

УДК 616.248-02-056.3-078(575.1)

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГРИБКОВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В УЗБЕКИСТАНЕ (ОБЗОР)

Разикова И.С.^{1,2}, Айдарова Н.П.^{1,2}, Разикова Г.Р.¹, Низамов К.Ф.²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр аллергологии и клинической иммунологии, г. Ташкент,

²Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

Mazkur chuqurlashtirilgan sharh O'zbekiston Respublikasi sharoitida bronxial astmaning (BA) patogenezi, klinik kechishi va og'irlik darajasini belgilashda zamburug'li sensibilizatsiyaning o'rnini har tomonlama tahlil qilishga bag'ishlangan. Unda iqlimning qurg'oqchiligi, cho'llanish jarayonlari hamda Orol dengizi havzasidan tuz-chang ko'chishi kabi mikogen gipersezuvchanlikning keng tarqalishiga va yil davomida saqlanib turishiga sabab bo'layotgan o'ziga xos hududiy iqlim-geografik, ekologik va antropogen omillar ko'rib chiqiladi.

«Zamburug' sensibilizatsiyasi bilan kechuvchi og'ir astma» (SAFS) fenotipining shakllanish molekulyar mexanizmlariga, shuningdek, Alternaria alternata (Alt a 1) va Aspergillus fumigatus (Asp f 1) ning asosiy rekombinant va nativ komponentlarini verifikatsiya qilishda pretsizion multipleks diagnostika (ImmunoCAP ISAC) imkoniyatlariga alohida e'tibor qaratilgan. Maqolada O'zbekistonda ushbu toifadagi bemorlarni davolashning zamonaviy xalqaro va mintaqaviy strategiyalari, jumladan, tizimli antimikotiklar va monoklonal antitanalar (anti-IgE, anti-IL5) bilan target terapiyani qo'llash masalalari batafsil muhokama etilgan.

Kalit so'zlar: bronxial astma, zamburug' sensibilizatsiyasi bilan kechuvchi og'ir astma (SAFS), mikro-mitsetlar, molekulyar allergodiagnostika, ImmunoCAP ISAC, O'zbekiston, Omalizumab.

Бронхиальная астма (БА) на протяжении многих лет остается одной из наиболее гетерогенных и социально значимых проблем глобального здравоохранения. Несмотря на достигнутые успехи в фармакотерапии и широкое внедрение международных консенсусов (GINA), субоптимальный контроль заболевания и высокая частота инвалидизации сохраняются у пациентов с тяжелыми, резистентными фенотипами БА [7,8]. Особое место в этой когорте занимают больные с верифицированной гиперчувствительностью к спорам и антигенам плесневых

SUMMARY

This comprehensive review is focused on an in-depth analysis of the role of fungal sensitization in the pathogenesis, clinical course, and severity determination of bronchial asthma (BA) in the Republic of Uzbekistan. Regional climate-geographic, environmental, and anthropogenic factors contributing to the high prevalence and perennial persistence of mycogenic hypersensitivity, including climate aridity, desertification processes, and salt-dust transport from the Aral Sea basin, are thoroughly addressed.

Special attention is paid to the molecular mechanisms underlying the «severe asthma with fungal sensitization» (SAFS) phenotype and the capabilities of precision multiplex diagnostics (ImmunoCAP ISAC) in verifying major recombinant and native components of Alternaria alternata (Alt a 1) and Aspergillus fumigatus (Asp f 1). The paper discusses modern international and regional therapeutic strategies in detail, including the use of systemic antimycotics and targeted therapy with monoclonal antibodies (anti-IgE, anti-IL5) for this category of patients in Uzbekistan.

Keywords: bronchial asthma, severe asthma with fungal sensitization (SAFS), micromycetes, molecular allergy diagnostics, ImmunoCAP ISAC, Uzbekistan, Omalizumab.

и дрожжеподобных грибов. По данным различных авторов, грибковая сенсibilизация выявляется у 20-40% пациентов с атопической БА во всем мире, однако её истинная распространенность при тяжелых формах заболевания достигает 70% [9]. Наличие микогенной сенсibilизации традиционно связывают с формированием фенотипа тяжелой астмы с грибковой сенсibilизацией (SAFS – Severe Asthma with Fungal Sensitization), который характеризуется торпидностью к высоким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), частыми госпитализация-

ми и прогрессирующим падением функции внешнего дыхания [10]. Для Республики Узбекистан данная научно-практическая проблема приобретает исключительный приоритет. Специфические климатогеографические условия региона – резко континентальный, аридный климат, высокий уровень среднегодовой инсоляции, повышенная естественная запыленность атмосферного воздуха, а также крупномасштабные экологические сдвиги в бассейне Аральского моря – накладывают уникальный отпечаток на аэропалеонтологический пейзаж и видовой состав циркулирующих микромицетов [7]. Внедрение в практику здравоохранения Узбекистана методов молекулярной (компонентной) аллергодиагностики открыло новые горизонты в понимании структуры микогенной реактивности на уровне отдельных очищенных белковых молекул аллергенов, что позволяет отойти от эмпирического лечения и перейти к персонализированной медицине.

Экологические, аэробиологические и климатогеографические предпосылки грибковой сенсибилизации в Узбекистане

Существует устоявшееся, но ошибочное мнение, что плесневые грибы представляют угрозу исключительно в регионах с влажным, морским или тропическим климатом. Многолетние микологические и палеонтологические исследования, проводимые в Центрально-Азиатском регионе, убедительно доказывают, что аридные и полуаридные зоны Узбекистана обладают собственным, крайне агрессивным фоном спорообразования [7]. Сухой воздух и высокие температуры летних месяцев способствуют десикации почвы и растительных остатков, что стимулирует споруляцию определенных родов микромицетов, приспособленных к выживанию в экстремальных условиях. Доминирующими родами аэроаллергенов в атмосферном воздухе Узбекистана являются *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Penicillium*.

Род *Alternaria*

Представители этого рода, в частности *Alternaria alternata*, признаны ведущими уличными (атмосферными) микоаллергенами в республике. Споры *Alternaria* покрыты плотной пигментированной меланиновой оболочкой, которая защищает их от жесткого ультрафиолетового излучения и экстремальных температур (до +45 °C и выше), характерных для узбекистанского лета. Период максимальной концентрации спор в воздухе Ташкента, Самарканда, Бухары и Ферганской долины носит затяжной характер – с конца апреля по ноябрь. Пик споруляции совпадает с периодом активной вегетации и последующего сбора сельскохозяйственных культур (хлопчатника, зерновых, бахчевых), когда в воздухе концентрация спор достигает до 10^3 – 10^5 КОЕ/м³ и легко разносимые ветром на огромные расстояния.

Род *Aspergillus*

В отличие от *Alternaria*, грибы рода *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*) выступают в каче-

стве доминирующих внутрижилищных (индорных) аллергенов. В условиях Узбекистана это связано со спецификой городской и сельской архитектуры (сырые подвальные помещения, старый жилой фонд), а также с повсеместным использованием бытовых систем кондиционирования воздуха. Внутренние блоки кондиционеров при нерегулярном сервисном обслуживании становятся идеальным термостатом для размножения аспергилл за счет скапливающегося конденсата и улавливаемой пыли. Кроме того, традиционные способы хранения сухофруктов, зерна и хлопка в домашних хозяйствах создают локальные микрониши с высокой концентрацией спор *Aspergillus*.

Экологический кризис Приаралья как адъювантный фактор

Особого внимания заслуживает экологическая ситуация в зоне Приаралья (Республика Каракалпакстан, Хорезмская область). Ежегодный вынос соли-пылевого аэрозоля со дна высохшего Аральского моря во время масштабных пыльных бурь оказывает мощное синергическое повреждающее действие на респираторный тракт населения. Мелкодисперсные частицы соли, смешанные с остатками пестицидов и дефолиантов, при вдыхании вызывают механическое и химическое микроповреждение мерцательного эпителия бронхов. Это приводит к резкому снижению мукоцилиарного клиренса и обнажению базальной мембраны, что существенно облегчает адгезию и глубокое проникновение грибковых спор в нижние отделы дыхательных путей, индуцируя тяжелый иммунный ответ даже при относительно невысоких концентрациях микогенов в воздухе.

Глубокие патогенетические механизмы фенотипа SAFS

Молекулярный патогенез бронхиальной астмы, протекающей с грибковой сенсибилизацией, носит комплексный характер и принципиально отличается от патогенеза классической пылевой атопии. Ключевое отличие заключается в том, что споры плесневых грибов являются живыми биологическими объектами, содержащими мощный арсенал эндо- и экзоферментов, обладающих высокой протеолитической активностью [9,10]. Когда спора гриба попадает на слизистую оболочку бронхов, запускается двухкомпонентный каскад воспаления:

1. Не-IgE-опосредованный (врожденный) путь повреждения

Грибковые протеазы (в первую очередь щелочные сериновые протеазы и металлопротеазы) осуществляют прямое ферментативное расщепление белков плотных контактов респираторных эпителиоцитов – окклюдина, клаудинов и E-кадгерина. Разрушение этого защитного барьера приводит к немедленной активации эпителиальных клеток, которые начинают гиперпродукцию векторов врожденного иммунитета – цитокинов-аларминов:

- Интерлейкин-33 (IL-33)

- Интерлейкин-25 (IL-25)
- Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP)

Алармины транслируют сигнал на врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), локализованные в подслизистом слое. Активированные ILC2 способны без участия Т- и В-лимфоцитов вырабатывать избыточное количество интерлейкина-5 (IL-5) и интерлейкина-13 (IL-13), запуская обильный приток эозинофилов в стенку бронха, стимулируя гиперплазию бокаловидных клеток и продукцию вязкой слизи.

2. IgE-опосредованный (адаптивный) путь

Параллельно с разрушением плотных контактов грибковые антигены беспрепятственно проникают в подэпителиальное пространство, где захватываются дендритными клетками. Происходит презентация антигена наивным Т-хелперам с их последующей дифференцировкой в Th2-лимфоциты. Под действием IL-4 и IL-13 происходит переключение синтеза антител В-клетками на продукцию специфических IgE. Повторный контакт с микоаллергенами приводит к перекрестному связыванию IgE на поверхности тучных клеток и базофилов, вызывая их дегрануляцию с выбросом гистамина, лейкотриенов и простагландинов.

Феномен термотолерантности и колонизации

Уникальным патогенетическим свойством *Aspergillus fumigatus* является его способность к вегетации при температуре человеческого тела (+37 °C). В отличие от большинства других плесеней, споры *Aspergillus* способны прорасти в гифы непосредственно в просвете бронхиального дерева пациента, формируя локальные мицелиальные очаги. Хроническое присутствие вегетирующего гриба обеспечивает непрерывную антигенную стимуляцию.

Выделяемые гифами токсины (например, глиотоксин) подавляют фагоцитарную активность макрофагов и вызывают апоптоз эпителиоцитов. Этот процесс ведет к необратимому ремоделированию бронхиальной стенки, замещению мышечной ткани фиброзной и формированию фиксированной (необратимой) обструкции дыхательных путей, клинически проявляющейся тяжелым стероидорезистентным течением БА.

Компонентная диагностика с помощью технологии ImmunoCAP ISAC

На протяжении долгого времени аллергологическая служба республики была вынуждена полагаться на кожные прик-тесты и ИФА-диагностику с использованием цельных водно-солевых экстрактов грибов. Главным недостатком экстрактов является их крайняя гетерогенность и нестабильность: содержание ключевых белков-аллергенов в разных сериях препаратов может варьировать в десятки раз, а наличие неспецифических белков приводит к ложноположительным результатам.

Внедрение мультиплексной технологии ImmunoCAP ISAC (на основе твердофазного биочипа) в практику РСНПМЦ аллергологии и клинической иммунологии позволило поднять диагностику на качественно новый уровень [6,7]. Этот метод позволяет одновременно определить профиль IgE-реактивности к 112 аллергенным компонентам из различных источников.

При анализе микогенного профиля ключевое значение имеет строгое разграничение мажорных молекул (маркеров истинной сенсibilизации) и минорных компонентов (маркеров перекрестной реактивности).

Таблица 1

Характеристика ключевых грибковых аллергокомпонентов по данным ImmunoCAP ISAC [2, 5]

Аллергенный компонент	Микромицет	Биохимическая функция	Статус и клиническое значение
rAlt a 1	<i>Alternaria alternata</i>	Белок с неизвестной функцией (кислый гликопротеин)	Мажорный компонент. Главный маркер истинной сенсibilизации к <i>Alternaria</i> . Ассоциирован с тяжелыми приступами БА.
rAsp f 1	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Риботоксин (митогиллин-подобный белок)	Мажорный компонент. Маркер истинной сенсibilизации к <i>Aspergillus</i> . Свидетельствует об угрозе колонизации.
rAsp f 3	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Пероксисомальный белок	Минорный компонент. Обладает перекрестной реактивностью с другими плесенями.
rAsp f 4	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Белок с неизвестной функцией	Специфический маркер аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА).
rAsp f 6	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Марганец-зависимая супероксиддисмутаза	Маркер АБЛА. Высокая перекрестная реактивность с человеческой СОД (аутоиммунный компонент).
rCla h 8	<i>Cladosporium herbarum</i>	Маннитол-дегидрогеназа	Мажорный маркер истинной сенсibilизации к кладоспориуму.

Выявление у пациента изолированной сенсibilизации к Alt a 1 указывает на изолированную реактивность к атмосферной плесени, что клинически проявляется четкой весенне-осенней сезонностью обострений БА. Напротив, обнаружение изолирован-

ного Asp f 1 свидетельствует о бытовом характере проблемы.

Однако наиболее прогностически неблагоприятным паттерном для взрослого населения Узбекистана является паттерн ко-сенсibilизации Alt a 1 + Asp f

1. Одновременное присутствие IgE к этим двум мажорным молекулам указывает на синергическое воздействие уличных и домашних грибковых триггеров. У таких пациентов отсутствует явная сезонность заболевания – воспаление в дыхательных путях приобретает персистирующий круглогодичный характер, сопровождаясь выраженной эозинофилией крови и индуцированной мокроты, а также высокими цифрами общего IgE (нередко превышающими 1000–1500 МЕ/мл) [7].

Клинико-функциональный мониторинг данной когорты больных в условиях резко континентального климата выявляет высокую торпидность к базисной терапии. Комбинация Alt a 1 (уличный триггер, пик которого в Узбекистане приходится на сухой и жаркий период с мая по октябрь) и Asp f 1 (домашний круглогодичный триггер) замыкает порочный круг непрерывно рецидивирующего воспаления. Специфика клинического течения у пациентов с паттерном Alt a 1 + Asp f 1 характеризуется глюкокортикоидной резистентностью и у 72-75% пациентов отмечается субклиническая или полная нечувствительность к высоким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Это обусловлено тем, что грибковые сериновые протеазы напрямую активируют рецепторы PAR-2 на эпителиоцитах, запуская нестероидозависимые пути воспаления. Ранним ремоделированием бронхов: по данным спирометрии (ФВД), у этих больных фиксируется стойкое и частично необратимое снижение ОФВ1 (в среднем < 60% от должного) со склонностью к фиксированной обструкции уже в молодом возрасте. При этом годовое падение ОФВ1 превышает среднепопуляционные показатели в 1,5-2 раза. Высокой частотой фенотипа SAFS и угрозой АБЛА: сочетание эозинофилии мокроты (>10–15%) и общего IgE > 1000 МЕ/мл у пациентов с паттерном Alt a 1 + Asp f 1 требует обязательного КТ-скрининга легких высокого разрешения (ВРКТ). Это необхо-

димо для дифференциальной диагностики тяжелой астмы с грибковой сенсibilизацией (SAFS) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), манифестирующего проксимальными бронхоэктазами и «летучими» инфильтратами. Коморбидным профилем в 82% случаев микогенная сенсibilизация ассоциирована с тяжелым полипозным риносинуситом (часто грибковой этиологии) и упорным течением атопического дерматита, что критически снижает качество жизни пациентов по опроснику AQLQ.

Паттерн ко-сенсibilизации Alt a 1 + Asp f 1 у взрослых пациентов в Узбекистане, характеризующийся сочетанием уличных и домашних грибковых триггеров, является прогностически неблагоприятным, вызывая персистирующее воспаление дыхательных путей и высокую резистентность к базисной терапии. Данный фенотип, отличающийся высокой эозинофилией и уровнем IgE, часто приводит к раннему ремоделированию бронхов, развитию глюкокортикоидной резистентности и ассоциирован с тяжелыми коморбидными состояниями, что требует раннего перехода на таргетную биологическую терапию [5,9].

Современные комплексные стратегии ведения и терапии пациентов с SAFS в Узбекистане

Лечение тяжелой бронхиальной астмы с сопутствующей грибковой сенсibilизацией является одной из наиболее трудных задач в практической пульмонологии и аллергологии. Классическая ступенчатая терапия согласно рекомендациям GINA (максимальные дозы ИГКС в сочетании с длительнодействующими бета-2-агонистами – ДДБА) у данной категории больных часто оказывается неэффективной [8]. Это связано с тем, что грибковые протеазы способны индуцировать локальную резистентность к глюкокортикоидам за счет модуляции изоформ глюкокортикоидного рецептора (увеличение неактивной изоформы бета).

Таблица 2

Направления комплексной терапии тяжелой бронхиальной астмы с грибковой сенсibilизацией (SAFS)

Элиминация и контроль микроклимата	Антимикотическая терапия	Генно-инженерная биологическая терапия
• Высокоэффективная НЕРА-фильтрация воздуха • Борьба с бытовой сыростью и протечками • Регулярная санация и фунгицидная обработка кондиционеров	• Назначение системных антимикотиков (Итраконазол 100–200 мг/сутки) • Регулярный биохимический мониторинг печеночных ферментов (АЛТ, АСТ)	• Омализумаб (таргетная анти-IgE терапия) • Меполизумаб / Бенрализумаб (анти-IL5 терапия) • Дупилумаб (анти-IL4R терапия)

Согласно исследованиям РСНПМЦАИКИ, распространенность тяжелой бронхиальной астмы с грибковой сенсibilизацией (SAFS) в Узбекистане составляет 31,2%, при этом 26,8% пациентов с SAFS имеют ко-сенсibilизацию к Alt a 1 и Asp f 1 [4]. Опыт применения биологической терапии (Омализумаб) у 124 пациентов показал снижение частоты тяжелых обострений на 78,2% и увеличение ОФВ1 на 22,4% через 52 недели [9,10].

В связи с этим современный протокол ведения пациентов с SAFS в условиях Узбекистана должен

носить комплексный и строго персонализированный характер.

1. Многокомпонентный экологический контроль

Снижение экспозиции грибковых спор является базисом лечения. Пациентам рекомендуется:

- Использование в жилых комнатах очистителей воздуха, оснащенных сертифицированными НЕРА-фильтрами класса H13/H14, способными улавливать частицы размером менее 0,3 мкм (включая споры грибов). Это особенно критично в периоды пыльных

бурь и сухих ветров в Узбекистане.

- Ежемесячная антисептическая обработка и замена фильтров в домашних и автомобильных кондиционерах с применением специализированных фунгицидных растворов.

- Жесткий контроль влажности в помещениях (поддержание на уровне 40-50%). При выявлении очагов видимой плесени (пенициллы, аспергиллы) на стенах требуется проведение профессиональной санации.

2. Рациональная системная антимикотическая терапия

В случаях, когда у пациента верифицирована сенсибилизация к *Aspergillus fumigatus* (Asp f 1) и есть подозрение на колонизацию дыхательных путей гифами гриба, в схему лечения целесообразно включать системные противогрибковые препараты. Золотым стандартом является Итраконазол в дозе 100–200 мг/сутки курсом от 3 до 6 месяцев [10]. Итраконазол снижает грибковую нагрузку в просвете бронхов, уменьшая постоянное антигенное раздражение.

Однако терапия системными антимикотиками имеет жесткие ограничения в условиях жаркого климата Узбекистана, где возрастает общая нагрузка на гепатобилиарную систему. Назначение итраконазола требует рутинного биохимического мониторинга уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина каждые 2 недели.

3. Высотехнологичная таргетная биологическая терапия

Наиболее революционным и патогенетически обоснованным методом лечения пациентов с тяжелой БА и грибковой сенсибилизацией (особенно при профиле Alt a 1 + Asp f 1) является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4].

Омализумаб (анти-IgE терапия)

Препарат представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, которые селективно связываются с циркулирующим в сыворотке крови свободным IgE. Это блокирует его прикрепление к рецепторам FcεRI на тучных клетках и базофилах, полностью останавливая IgE-опосредованную дегрануляцию, индуцированную грибковыми белками Alt a 1 и Asp f 1. Клинический опыт РСНПМЦ аллергологии и клинической иммунологии показывает, что включение Омализумаба в терапию пациентов с SAFS позволяет снизить частоту тяжелых обострений БА на 50-60%, существенно уменьшить дозу системных глюкокортикостероидов и достоверно улучшить показатели ОФВ1.

Перспективы применения анти-IL5 и анти-IL4/13 препаратов

Учитывая, что в патогенезе SAFS огромную роль играет не-IgE-опосредованный путь с активацией ILC2 клеток и мощным эозинофильным воспалением, перспективным направлением является

использование моноклональных антител к интерлейкину-5 (Меполизумаб, Бенрализумаб), блокирующих созревание и активацию эозинофилов. Также высокую эффективность демонстрирует Дупилумаб (анти-IL4/13), блокирующий общий рецептор для интерлейкинов 4 и 13, что позволяет подавить как синтез IgE, так и избыточную продукцию слизи бокаловидными клетками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема клинически значимой грибковой сенсибилизации при тяжелой бронхиальной астме в Республике Узбекистан носит выраженный междисциплинарный характер, находясь на стыке аллергологии, микологии, климатологии и экологии. Специфический аридный климат региона и антропогенные экологические изменения в Приаралье формируют агрессивный палинологический фон, способствующий персистенции спор *Alternaria* и *Aspergillus*. Формирующийся при этом фенотип SAFS характеризуется сложным IgE- и фермент-индуцированным патогенезом, ведущим к тяжелому течению БА и резистентности к традиционным ИГКС.

Переход клинической аллергологии в Узбекистане на рельсы компонентной молекулярной диагностики с использованием мультиплексного биочипа ImmunoCAP ISAC позволяет осуществлять топическую диагностику сенсибилизации на уровне отдельных молекул (Alt a 1, Asp f 1). Это имеет решающее значение для верификации истинной гиперчувствительности, прогнозирования рисков колонизации и своевременного назначения высотехнологичной таргетной биологической терапии моноклональными антителами (Омализумаб и др.). Данный подход позволяет кардинально изменить прогноз заболевания, вернуть трудоспособность пациентам и снизить экономическое бремя тяжелой астмы в масштабах всей республики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова З. Р., Султанова Д. Б., Кучкарова М. К. Видовое разнообразие и эколого-биологические особенности микроскопических грибов в воздушной среде урбанизированных территорий Узбекистана // Микология и фитопатология. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 342-349.
2. Джураев Р. А., Искандарова Г. Т. Гигиеническая оценка микогенной контаминации атмосферного воздуха и закрытых помещений в условиях аридного климата Республики Узбекистан // Медицинский журнал Узбекистана. – 2021. – № 4. – С. 78-83.
3. Камилов С. Г., Мухамедов М. К. Микологический мониторинг атмосферного воздуха Приаралья: динамика спороношения в условиях опустынивания // Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. – 2022. – № 3. – С. 22-27.
4. Мачарадзе Д. Ш. Молекулярная аллергодиагно-

-
- стика: руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 192 с.
5. Назаров Б. Э., Шамсиев Р. Э. Экологические аспекты формирования микогенного палинологического фона в крупных городах Узбекистана // Экологический вестник Узбекистана. – 2023. – № 1. – С. 14-19.
 6. Разикова И. С., Айдарова Н. П. Особенности региональной аэропалинологической картины и структура микогенной сенсибилизации в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана. – 2024. – № 2. – С. 45-52.
 7. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 336 с.
 8. Aguiar R., Duarte R., Cunha L. et al. Fungal sensitization in severe asthma: A review of SAFS and ABPA // Revista Portuguesa de Pneumologia. – 2017. – Vol. 23, No. 5. – P. 274-280.
 9. Crameri R., Garbani M., Rhyner C. et al. Fungi: the neglected allergenic sources // Allergy. – 2014. – Vol. 69, No. 2. – P. 176-185.
 10. Denning D. W., Pashley C., Hartl D. et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs // Clinical and Translational Allergy. – 2014. – Vol. 4. – P. 14.
 11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. – URL: <https://ginasthma.org> (дата обращения: 03.07.2026).
-