rycina 70 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE dla poszczególnych komponent alergenowych.....	139

Rycina 71 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 1	146
Rycina 72 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 2	147
Rycina 73 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 6	147
Rycina 74 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE dla wybranych alergenów względem alergenu Can f 4	148
Rycina 75 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE w grupach płci	150
Rycina 76 Rozkład wyników średnich stężeń asIgE w grupach wiekowych	157
Rycina 77 Wykres rozrzutu wyników stężeń asIgE względem wieku (wartość liniowa)	162
Rycina 78 Różne poziomy definicji monosensytyzacji	202

9.3 Zgoda Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63

KB 297/2023

Bydgoszcz, 11.07.2023 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152, wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26.01.2023r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz. U. 2023 poz. 218) oraz Zarządzenia nr 108 Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 31 maja 2023r. w sprawie powołania komisji bioetycznej oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP.

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

na posiedzeniu w dniu **11.07.2023 r.** przeanalizowała wniosek, który złożyła kierownik badania:

dr hab. n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska
Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy

z zespołem w składzie:

lek. Tomasz Rosada, dr hab. n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska, dr Kinga Lis, prof.
dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi

w sprawie badania:

„Analiza uczuleń na komponenty alergenowe wybranych zwierząt futerkowych na podstawie wyników testów molekularnych ImmunoCAP ISAC oraz ALEX.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2012 r. do 30.06.2023 r.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (11.07.2023 r.) do końca 2023 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii

Prof. dr hab. med. Mariusz Dubiel

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

dr hab. n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska
Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy

9.4 Oświadczenia autorów publikacji

*Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu*

Toruń, dnia 30.08.2024r.

lek. Tomasz Rosada

Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 1. Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4)* mój udział polegał na: konceptualizacji tematu, wyszukaniu literatury, krytycznej ocenie dostępnych publikacji, przygotowaniu wstępnej wersji artykułu, stworzeniu tabel i rycin, stworzeniu i redakcji bibliografii, napisaniu gotowej publikacji, wprowadzeniu poprawek sugerowanych przez osobę nadzorującą, rewizji przedpublikacyjnej, pozostawianiu w kontakcie z redakcją oraz byciu autorem do korespondencji.

Tomasz Rosada

*Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu*

Toruń, dnia 30.08.2024r.

mgr Marcelina Bartuzi-Lepczyńska
Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N.
Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 1. Alergia Astma Immunologia.
2023 Dec 1;28(4)* mój udział polegał na redagowaniu przygotowanego manuskryptu.

Marcelina Bartuzi-Lepczyńska

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

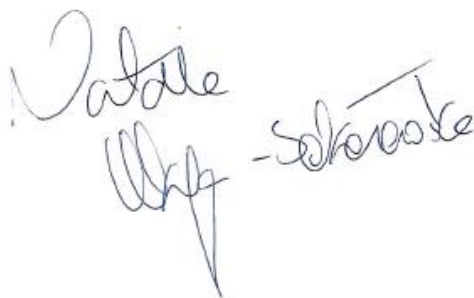
Toruń, dnia 30.08.2024r.

dr hab. n. med. Natalia Ukleja – Sokołowska, prof. UMK
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 1. Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4)* mój udział polegał na: nadzorze merytorycznym, korekcie oraz akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu.

Handwritten signature in blue ink, reading "Natalia Ukleja-Sokołowska".

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 30.08.2024r.

lek. Tomasz Rosada

Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 2. Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4)* mój udział polegał na: konceptualizacji tematu, wyszukaniu literatury, krytycznej ocenie dostępnych publikacji, przygotowaniu wstępnej wersji artykułu, stworzeniu tabel i rycin, stworzeniu i redakcji bibliografii, napisaniu gotowej publikacji, wprowadzeniu poprawek sugerowanych przez osobę nadzorującą, rewizji przedpublikacyjnej, pozostawianiu w kontakcie z redakcją oraz byciu autorem do korespondencji.

Tomasz Rosada

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 30.08.2024r.

mgr Marcelina Bartuzi-Lepczyńska
Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 2. Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4)* mój udział polegał na redagowaniu przygotowanego manuskryptu.

Marcelina Bartuzi-Lepczyńska

Toruń, dnia 30.08.2024r.

dr hab. n. med. Natalia Ukleja – Sokołowska, prof. UMK
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Alergeny zwierząt futerkowych. Stan wiedzy na rok 2023-część 2. Alergia Astma Immunologia. 2023 Dec 1;28(4)* mój udział polegał na: nadzorze merytorycznym, korekcie oraz akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu.

Handwritten signature of Natalia Ukleja-Sokołowska in blue ink.

Toruń, dnia 30.08.2024r.

lek. Tomasz Rosada
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Lis K, Bartuzi Z, Grześk-Kaczyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. Journal of Clinical Medicine. 2024 May 30;13(11):3239* mój udział polegał na: konceptualizacji tematu, wyszukaniu literatury, krytycznej ocenie dostępnych publikacji, przygotowaniu wstępnej wersji artykułu, stworzeniu tabel i rycin, stworzeniu i redakcji bibliografii, napisaniu gotowej publikacji, wprowadzeniu poprawek sugerowanych przez osobę nadzorującą, rewizji przedpublikacyjnej, pozostawaniu w kontakcie z redakcją oraz byciu autorem do korespondencji.

Tomasz Rosada

Toruń, dnia 30.08.2024r.

dr n. med. Kinga Lis
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Lis K, Bartuzi Z, Grzešek-Kaczyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. Journal of Clinical Medicine. 2024 May 30;13(11):3239* mój udział polegał na przygotowaniu tabel i rycin oraz nadzorze merytorycznym nad poruszonymi tematami z zakresu diagnostyki immunologicznej.



Toruń, dnia 30.08.2024r.

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Lis K, Bartuzi Z, Grześk-Kaczyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. Journal of Clinical Medicine. 2024 May 30;13(11):3239* mój udział polegał na nadzorze merytorycznym prezentowanych treści.

Kierownik
Katedry i Kliniki Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
prof. dr hab. Zbigniew Bartuzi

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 30.08.2024r.

lek. Magdalena Grześk-Kaczyńska

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Lis K, Bartuzi Z, Grześk-Kaczyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. Journal of Clinical Medicine. 2024 May 30;13(11):3239* mój udział polegał na redakcji przygotowanego manuskryptu.



Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 30.08.2024r.

dr hab. n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska, prof. UMK
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Lis K, Bartuzi Z, Grześk-Kaczyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of Allergy to Furry Animals—Possibilities in 2024. Journal of Clinical Medicine. 2024 May 30;13(11):3239* mój udział polegał na nadzorze merytorycznym, korekcie oraz akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu.



Toruń, dnia 30.08.2024r.

Ilek. Tomasz Rosada
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi Z, Grześk-Kaczyńska M, Rydzyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Treatment of Allergies to Fur Animals. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jun 29;25(13):7218* mój udział polegał na: konceptualizacji tematu, wyszukaniu literatury, krytycznej ocenie dostępnych publikacji, przygotowaniu wstępnej wersji artykułu, stworzeniu tabel i rycin, stworzeniu i redakcji bibliografii, napisaniu gotowej publikacji, wprowadzeniu poprawek sugerowanych przez osobę nadzorującą, rewizji przedpublikacyjnej oraz pozostawaniu w kontakcie z redakcją.

Tomasz Rosada

Toruń, dnia 30.08.2024r.

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi Z, Grześk-Kaczyńska M, Rydzyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Treatment of Allergies to Fur Animals. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jun 29;25(13):7218* mój udział polegał na nadzorze merytorycznym prezentowanych treści.

Kierownik
Katedry i Kliniki Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

prof. dr hab. Zbigniew Bartuzi

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 30.08.2024r.

lek. Magdalena Grzešk-Kaczyńska

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi Z, Grzešk-Kaczyńska M, Rydzyńska M, Ukleja-Sokołowska N. Treatment of Allergies to Fur Animals. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jun 29;25(13):7218* mój udział polegał na redakcji przygotowanego manuskryptu.

Grzešk-Kaczyńska

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 30.08.2024r.

lek. Magdalena Rydzińska

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi Z, Grzešek-Kaczyńska M, Rydzińska M, Ukleja-Sokołowska N. Treatment of Allergies to Fur Animals. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jun 29;25(13):7218* mój udział polegał na redakcji przygotowanego manuskryptu.

Magdalena Rydzińska

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora
na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 30.08.2024r.

dr hab. n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska, prof. UMK
Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy: *Rosada T, Bartuzi Z, Grześk-Kaczyńska M, Rydzińska M, Ukleja-Sokołowska N. Treatment of Allergies to Fur Animals. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jun 29;25(13):7218.* mój udział polegał na nadzorze merytorycznym, korekcie oraz akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu.

