



УДК 616-056.3:616-022.854.2:615.375

DOI: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184624

Волосовець О.П.<sup>1</sup> , Кривопустов С.П.<sup>1</sup> , Мозирська О.В.<sup>1</sup>, Кривопустова М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Дитяча клінічна лікарня Печерського району № 7, м. Київ, Україна

## Білок профілін як клінічно значимий паналерген у розвитку синдрому пилкової та харчової алергії

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(7):434-443. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184624

**Резюме.** Профілін відіграє важливу роль як сенсibilізатор і фактор, що являє труднощі як у діагностиці, так і в лікуванні пацієнтів із пилковою і рослинною харчовою алергією. У контрольованих дослідженнях профілін довів свою здатність викликати різні симптоми захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. До кінця не вивчено клінічне значення профілінів у розвитку респіраторних захворювань в реальних умовах впливу, і якою мірою це сприяє появі симптомів. Великі епідеміологічні дослідження показали, що профілін є маркером тяжкості захворювання і полісенсibilізації при алергії на трави, а сенсibilізація до rPhl p 12 статистично пов'язана з більшою тривалістю захворювання й оральним алергічним синдромом до рослинної їжі. Роль профіліну в розвитку орального алергічного синдрому на рослинні продукти харчування була визнана у пацієнтів з алергією на пилок. Крім того, профілін може викликати системні реакції на рослинну їжу в окремих групах населення, які зазвичай стикаються із сезонами з високим рівнем пилку трави. Незважаючи на те, що профілін вважається другорядним алергеном, він є основним алергеном деяких рослинних продуктів, наприклад дині (Сис т 2), апельсина і сої. Алергія на диню, кавун, цитрусові, помідори і банани, як повідомляється, є клінічним маркером гіперчутливості до профіліну. Його значення в осіб з алергією на латекс залишається низьким або він взагалі не має значення згідно з деякими публікаціями. Всупереч вищезгаданій актуальності не існує надійного терапевтичного підходу до лікування алергії на білок профілін. До того ж у пацієнтів із сенсibilізацією до профіліну алерген-специфічна імунотерапія не рекомендована через недостатню кількість міnorних компонентів у препаратах для даного виду терапії, а харчова імунотерапія недостатньо вивчена. Отже, профілактичні стратегії, а саме елімінаційні заходи і симптоматична терапія, можуть бути оптимальним варіантом лікування пацієнтів, чутливих до профіліну.

**Ключові слова:** профілін; пилкова алергія; харчова алергія; діти; огляд

### Вступ

Профілін описаний як паналерген, тому що розпізнається сироватковим IgE у понад 20 % пацієнтів з алергією на пилок. Профілін був уперше ідентифікований як алерген пилку берези, і відтоді продемонстрована його наявність як багатогенної сім'ї паналергену в багатьох рослинах. Були визначені профіліни з пилку дерев, трави і бур'янів, багатьох фруктів, овочів і латексу [1]. Зв'язок між респіраторною і харчовою алергією давно встановлений [2]. Складні харчові алергічні синдроми з алергією на свіжі фрукти/овочі та сенсibilізацією до пилку часто зустрічаються серед алергічних станів, іноді поширюючись на низку ботанічно не спо-

віднених видів рослин. Зазвичай пацієнти відчувають свербіж і набряк слизової рота і глотки, цей синдром широко відомий як синдром пилкової і харчової алергії, або оральний алергічний синдром (ОАС), що зустрічається у 2–4 % європейського населення. ОАС викликаний сенсibilізацією до перехресно-реактивних детермінант, що розділяються різними видами пилку і фруктами/овочами. Добре відомими прикладами такої перехресної алергії є пилок берези (яблуко, фундук, морква, картопля, селера, ківі тощо), пилок полину (селера, морква, спеції), пилок трави (диня, помідор, арахіс, кавун, апельсин) і пилок амброзії (диня, кавун, банан, кабачок, огірок). Приблизно 35 % пацієнтів із

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кривопустов Сергій Петрович, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: [sergii.kryvopustov@gmail.com](mailto:sergii.kryvopustov@gmail.com)

For correspondence: Sergii Kryvopustov, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: [sergii.kryvopustov@gmail.com](mailto:sergii.kryvopustov@gmail.com)

Full list of author information is available at the end of the article.

такими типами полінозу виявляють гіперчутливість до пов'язаних з алергенами фруктів і овочів [3].

**Мета:** пошук наявних літературних відомостей про білок профілін як клінічно значимий паналерген у розвитку синдрому пилкової та харчової алергії.

Профіліни — це актин-мономер-зв'язуючі білки масою 12–16 кДа, що експресуються у специфічних вірусах і в усіх клітинах, за винятком деяких протистів. Профіліни сприяють полімеризації актинових філаментів і мономерів і, отже, беруть участь в утворенні цитоскелета і в русі [4]. Їх роль у таких важливих процесах пояснюється повсюдною експресією і високим рівнем збереження [5]. Ідентифікація 50 додаткових профілінових лігандів передбачає важливу роль у багатьох більш складних молекулярних процесах, а також у передачі сигналу. Перший описаний алергенний профілін *Bet v 2* з пилку берези був ідентифікований 1991 року [6], і відтоді численні алергенні профіліни ідентифіковані в пилку, рослинній їжі та латексі, що вказує на високий ступінь перехресної реактивності через їх загальні епітопи.

Залишається необхідність оцінити роль профіліну у виникненні алергічних симптомів, що ставить важливі питання в діагностиці алергії внаслідок перехресної реактивності. Перехресна реактивність IgE серед профілінів пов'язана із множинною сенсibilізацією до пилку й різними пилково-харчовими синдромами. При респіраторній алергії сенсibilізація до пилку, впливу якої пацієнт практично не піддавався, була ідентифікована як прояв сенсibilізації до профіліну. Як харчовий алерген профілін зазвичай викликає легкі реакції, такі як синдром оральної алергії. Він втрачає свої алергенні властивості при обробці й особливо важливий при алергії на деякі фрукти, такі як диня, кавун, банан, помідор, цитрусові та хурма. Очищені природні та рекомбінантні профіліни для тестів на алергію *in vitro* та *in vivo* допомагають у діагностичних дослідженнях [7].

Деякі послідовні та конформаційні В-клітинні епітопи профіліну були описані з використанням різних підходів. Виявлено, що актин-зв'язуючий сайт і сусідню рослинно-специфічна кишеня містять імуногенну ділянку, відповідальну за перехресну реактивність у профіліні арабідопсису [8]. Дві ділянки, що перекриваються з актин-зв'язуючим сайтом, були ідентифіковані як основні перехресно-реактивні епітопи, а третій сайт, що складається із залишків 30–50, був визнаний імовірною причиною великої перехресної реактивності у профіліну берези [9]. Кілька епітопів, які фактично покривають більшу частину поверхні, були ідентифіковані в модельних структурах декількох профілінів. Radauer і співавт. [10] виділили 3 основні кандидати: епітоп 1, SWQTYVDDHQYQGL; епітоп 7, PGAMVIQGEPPARGKPNЕ; епітоп 8, MKDEPGHVIQGEPPARKE. Leitner і співавт. [11] виявили, що кільцевий пептид CAISGGYPVC інгібує зв'язування IgE з пилком полину, пилком берези і профіліном бульби селери, і припустили, що цей епітоп може бути важливим епітопом у профілінах рослин. У разі *Cuc m 2* — алергену дині як основного епітопу була описана послідовність S2W3A5Y6D9H10T11P112G113Q114

N116M117R121L122 [12]. Ця IgE-зв'язуюча ділянка була залучена в перехресну реактивність із більшістю рослинних профілінів (наприклад, Phl p 12 і Bet v 2) завдяки високій ідентичності. Ідентифікація цієї послідовності дозволяє використовувати її як діагностичний маркер перехресної реактивності, опосередкованої сімейством профілінів, а також для майбутніх стратегій імунотерапії.

## Діагностика сенсibilізації до пилку рослин

Щоб встановити поширеність сенсibilізації до профіліну, вкрай важливо з'ясувати, обрана дана популяція в першу чергу через алергію на пилок або через харчову алергію на рослини. Коефіцієнти сенсibilізації до профіліну по всій Європі можуть широко варіюватися серед пацієнтів з алергією на пилок, особливо первинних сенсibilізаторів: від 5 % у шведській когорті алергіків на пилок берези [13] до 51 % в іспанській популяції, чутливої до проліску однорічного [14]. Ця географічна мінливість і градієнт між північчю і півднем обумовлені переважанням різного пилку в Європі, що підтверджується в інших місцях. Передбачається, що сенсibilізації до профіліну завжди передують сенсibilізація до основного алергену, хоча в перехресних дослідженнях не вдалося ідентифікувати первинний сенсibilізатор у пацієнтів, чутливих до паналергену, оскільки переважна більшість сенсibilізована до двох або більше джерел пилку [15]. Пилок трави, як повідомляється, є одним із найбільш міцно пов'язаних сенсibilізаторів профіліну [16].

Barber і співавт. [17] використовували панель з 13 очищених алергенів для дослідження 891 пацієнта з алергією на пилок із Південної Іспанії, серед яких 15 % були сенсibilізовані до яблучного профіліну (rMal d 4). Викликало інтерес те, що географічна мінливість спостерігалась залежно від сезонного навантаження пилом трав, виявляючи райони, в яких 50 % населення були сенсibilізовані до профіліну. Логістичний багатовимірний аналіз показав, що чутливість до профіліну була пов'язана з основними алергенами трави Phl p 1 (відношення шансів (ВШ) 3,16; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,71–5,83) і Phl p 5 (ВШ 6,19; 95% ДІ 3,86–9,91). У дослідженні з аналогічним дизайном у 1329 пацієнтів із Північної Іспанії [18] виявлено, що 18,8 % населення були чутливі до профіліну, і ця чутливість знову була значно пов'язана з Phl p 5. Як наслідок, профілін, можливо, відіграє важливу роль в областях, де переважає алергія на трави. Ці області можуть бути ідентифіковані за допомогою епідеміологічних досліджень, що відображають сенсibilізуючі кластери по регіонах, таких як дослідження Barber et al. [19] в Іспанії.

Роль пилку дерев, відмінного від пилку трави, в сенсibilізації до профіліну можна зрозуміти за допомогою моделі алергії на пилок оливок, оскільки цей пилок досягає максимально відомих рівнів впливом в деяких районах Андалусії. У разі оливкового профіліну (Ole e 2) результати за поширеністю і впливом сенсibilізації суперечливі. Ole e 2 зазвичай вважається другорядним алергеном [20], і не було виявлено, що

він пов'язаний з Ole e 1 в одному з вищезазначених досліджень [17]. До того ж ця відсутність асоціації була предметом коментарів інших авторів [21]. Проте в дослідженні Quiralte і співавт. [22] 54 % із 146 пацієнтів з алергією на оливкову олію продемонстрували підвищену чутливість до Ole e 2. Автори припускають, що з урахуванням надзвичайно високого навантаження на пилок оливкового дерева в досліджуваному районі (Хаен, Іспанія; в середньому від 500 до 1000 гранул/м<sup>3</sup> (при піках в 10 000 гранул/м<sup>3</sup>)) пацієнти могли стати чутливими до більшої кількості оливкових алергенів, ніж в інших місцях, що підкреслює значимість цієї області в моделях молекулярного розпізнавання пацієнтів. Одним із потенціальних недоліків цього дослідження є відсутність інформації про підвищення чутливості пацієнтів до інших джерел пилку. Це тяжке пилкове навантаження було також використане для пояснення відповідної сенсibilізації до інших незначних алергенів оливи, особливо до Ole e 7, що, як було встановлено, пов'язане зі збільшенням поширеності астми і тяжкості алергічного захворювання [17]. З іншого боку, якщо пацієнтів відбирають на підставі пилково-харчової алергії як основного критерію, географічний розподіл сенсibilізації до профіліну показує подібний градієнт «північ — південь».

У дослідженні, проведеному Fernández-Rivas і співавт. [23], компонентний діагноз (component-resolved diagnosis, CRD) використовувався для оцінки залежних від області моделей розпізнавання для Mal d 1 (основний яблучний алерген, гомолог Bet v 1), Mal d 2 (тауматин-подібний протеїн), Mal d 3 (білок — переносник ліпідів (Lipid Transfer Protein, LTP)) і Mal d 4 (профілін) у групі 389 пацієнтів з алергією на яблука з 4 європейських країн (Австрія, Італія, Нідерланди та Іспанія). Їх результати показали, що алергія на яблука у людей з Нідерландів, Австрії та Італії була пов'язана з Mal d 1 і легшими симптомами, тоді як в Іспанії алергія на яблука була пов'язана з Mal d 3 і тяжкими проявами. Рівні сенсibilізації до профіліну і sIgE були вище в Іспанії і Італії (близько 40 і 30 % пацієнтів відповідно), ніж у Нідерландах або Австрії, де він був виявлений не більше ніж у 15 % населення. Це дослідження є додатковим доказом більш високої поширеності сенсibilізації до профіліну в південних країнах, ніж у північних, і ця тенденція також підтверджується Andersen і співавт. [24] в їх огляді паналергенів, пов'язаних з алергією на плоди розоцвітих. Після включення 38 європейських досліджень з визначенням кількох ізольованих алергенів автори стверджують, що в районах Західного Середземномор'я сенсibilізація до PR-10 практично відсутня, причому LTP є основною причиною алергії на плоди розоцвітих, за якими слідує профілін, який також пов'язаний із плодами розоцвітих. На протилегу цьому в Північній і Центральній Європі алергія на плоди розоцвітих в основному обумовлена алергією на фрукти класу 2 і перехресною реактивністю до PR-10 (гомологи Bet v 1) з більш низьким розпізнаванням профіліну.

Алергію на профілін можна діагностувати або *in vitro*, або в країнах, де є очищений екстракт профі-

ліну, — *in vivo*. Діагностика *in vivo* з очищеним профіліном пальми pPho d 2 у концентрації 50 мкг/мл довела високу діагностичну ефективність [15]. Для діагностики профіліну *in vitro* досить одного профіліну (Bet v 2 або Phl p 12). Мінливість у розпізнаванні профіліну при діагностиці *in vitro* більше пов'язана зі специфічним відбором ізоформ і укладанням білка, ніж з реальними відмінностями в розпізнаванні між різними джерелами алергену. В останньому узгодженому документі розглядається використання молекулярної діагностики при алергії в повсякденній практиці, включаючи главу про профілін і його характеристики [25].

Профілін був прийнятий як мінорний аероалерген у більшості джерел пилку [26], з невеликим або відсутнім клінічним впливом і поширеністю здебільшого нижче 50 %. Є деякі винятки, такі як Che a 2 — профілін *Chenopodium album*, що був визнаний причинним алергеном у 55 % (n = 104) іспанської популяції з алергією на *Chenopodium* [27]. Проте його клінічне значення не було повністю враховано, оскільки та ж сама група була також сенсibilізована до Che a 3 (46 %) з вибірки 12 пацієнтів. Його роль як основного алергену в пилку була пізніше підтверджена у популяції 32 пацієнтів з алергією на *Chenopodium* в Ірані, де 81 % показали IgE до rChe a 2 [28]. Іншим прикладом профіліну як основного алергену є Phd 2, що викликало 56 і 64 % позитивних результатів шкірних тестів (Skin Prick Test, SPT) і результатів ELISA відповідно в популяції 25 пацієнтів з алергією на фінікову пальму [29]. Як і в популяції *Chenopodium*, згаданій вище, результати вестерн-блот показали кілька інших смуг на додаток до смуги 14,4 кДа (імовірно, профілін), що ставить під загрозу реальний клінічний вплив профіліну. Тільки в одній класичній доповіді розглядається вплив сенсibilізації до профіліну з використанням очищеного екстракту rBet v 2 для інтраназального введення [30]. У популяції 24 пацієнтів з алергією на пилок дерев та/або трави 10 осіб продемонстрували sIgE на rBet v 2, а 8 виявили симптоми при специфічному назальному провокаційному тесті з rBet v 2. Незважаючи на це, загальноприйнято, що профілін не є респіраторним алергеном.

## Діагностика харчової алергії на рослинні продукти

Алергія на рослинні харчові продукти, що містять профілін, обумовлена первинною сенсibilізацією до профіліну при вдиханні пилку і подальшим розвитком так званого пилково-харчового синдрому (Pollen-Food Allergy Syndrome, PFS), який заснований на харчовій алергії I типу. Більшість синдромів включають пилок бур'янів (наприклад, амброзія, лобода, полин) і пилок трави і берези. Найбільш частим сценарієм є розпізнавання профіліну з незначною або нульовою клінічною значимістю. З огляду на його лабільність при впливі на нього пепсин і термочутливість профілін викликає синдром оральної алергії, де симптоми включають свербіж губ, язика, рота і горла, самообмежуються як за часом, так і за тривалістю і з'являються відразу після прийому сирової рослинної їжі. Однак є два повідомлення про системні реакції на плоди лічі [31] і цукіні



[32], при цьому профілін є передбачуваним алергеном, який є винятком з цього правила. Незважаючи на те, що профілін вважається другорядним алергеном, однак він — основний алерген деяких рослинних продуктів, наприклад дині (Cuc m 2) [33], апельсина [34] і сої (Gly m 3) [35]. Алергія на диню, кавун, цитрусові, помідори і банани, як повідомляється, є клінічним маркером гіперчутливості до профіліну в популяції пацієнтів із синдромом оральної алергії після вживання овочів.

## Профілін та алергія до латексу

Щоб оцінити роль білка Hev b 8 в алергії на латекс і пов'язаних із нею синдромів, украй важливо з'ясувати, чи став пацієнт сенсibilізований до латексу в першу чергу або чи була первинна сенсibilізація викликана іншими джерелами (пилком або рослинна їжа). Водночас корисно мати на увазі, що Hev b 8 присутній у дуже невеликих кількостях або навіть відсутній у рукавичках з натурального латексу. В першу чергу в осіб із підвищеною чутливістю до латексу розпізнавання Hev b 8 досягало 40 %, коли очищена рекомбінантна форма гHev b 8 використовувалася в обраній групі пацієнтів з *spina bifida* й алергією на латекс [36]. У дослідженні [37] 82 пацієнтів з професійною астмою, викликану натуральним каучуком, sIgE до Hev b 8 був виявлений тільки в 4 пацієнтів (4,8 %). Незважаючи на те, що профілін був єдиним передбачуваним алергеном у 2 із цих пацієнтів, автори все ще не вважають його клінічно значущим. Присутність sIgE до Hev b 8 зазвичай є маркером нерелевантної сенсibilізації. Використовуючи 9-латексну платформу для алергенів, Schuller і співавт. [8] виявили моносенсibilізацію до латексного профіліну у 2 із 14 пацієнтів з алергією на латекс (14,2 %) і у 19 з 28 чутливих до латексу пацієнтів (67,8 %). У цілому вважається, що Hev b 8 не чинить клінічного впливу на алергію на латекс, і, згідно з рекомендаціями [38], пацієнти, чутливі до цього алергену, не потребують уникнення латексу під час хірургічних процедур. Близько 30–50 % пацієнтів з алергією на латекс мають IgE-опосередковані симптоми алергії на рослинні продукти, найчастіше на авокадо, банан, ківі, папайю. Ці симптоми були вперше описані як синдром латекс-плода Blanco і співавт. [39]. Хітинази латексу класу I (Hev b 6) і пататиноподібні білки (Hev b 7) мають безпосереднє значення, і, незважаючи на те, що потенційно можуть бути залучені й інші алергени, роль латексного профіліну викликає сумніви [40]. Зазвичай сенсibilізація до Hev b 8, виявлена у пацієнтів з алергією на пилки і/або фрукти, не базується на первинній сенсibilізації до латексу, але, ймовірніше, є перехресно-реактивним явищем через високу подібність його послідовності до профілінів з інших джерел у діапазоні від 89,3 до 93,9 % з Hel a 2 (профілін соняшника) і Ole e 2 (оливковий профілін) або від 88,6 до 95,5 % з Ara h 5 (арахісовий профілін) і Pru s 4 (грушевий профілін) відповідно [41]. Garnier і співавт. [42] повідомили про 130 пацієнтів із позитивним рівнем sIgE на латекс натурального каучуку, 97 з яких мали алергію на латекс. Серед 33 пацієнтів без алергії на латекс 30 мали харчову алергію, алергію на пилки або обидві та 26 були моносенсibilізовані до

гHev b 8. На противагу цьому в підгрупі з 46 пацієнтів з алергією на латекс без алергії на пилки тільки в одного був виявлений sIgE до гHev b 8, хоча у нього була харчова алергія. Ці дані підтверджують відсутність впливу позитивності гHev b 8 на алергію на латекс у пацієнтів з алергією на фрукти/пилки.

## Профілін — маркер полісенсibilізації

Раніше було показано, що профілін є поширеним паналергеном, який, певно, не здатний викликати помітні харчові алергічні реакції і не викликає респіраторних симптомів або алергію на латекс. Однак останніми роками низка публікацій викликала серйозні сумніви щодо деяких із цих концепцій, що призвело до переосмислення, що профілін є алергеном, який більше не слід ігнорувати.

Великі епідеміологічні дослідження, в яких аналізується молекулярна впізнаваність пилку в різних районах Іспанії, показали, що профілін є маркером тяжкості захворювання і полісенсibilізації при алергії на трави [17, 18, 29]. У вищезгаданій популяції із 146 пацієнтів з алергією на оливкову олію сенсibilізація до Ole e 2 була статистично пов'язана з астмою (ВШ 2,2; 95% ДІ 0,9–5,1;  $p = 0,04$ ), хоча довірчий інтервал включає нульовий ефект [22]. Аналогічно, в групі з 1271 дитини з алергією на пилки, серед яких 296 (23 %) були сенсibilізовані до профіліну, сенсibilізація до gPhl p 12 була статистично пов'язана з більшою тривалістю захворювання й оральним алергічним синдромом до рослинної їжі, але не з більш тяжким захворюванням [21]. З огляду на схему поперечного зрізу попередніх досліджень більш переконливі докази того, що профілін є маркером довготривалого алергічного захворювання, можуть бути надані тільки в результаті поздовжніх досліджень, таких як дослідження Hatzler та співавт. [43], де спостерігалася група з 820 дітей віком від 0 до 13 років. Автори регулярно проводили забір проб сироватки та клінічну оцінку всіх пацієнтів і виявили, що у 177 пацієнтів, у яких в кінцевому підсумку розвинувся сезонний алергічний риніт на траву, сенсibilізація до профіліну незмінно з'являлася на останніх стадіях розвитку хвороби і ніколи не була раннім маркером, що підтримує його роль як показника довгострокового захворювання. Використовуючи протилежний підхід, тобто від клінічного прояву до молекулярного розпізнавання, в підгрупі дітей [21] вивчався молекулярний профіль у відповідності із заздалегідь визначеним клінічним профілем. Автори відібрали 300 дітей з пилковою алергією, які повідомили про ОАС протягом 5 хвилин після прийому їжі, пов'язаної з пилком, і їм було встановлено діагноз синдрому «пилки — їжа» [44]. Антитіла IgE до PR-10 (гBet v 1), LTP (гPru p 3) і профіліну тимофіївки (гPhl p 12) були визначені для класифікації пацієнтів. Кластерний аналіз виявив 2 профілін-пов'язаних клінічних ендотипи. В одну групу увійшли 63 профілін-моносенсibilізовані дитини, у яких основними відмінними характеристиками були: підвищена чутливість до пилку трави, оливкового дерева і подорожньої рослинності; ОАС, викликані персиком, ківі, бананом і фруктами з сімейства гарбузових; висока частота аст-

ми. Друга група, що викликала більший інтерес, включала 85 дітей, у яких було виявлено понад 1 паналерген (38 % сенсibilізовані до профіліну). У цих пацієнтів розпізнавалась сенсibilізація до пилку берези і трави, вони відчували симптоми при прийомі всієї вивченої рослинної їжі і мали кілька супутніх захворювань, таких як астма, кропив'янка/ангіоневротичний набряк і atopічний дерматит. Це дослідження надає переконливі докази того, що сенсibilізація до профіліну сама по собі пов'язана з більш вираженою присутністю астми і, в поєднанні з іншими паналергенами, з більш тяжким алергічним захворюванням.

Зв'язок профіліну з респіраторною алергією традиційно вважається слабким, і недавні клінічні дослідження підтверджують це [45]. Проте останніми роками окремі випадки свідчать, що профілін може бути алергеном-винуватцем у пацієнтів із полінозом. Favr і співавт. [46] повідомляють про випадок алергії на пилки трави у пацієнта, в якого згодом з'явилися симптоми на пилки берези з негативним значенням sIgE до rBet v 1, rBet v 4 і rBet v 6, але з позитивним значенням sIgE до rBet v 2. Пацієнти також мали позитивну назальну провокаційну пробу при використанні nBet v 2, це дозволяє припустити, що симптоми пилку берези були викликані сенсibilізацією тільки до Bet v 2. Asero і співавт. [47] описують випадок із 32-річною жінкою з алергічним ринокон'юнктивітом і позитивними результатами SPT для всіх екстрактів цільного пилку і профіліну (nPho 2, очищений профілін пилку натуральної фінікової пальми). Дивно, що при тестуванні як ImmunoCAP, так і ISAC всі основні алергени пилку були розпізнані слабо або взагалі не розпізнавалися, хоча була виявлена сильна позитивна реакція на профілін (rPhl p 12: 12,6 kU/l), внаслідок чого автори дійшли висновку, що профілін був найімовірнішим винуватцем респіраторних симптомів у пацієнта.

Докази, наведені в цих рідкісних випадках, підкріплюються декількома дуже добре розробленими дослідженнями з провокаційними тестами *in vivo* і *ex vivo*. Núñez та співавт. [48] продемонстрували, що профілін може викликати очні симптоми з nPho d 2 у 2 групах пацієнтів із пилковою алергією: в одну групу увійшли пацієнти, чутливі до профіліну (n = 17), а друга група була контрольною і включала осіб, не сенсibilізованих до профіліну (n = 14). Жоден контрольний пацієнт не відреагував, водночас як 65 % (11/17) з профілін-сенсibilізованих пацієнтів мали позитивну відповідь. Були використані два розведення (50 і 5 мкг/мл), і в більшості випадків, щоб викликати реакції у пацієнтів, була потрібна більш висока доза для отримання позитивних результатів тесту (8/11). Ruiz і співавт. [49] показали, як профілін (nPho d 2) викликав симптоми з боку носа і бронхів відповідно у 43 і 77 % профілін-сенсibilізованої когорти (n = 23). У 5 контрольних пацієнтів, які не мали сенсibilізації до профіліну, симптомів не було, отже, є докази того, що профілін може викликати респіраторні симптоми у сенсibilізованих пацієнтів.

У недавній публікації [50] продемонстровано, як стимуляція Bet v 2 і Phl p 12 індукувала дозозалежну активацію базофілів у 40 пацієнтів із сенсibilізацією

до Bet v 2 алергічною реакцією. Наведені вище дані підтверджують думку про те, що, незважаючи на помилкове сприйняття клінічної неактуальності, профілін діє як клінічно значимий аероалерген. До того, з огляду на повсюдне поширення цього білка в пилку і рослинах, сенсibilізовані суб'єкти можуть клінічно реагувати на численні джерела алергенів, проявляючи багаторічні симптоми і, можливо, більш тяжкий алергічний фенотип.

Профілін вважається клінічно незначущим харчовим алергеном, який в основному викликає легкі симптоми, хоча повідомлялося і про винятки [31]. Випадків системної алергії на профілін не було описано до недавнього часу, коли 9 осіб із когорти 26 пацієнтів, сенсibilізованих до профіліну пилку трави, які мешкали в районі з високим навантаженням пилку, повідомили про системні реакції після прийому рослинної їжі. У цьому дослідженні тільки 18 осіб (8 з раніше зазначеною системною реакцією) погодилися пройти подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з nPho d 2 в максимальній кумулятивній дозі 822,2 мкг, що еквівалентно профіліну в 283 г дині. Всі 18 пацієнтів відреагували на прийом (у середньому 81,24 мкг; діапазон 0,074–821,24); в 11 пацієнтів були виявлені системні симптоми (61,1 %), при цьому адреналін використовувався в 5 випадках. Автори припускають, що дуже високий рівень пилку трави в атмосфері протягом пилкового сезону (піки 2000 гранул/м<sup>3</sup>, стійкі рівні вище 300 гранул/м<sup>3</sup>) і високий ступінь сенсibilізації до алергенів трави в пацієнтів у цій географічній області — критичні детермінанти їх тяжкого фенотипу реактивності до профіліну. У двох недавніх презентаціях, представлених на щорічній зустрічі EAACI 2016 року у Відні [51], автори описали велике ремоделювання слизової оболонки порожнини рота разом з 10-кратним збільшенням чутливості ефекторних клітин, пов'язаним із тяжкою харчовою профілін-опосередкованою реакцією. Це перше свідчення того, що дослідження слизової оболонки порожнини рота може бути ефективною стратегією для виявлення тяжких харчових реакцій, що потенційно впливають на механізми сублінгвальної імунотерапії й еволюції від респіраторної до харчової алергії.

У недавньому дослідженні [52] автори спробували визначити роль цілісності епітеліального бар'єра слизової оболонки порожнини рота в профілін-опосередкованих алергічних реакціях. Тридцять вісім пацієнтів з алергією на профілін були стратифіковані до легкого або тяжкого ступеня відповідно до їх історії хвороби і реакції на тест із профіліном. Біопсію слизової оболонки порожнини рота використовували для вимірювання рівнів CD11c, CD3, CD4, триптази, клаудину-1, оклюдину, E-кадгеринів і судинного ендотеліального фактора росту A. Відмінні риси групи з тяжкою алергією включали: 1) порушення цілісності епітелію зі зниженою експресією клаудину-1, оклюдину й E-кадгеринів і зменшенням кількості епітеліальних клітин, що вказує на акантоз, більш високе відкладення колагену та ангіогенез; 2) запальну імунну відповідь у слизовій оболонці зі збільшеним числом інфільтратів CD11c+ і CD4+ і підвищеною експресією генів цитокінів POSTN і IL33;

3) підвищення чутливості базофілів до профіліну в 10 разів. Отже, у пацієнтів з алергією на профілін спостерігалось значне ушкодження епітеліального бар'єра слизової оболонки порожнини рота, що може спричинити проникнення профіліну в слизову оболонку порожнини рота й індукцію місцевого запалення. Крім того, у пацієнтів із тяжкою алергією спостерігається підвищена чутливість ефektorних клітин.

Як уже згадувалося раніше, диня і кавун є продуктами, які найчастіше беруть участь у розвитку харчової алергії, викликані профіліном, імовірно тому, що більш високий рН дині порівняно з іншими фруктами й овочами підвищує стабільність профіліну і забезпечує більш ефективну взаємодію зі слизовою оболонкою.

### Алерген-специфічна імунотерапія у пацієнтів із сенсibilізацією до профіліну

Сенсibilізація до профіліну ставить під загрозу діагностику і лікування у пацієнтів із полісенсibilізацією до пилку. Mogeno і співавт. [53] повідомили про невідповідність у 56 % призначень алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ), коли 1263 пацієнти з алергією на пилок були діагностовані на основі шкірних прик-тестів із цілими екстрактами порівняно із CRD на основі мажорних алергенів пилку трави й оливкового дерева. Використовуючи подібний підхід, Sastre et al. [54] раніше описали зміну у виборі композиції до 54 % призначень АСІТ після застосування CRD у групі (n = 141) попередньо оцінених пацієнтів тільки за допомогою шкірних прик-тестів на весь екстракт, підкресливши, що сенсibilізація до профіліну і полкальцину виступає як основний фактор. Інші автори повідомляють про аналогічні результати [55]. Проте в цих звітах вказується, як призначення АСІТ може змінитися після CRD і оцінки основних і другорядних алергенів, хоча немає даних про те, поліпшує застосування CRD при виборі АСІТ ефективність чи ні.

Хоча CRD, певно, корисний для оцінки наявності основних і перехресно-реактивних алергенів, однак не дає інформації про клінічну значущість і може мати обмежену інформативність, якщо виникає більше ніж одне первинне джерело алергену. Насправді часто можна виявити сенсibilізацію до профіліну у пацієнтів, які в першу чергу сенсibilізовані до двох або більше видів пилку [15]. Слід також мати на увазі, що сенсibilізація до профіліну пов'язана з більш високою поширеністю сенсibilізації до «справжніх» алергенів з інших джерел пилку, таких як Phl p 1/5, Cup a 1, Art v 1 і Ole e 1 [21]; отже, його присутність можна вважати маркером підвищеної інформованості до джерела, а не просто висновком, який слід ігнорувати. Органоспецифічні навантаження алергеном можуть бути використані для вирішення цієї проблеми й оцінки клінічної значущості [56] у полісенсibilізованих пацієнтів. Однак уміст профіліну в цілих екстрактах також може приховувати реальне значення позитивного тесту в органоспецифічних проблемах, як це було запропоновано деякими авторами [48]. Кількість профіліну в екстрактах, використовуваних при органоспецифічних навантаженнях,

зазвичай не враховується [57]; проте Ruiz та співавт. [58] проаналізували вміст Phl p 2 у 8 діагностичних екстрактах пилку (ALK-Abelló) і виявили, що тільки в трав'яних препаратах (Lolium і Phleum), мабуть, міститься більша кількість цього білка (75 і 46; 1 мкг сублімованого екстракту у флаконі відповідно), тоді як уміст профіліну в екстрактах Betula, Chenopodium, Olea, Plantago і Salsola залишався набагато нижчим від 5 мкг у флаконі. Порівняно з основним умістом алергену в кожному джерелі на флакон відсоток профіліну коливається від 0,8 % для Lolium до 0,01 % для Plantago. Профілін може бути представлений навіть менше, ніж показано Ruiz та співавт., згідно з результатами Focke та співавт. [59], які проаналізували якісний і кількісний склад алергенів в 4 екстрактах пилку тимофіївки і не виявили Phl p 12 в них. На закінчення, малоімовірно, що вміст профіліну в екстрактах, використовуваних при провокаційних тестах, може вплинути на результат, хоча ця проблема вимагає детальнішого вивчення.

### Лікування алергії на профілін

Можливість підбору АСІТ на молекулярному рівні обговорюється давно. Цей підхід відомий як компонентно-дозволені імунотерапія. Рекombінантна форма Phl p 12 [60] і мутантна форма Cus m 2 (профілін дині) [61] були розроблені та запропоновані як кандидати для імунотерапії алергії на профілін. Хоча подвійні сліпі плацебо-контрольовані випробування аероалергенів [62] із rPhl p 1, rPhl p 2, rPhl p 5a, rPhl p 5b і rPhl p 6 показали, що рекombінантні форми ефективні й безпечні при респіраторній алергії, однак вони ще не схвалені для використання на людях. Незважаючи на ці оптимістичні повідомлення, Tripodi та співавт. [63] описують 39 різних моделей розпізнавання для 8 алергенів Phleum, вивчених у популяції 200 дітей з алергією на траву, і навіть після виключення полкальцину і профіліну їх результати все ще призводили до, значною мірою, невідповідності в потенційному складі АСІТ порівняно з раніше використаною рекombінантною вакциною. Беручи до уваги як незначний вплив профіліну на респіраторну алергію, так і низьку поширеність сенсibilізації порівняно з іншими алергенами, малоімовірно, що буде розроблений продукт rPhl p 12 для АСІТ, хоча в цій галузі дослідження проводяться [64]. Із дотриманням більш життєздатного підходу профілін у тому вигляді, в якому він використовується на даний час у продуктах АСІТ, може бути кращим варіантом для цільової роботи з цим алергеном.

Asero та співавт. [65] недавно виконали аналізи інгібування профіліну із сироватками у 18 пацієнтів з алергією на пилок, сенсibilізованих профіліном, і комерційно доступними екстрактами АСІТ із берези, трави, амброзії і оливкового пилку. Автори дійшли висновку, що з огляду на високий рівень інгібування (80 і 90 %) ці продукти містять велику кількість профіліну і потенційно здатні десенсibilізувати пацієнтів до цього алергену. Проте кілька причин перешкоджають використанню сучасних продуктів АСІТ для специфічного лікування алергії на профілін: продукти АСІТ стандартизовані тільки для мажорних алергенів [60], відмін-



ності в умісті білка дуже великі [66], а вміст профіліну в екстрактах алергенів низький або не виявляється. На підтримку цих міркувань у групі з 33 пацієнтів з алергією на трави (51 % сенсibilізованих до профіліну) рівні IgG4 для Phl p 12 були обумовлені після 16 тижнів підшкірної імунотерапії екстрактами трави (65 мкг кумулятивної дози Phl p 5, Alutard SQ, Alk-Abello). Крім того, рівні Phl p 1, Phl p 2 і Phl p 11 IgG4 були низькими, і через це автори висловили припущення, що вміст алергену в вакцинах був настільки низьким, що вони не могли викликати індукцію sIgG4 [31].

З огляду на обидва сценарії і відповідно до пропозицій інших авторів [2, 67] кращий спосіб лікування сенсibilізації/алергії на профілін може полягати у використанні профілактичної регулярної АСІТ на ранніх стадіях сенсibilізації до пилку, що зупинить очікуваний розвиток вищих рівнів sIgE і сприятиме більш широкому розпізнаванню інших алергенів з того ж джерела.

Сенсibilізація до профіліну в основному пов'язана з пилком трави, про що свідчить збільшення поширеності при більш високій інтенсивності градієнта пилку трави і спостереження, що екстракти трави мають найвищий вміст профіліну [32] після первинної сенсibilізації до Phl p 1 і Phl p 5. Тому монотерапія травами, ймовірно, є найкращим терапевтичним варіантом для лікування пацієнтів, сенсibilізованих до профілінів, за відсутності специфічної терапії на основі профіліну. На жаль, через відсутність специфічності діагностики на основі цілого екстракту і недостатнього використання CRD [40] правильна ідентифікація профілін-позитивних пацієнтів з моноалергією на траву обмежена, і тому пацієнтів лікують менш ефективними екстрактами в кращому випадку або наражають на небезпеку *de novo* сенсibilізації в гіршому випадку.

При харчовій алергії II типу було висунуто припущення, що симптоми, викликані перехресною реактивністю з гомологами в рослинній їжі, також будуть зменшуватися шляхом уведення АСІТ пилку з первинним алергеном. Публікації про пацієнтів з алергією на пилок берези, з рослинною алергією через перехресну реактивність білків PR-10 (гомологи Bet v 1) показують як корисні ефекти, так і відсутність ефекту при пов'язаній із ними харчовій алергії, незважаючи на сприятливу відповідь щодо респіраторних симптомів. Досвід роботи з профіліном набагато більш обмежений: усього 2 повідомлення про харчову алергію, що успішно лікувалася за допомогою АСІТ [2, 67]. Це дозволяє припустити, що АСІТ пилком неефективна для лікування вторинної харчової алергії. Інший шлях, який був вивчений для зведення до мінімуму впливу алергії на профілін, — це виробництво рослинних продуктів зі зниженою алергенністю [67], хоча ці пропозиції ще не сприяли практичній реалізації. На сьогодні найкращий варіант лікування харчової алергії, викликаній профіліном, обговорений нещодавно у дослідженні Nucera et al. [13] 7 пацієнтів із профілін-індукованим синдромом «пилок — їжа» і ОАС із широким спектром продуктів (середня кількість продуктів, що викликають симптоми, — 9). Автори дослідження

отримували екстракт pPho 2 (50 мкг/мл) відповідно до сублінгвального протоколу зі зростаючими дозами максимум до 75 мкг профіліну на тиждень. Тривалість лікування становила від 9 до 10 місяців. Лікування добре переносилося пацієнтами, і на виході подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження навантаження харчовими продуктами, що викликали алергію, пацієнти збільшили кількість овочів, які вони могли з'їсти, з 23 до 92,9 %. Цей новий підхід потребує подальшої оптимізації.

## Висновки

Сенсibilізація до профіліну являє собою значні труднощі у діагностиці та лікуванні пацієнтів із полісенсibilізацією до пилку. Великі епідеміологічні дослідження показали, що профілін є маркером тяжкості захворювання і полісенсibilізації при алергії на трави. Роль профіліну в розвитку орального алергічного синдрому на рослинні продукти харчування була визнана у пацієнтів з алергією на пилок. Крім того, профілін може викликати системні реакції на рослинну їжу в окремих групах населення, які зазвичай стикаються із сезонами з високим рівнем пилку трави. При цьому перехресна реактивність алергенів може бути недооціненою проблемою в клінічній практиці.

Отже, наявні літературні дані щодо алергії на профілін підтверджують необхідність змін у раніше прийнятій парадигмі щодо цього алергену. Потрібно проведення подальших досліджень для оцінки клінічного впливу сенсibilізації до профіліну в конкретних групах населення та розробки відповідних терапевтичних стратегій.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Scheurer S, Wangorsch A, Nerkamp J, et al. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (*Pyr c 4*), cherry (*Pru av 4*) and celery (*Api g 4*) with birch pollen profilin *Bet v 2*. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001 May 25;756(1-2):315-25. doi: 10.1016/S0378-4347(01)00090-1.
2. Brook G, Loots J. The role of foods in asthma. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. 2005;2(2):1-10.
3. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Feb;104(2):101-8; quiz 109-10, 117. doi: 10.1016/j.anai.2009.11.007.
4. Gunning PW, Ghoshdastider U, Whitaker S, Popp D, Robinson RC. The evolution of compositionally and functionally distinct actin filaments. *J Cell Sci*. 2015 Jun 1;128(11):2009-19. doi: 10.1242/jcs.165563.
5. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):191-204. doi: 10.1159/000321178.
6. Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science*. 1991 Aug 2;253(5019):557-60. doi: 10.1126/science.1857985.
7. Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, et al. Profilin, a Change in the Paradigm. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(1):1-12. doi: 10.18176/jiaci.0193.
8. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated

- IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy*. 2013 Mar 28;3(1):11. doi: 10.1186/2045-7022-3-11.
9. Fedorov AA, Ball T, Mahoney NM, Valenta R, Almo SC. The molecular basis for allergen cross-reactivity: crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure*. 1997 Jan 15;5(1):33-45. doi: 10.1016/s0969-2126(97)00164-0.
  10. Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy*. 2006 Jul;36(7):920-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02521.x.
  11. Leitner A, Jensen-Jarolim E, Grimm R, et al. Allergens in pepper and paprika. Immunologic investigation of the celery-birch-mugwort-spice syndrome. *Allergy*. 1998 Jan;53(1):36-41. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03771.x.
  12. Tordesillas L, Gamboa P, Sanz ML, et al. A mutant of the major melon allergen, Cuc m 2, with reduced IgE binding capacity is a good candidate for specific immunotherapy. *Mol Immunol*. 2011 Dec;49(3):504-11. doi: 10.1016/j.molimm.2011.09.020.
  13. Elfman L, Svensson M, Lidholm J, Pauli G, Valenta R. Different profiles in specific IgE to rBet v 1 and rBet v 2 in patients allergic to birch pollen from six countries. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997 May-Jul;113(1-3):249-51. doi: 10.1159/000237561.
  14. Vallverdú A, Garcia-Ortega P, Martínez J, et al. *Mercurialis annua*: characterization of main allergens and cross-reactivity with other species. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997 Apr;112(4):356-64. doi: 10.1159/000237480.
  15. Villalta D, Asero R. Analysis of the allergenic profile of patients hypersensitive to pollen pan-allergens living in two distinct areas of northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;43(2):54-7.
  16. Rossi RE, Melioli G, Monasterolo G, et al. Sensitization profiles in polysensitized patients from a restricted geographical area: further lessons from multiplexed component resolved diagnosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;43(6):171-5.
  17. Barber D, de la Torre F, Feo F, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1550-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x.
  18. Barber D, de la Torre F, Lombardero M, et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy*. 2009 Nov;39(11):1764-73. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03351.x.
  19. Barber D, Díaz-Perales A, Villalba M, Chivato T. Challenges for allergy diagnosis in regions with complex pollen exposures. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Feb;15(2):496. doi: 10.1007/s11882-014-0496-7.
  20. Ledesma A, Rodríguez R, Villalba M. Olive-pollen profilin. Molecular and immunologic properties. *Allergy*. 1998 May;53(5):520-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb04090.x.
  21. Asero R, Tripodi S, Dondi A, et al. Prevalence and Clinical Relevance of IgE Sensitization to Profilin in Childhood: A Multicenter Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):25-31. doi: 10.1159/000441222.
  22. Quirarte J, Llanes E, Barral P, et al. Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy. *Allergy*. 2005 Mar;60(3):360-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00698.x.
  23. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;118(2):481-8. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.012.
  24. Andersen M-BS, Hall S, Dragsted LO. Identification of European allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Aug;41(1):4-19. doi: 10.1007/s12016-009-8177-3.
  25. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27 Suppl 23:1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
  26. Asero R, Jimeno L, Barber D. Preliminary results of a skin prick test-based study of the prevalence and clinical impact of hypersensitivity to pollen panallergens (polcalcin and profilin). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(1):35-8.
  27. Barderas R, Villalba M, Pascual CY, Batanero E, Rodríguez R. Profilin (Che a 2) and polcalcin (Che a 3) are relevant allergens of *Chenopodium album* pollen: isolation, amino acid sequences, and immunologic properties. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1192-8. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.587.
  28. Nouri HR, Sankian M, Vahedi F, et al. Diagnosis of *Chenopodium album* allergy with a cocktail of recombinant allergens as a tool for component-resolved diagnosis. *Mol Biol Rep*. 2012 Mar;39(3):3169-78. doi: 10.1007/s11033-011-1083-9.
  29. Asturias JA, Ibarrola I, Fernández J, Arilla MC, González-Rioja R, Martínez A. Pho d 2, a major allergen from date palm pollen, is a profilin: cloning, sequencing, and immunoglobulin E cross-reactivity with other profilins. *Clin Exp Allergy*. 2005 Mar;35(3):374-81. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02179.x.
  30. Niederberger V, Stübner P, Spitzauer S, et al. Skin test results but not serology reflect immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecules. *J Invest Dermatol*. 2001 Oct;117(4):848-51. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01470.x.
  31. Fäh J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy*. 1995 Oct;25(10):1018-23. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00405.x.
  32. Reindl J, Anliker MD, Karamloo F, Vieths S, Wüthrich B. Allergy caused by ingestion of zucchini (*Cucurbita pepo*): characterization of allergens and cross-reactivity to pollen and other foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Aug;106(2):379-85. doi: 10.1067/mai.2000.107602.
  33. López-Torrejón G, Crespo JF, Sánchez-Monge R, et al. Allergic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy*. 2005 Aug;35(8):1065-72. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02303.x.
  34. López-Torrejón G, Ibáñez MD, Ahrazem O, et al. Isolation, cloning and allergenic reactivity of natural profilin Cit s 2, a major orange allergen. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1424-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00903.x.
  35. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):148-54. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.030.
  36. Nieto A, Mazón A, Boquete M, et al. Assessment of profilin as an allergen for latex-sensitized patients. *Allergy*. 2002 Sep;57(9):776-84. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23530.x.
  37. Vandenaspl O, Froidure A, Meurer U, et al. The role of allergen components for the diagnosis of latex-induced occupational asthma. *Allergy*. 2016 Jun;71(6):840-9. doi: 10.1111/all.12872.
  38. Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, Asero R. Patients monosensitized to Hev b 8 (*Hevea brasiliensis* latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;41(4):112-6.
  39. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quirarte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy*. 1994 Oct;73(4):309-14.
  40. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313-30; quiz follow 330.
  41. Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, et al. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001 Jul;125(3):216-27. doi: 10.1159/000053819.
  42. Garnier L, Selman L, Rouzair P, et al. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;44(2):73-9.
  43. Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;130(4):894-901.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.053.
  44. Mastrorilli C, Tripodi S, Caffarelli C, et al. Endotypes of pollen-food syndrome in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a molecular classification. *Allergy*. 2016 Aug;71(8):1181-91. doi: 10.1111/all.12888.
  45. San Nicoló M, Braun T, Eder K, Berghaus A, Gröger M. Clinical Relevance of IgE to Profilin and/or Polcalcin in Pollen-Sensitized Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(2):101-7. doi: 10.1159/00044279.
  46. Metz Favre C, Pauli G, Castro L, Valenta R, De Blay F. Bet v 2 Responsibility in Birch-Induced Symptoms. *J Allergy Ther*. 2014;5(2):169-70. doi: 10.4172/2155-6121.1000169.
  47. Asero R, Villalta D. Profilin may be a primary airborne sensitizer: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(2):134-5.
  48. Núñez R, Carballada F, Lombardero M, Jimeno L, Boquete M. Profilin as an aeroallergen by means of conjunctival allergen



challenge with purified date palm profilin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(2):115-9. doi: 10.1159/000330822.

49. Ruiz-García M, García Del Potro M, Fernández-Nieto M, Barber D, Jimeno-Nogales L, Sastre J. Profilin: a relevant aeroallergen? *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;128(2):416-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.008.

50. Wölbing F, Kunz J, Kempf WE, Grimm C, Fischer J, Biedermann T. The clinical relevance of birch pollen profilin cross-reactivity in sensitized patients. *Allergy.* 2017 Apr;72(4):562-569. doi: 10.1111/all.13040.

51. Escribese M, Rosace D, Fernandez P. Immunological differences in oral mucosa and effector cell sensitivity in patients with different severity degree of profilin mediated food reactions. *Allergy.* 2016;S102:73. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13989995>

52. Rosace D, Gomez-Casado C, Fernandez P, et al. Profilin-mediated food-induced allergic reactions are associated with oral epithelial remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Feb;143(2):681-690.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.013.

53. Moreno C, Justicia JL, Quirarte J, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy.* 2014 Oct;69(10):1357-63. doi: 10.1111/all.12474.

54. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergenspecific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy.* 2012 May;67(5):709-11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x.

55. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul;134(1):75-81. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.042.

56. Hamilton RG. Provocation tests with objective measures remain more diagnostic than surrogate immunoglobulin E antibody measures of sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2011 Aug;41(8):1048-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03752.x.

57. Huss-Marp J, Darsow U, Brockow K, et al. Can immunoglobulin E-measurement replace challenge tests in allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen? *Clin Exp Allergy.* 2011 Aug;41(8):1116-24. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03745.x.

58. Ruiz-García M, García Del Potro M, Fernández-Nieto M, Barber D, Jimeno-Nogales L, Sastre J. Profilin: a relevant aeroallergen? *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;128(2):416-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.008.

59. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy.* 2008 Aug;38(8):1400-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03031.x.

60. Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, et al. A hypoallergenic vaccine obtained by tail-to-head restructuring of timothy grass pollen profilin, Phl p 12, for the treatment of cross-sensitization to profilin. *J Immunol.* 2007 Dec 1;179(11):7624-34. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7624.

61. Tordesillas L, Gamboa P, Sanz ML, et al. A mutant of the major melon allergen, Cuc m 2, with reduced IgE binding capacity is a good candidate for specific immunotherapy. *Mol Immunol.* 2011 Dec;49(3):504-11. doi: 10.1016/j.molimm.2011.09.020.

62. Klimek L, Schendzielorz P, Pinol R, Pfaar O. Specific subcutaneous immunotherapy with recombinant grass pollen allergens: first randomized dose-ranging safety study. *Clin Exp Allergy.* 2012 Jun;42(6):936-45. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03971.x.

63. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, et al. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):834-839.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.045.

64. Roozbeh Nasiraie L, Tabatabaie F, Sankian M, Shahidi F, Varasteh A. Construction of a recombinant allergen-producing probiotic bacterial strain: Introduction of a new line for a live oral vaccine against *Chenopodium album* pollen allergy. *Rep Biochem Mol Biol.* 2013 Oct;2(1):16-27.

65. Asero R, Mistrello G, Amato S. Detection of pan-allergens in commercial pollen extracts for allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Aug;117(2):180-5. doi: 10.1016/j.anai.2016.05.010.

66. Larenas-Linnemann D, Esch R, Plunkett G, et al. Maintenance dosing for sublingual immunotherapy by prominent European allergen manufacturers expressed in bioequivalent allergy units. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Nov;107(5):448-458.e3. doi: 10.1016/j.anai.2011.07.001.

67. Caminati M, Savi E, Villalta D, Passalacqua G, Triggiani M, Senna G. Component resolved diagnosis (CRD): how much is it presently used by Italian allergists? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014 May;46(3):106-8.

Отримано/Received 03.09.2019

Рецензовано/Revised 22.09.2019

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2019

## Information about authors

O.P. Volosovets, MD, PhD, Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

S.P. Kryvopustov, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-624X>

O.V. Mozyrskaya, MD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

M.V. Kryvopustova, MD, Children's Clinical Hospital of Pechersk district 7, Kyiv, Ukraine

Волосовец А.П.<sup>1</sup>, Кривоустов С.П.<sup>1</sup>, Мозырская Е.В.<sup>1</sup>, Кривоустова М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Детская клиническая больница Печерского района № 7, г. Киев, Украина

## Белок профилин как клинически значимый паналлерген в развитии синдрома пыльцевой и пищевой аллергии

**Резюме.** Профилин играет важную роль в качестве сенсibilизатора и фактора, представляющего трудности как в диагностике, так и в лечении пациентов с пыльцевой и растительной пищевой аллергией. В контролируемых исследованиях профилин доказал свою способность вызывать различные симптомы заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. До конца не изучено клиническое значение профилинов в развитии респираторных заболеваний в реальных условиях воздействия, и в какой степени это способствует появлению симптомов. Крупные эпидемиологические исследования показали, что профилин является маркером тяжести заболевания и полисенсibilизации при аллергии на травы, а сенсibil-

лизация к гPhl p 12 статистически связана с большей длительностью заболевания и оральным аллергическим синдромом к растительной пище. Роль профилина в развитии орального аллергического синдрома на растительные продукты питания была признана у пациентов с аллергией на пылцу. Кроме того, профилин может вызывать системные реакции на растительную пищу в отдельных группах населения, которые обычно сталкиваются с сезонами с высоким уровнем пылцы травы. Несмотря на то, что профилин считается второстепенным аллергеном, он является основным аллергеном некоторых растительных продуктов, например дыни (Cuc m 2), апельсина и сои. Аллергия на дыню, арбуз, цитрусовые, по-

мидоры и бананы, как сообщается, является клиническим маркером гиперчувствительности к профилину. Его значение у лиц с аллергией на латекс остается низким или он вообще не имеет значения согласно некоторым публикациям. Невзирая на вышеупомянутую актуальность, не существует надежного терапевтического подхода к лечению аллергии на белок профилин. Более того, у пациентов с сенсибилизацией к профилину аллерген-специфическая иммунотерапия не показана

ввиду недостаточного количества минорных компонентов в препаратах для данного вида терапии, а пищевая иммунотерапия недостаточно изучена. Таким образом, профилактические стратегии, а именно элиминационные мероприятия и симптоматическая терапия, могут быть оптимальным вариантом лечения для пациентов, чувствительных к профилину.

**Ключевые слова:** профилин; пыльцевая аллергия; пищевая аллергия; дети; обзор

O.P. Volosovets<sup>1</sup>, S.P. Kryvopustov<sup>1</sup>, O.V. Mozyrskaya<sup>1</sup>, M.V. Kryvopustova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital of Pechersk District 7, Kyiv, Ukraine

### Profilin protein as a clinically significant panallergen in the development of pollen-food allergy syndrome

**Abstract.** Profilin plays an important role as a sensitizer and factor that presents difficulties both in the diagnosis and in the treatment of patients with pollen-food allergy syndrome. According to some publications, its value in people allergic to latex remains low or even absent. In controlled studies, profilin proved its ability to cause various symptoms of upper and lower respiratory tract diseases. The clinical significance of profilin in the development of respiratory disease in real world and the extent to which it contributes to the onset of symptoms have not been fully investigated. The role of profilin in the development of an oral allergic syndrome to plant products has been recognized in patients with pollen allergy.

In addition, profilin can cause systemic reactions to plant foods in certain geographical areas with high levels of grass pollen. Despite the aforementioned relevance, there is no reliable therapeutic approach to the treatment of profilin protein allergy. In addition to it, allergen-specific immunotherapy is not recommended for patients with profilin sensitization, due to the absence of minor components in the preparations for this type of therapy, and the effectiveness of food immunotherapy has not been proven. Thus, preventive strategies, namely elimination and symptomatic therapy, may be the best treatment options for patients sensitized to profilin.

**Keywords:** profilin; pollen allergy; food allergy; children; review