

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Ю.Г. Левина¹, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, В.Г. Калугина¹, К.С. Волков¹, П.С. Аримова¹, А.Р. Панкова¹, А.Д. Ламасова¹

¹ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Инновационные методы ведения пациентов с аллергией на кошек

Контактная информация:

Эфендиева Камилла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: kamillaef@inbox.ru

Статья поступила: 11.08.2020, принята к печати: 20.08.2020

В связи с увеличением во всем мире количества домашних животных повышается и распространенность аллергии на них, что приводит к серьезным медико-социальным проблемам. Домашняя кошка (*Felis domesticus*) — одно из наиболее распространенных домашних животных — является самым частым (после клещей домашней пыли) источником аллергенов в помещениях и фактором риска развития бронхиальной астмы и аллергического ринита. В обзоре собрана актуальная информация по вопросам гиперчувствительности к аллергенам кошек (в дальнейшем используется термин «аллергия на кошек»). Авторы рассматривают вопросы диагностики, лечения и профилактики этого состояния. Особое внимание уделено ведению пациентов с аллергией на кошек и, в частности, применению для кормления кошек продукта, способствующего снижению уровня основного аллергена кошек *Fel d 1* в окружающей среде, что приводит к уменьшению степени выраженности симптомов аллергических болезней.

Ключевые слова: домашние животные, аллергия, кошки, аллергены, *Fel d 1*, анти-*Fel d 1*-IgY

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Калугина В.Г., Волков К.С., Аримова П.С., Панкова А.Р., Ламасова А.Д. Инновационные методы ведения пациентов с аллергией на кошек. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 316–324. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2136

ВВЕДЕНИЕ

Тема взаимоотношений *Homo sapiens* со своими «братьями меньшими» волнует человечество на протяжении длительного времени. Понятно, что на разных этапах нашего развития Мы и Они имели разные типы взаимоотношений, взаимозависимостей и взаимосвязей [1]. Когда-то мы были для них пищей и объектом

охоты, а теперь все чаще именно животным приходится стараться не попасть в пищевую цепочку человека в виде деликатеса на столе. Однако существует отдельная группа представителей животного мира, отношения с которыми, наверное, приносят наибольшее количество эмоций: радости или печали, счастья или горя, смеха или слез... Это те, кого называют домашними

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Kamilla Y. Efendieva^{1, 2}, Julia G. Levina¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Vera G. Kalugina¹, Konstantin S. Volkov¹, Polina S. Arimova¹, Alina R. Pankova¹, Anastasiya D. Lamasova¹

¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Innovative Management Methods for Patients Allergic to Cats

The prevalence of allergies to domestic animals increases due to the increase in the number of pets worldwide, followed by serious medical and social problems. Domestic cat (*Felis domesticus*) is one of the most common pets and one of the most frequent (after dust mite) source of indoor allergens and risk factor for bronchial asthma and allergic rhinitis. This review collects relevant information on the issues of hypersensitivity to cat allergens (the term «cat allergy» will be used later). The authors consider issues of diagnosis, treatment and prevention of this condition. Special attention is given to the management of patients with cat allergies and particularly usage of special nutrition for cats that can reduce the level of the main cat allergen *Fel d 1* in the environment. Whereas, this leads to decrease of allergic diseases symptoms severity.

Key words: domestic animals, allergy, cats, allergens, *Fel d 1*, anti-*Fel d 1*-IgY

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Efendieva Kamilla Y., Levina Julia G., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Kalugina Vera G., Arimova Polina S., Volkov Konstantin S., Pankova Alina R., Lamasova Anastasiya D. Innovative Management Methods for Patients Allergic to Cats. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 316–324. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2136

питомцами, но кто практически для любого хозяина прежде всего является членом его семьи или даже самым близким существом на свете [2–4]. И это не зависит от того, есть ли у хозяев семья, дети или внуки. Сложилась парадоксальная ситуация. С одной стороны, человек — вершина эволюции, и кажется, что он должен править миром, в т.ч. животным. А в обычной жизни многие хозяева домашних питомцев сами оказываются в подчиненном положении, не просто посвящая свою жизнь им, «лающим или мяукающим малышам», но и безоговорочно признавая за ними верховенство [5, 6].

Конечно, есть и те, кто не держит дома никаких питомцев, причем редко когда это решение принимается осознанно как неприятие животных рядом с собой. Гораздо более часты ситуации, когда отсутствие домашних животных обусловлено какими-то причинами, связанными с нарушениями здоровья потенциального хозяина. И здесь на первом месте точно стоит аллергия на кошек, собак или и тех и других одновременно, а еще и на другие аллергены. Следует пояснить, что используемые как в популярной, так и в научной медицинской литературе термины «аллергия на кошек», «аллергия на собак» и так далее, конечно же, подразумевают развитие реакций гиперчувствительности на аллергены указанных животных. По данным популяционных исследований, аллергию на кошек имеет каждый пятый взрослый житель Земли [7, 8].

Но ведь природой не просто предопределено, что человек должен каким-то образом сосуществовать с животными и радоваться этой возможности. Имеются даже подтверждения необходимости таких связей с теми, кто специально предназначен быть спутником людей [5]. Существует масса преимуществ такой совместной жизни. Так, повышенная стрессоустойчивость, нормализация артериального давления, спокойный эмоциональный фон — лишь небольшой список подобных эффектов [9–11]. Получается, что если в семью взяли домашнего питомца, а у кого-то из членов семьи (чаще у детей) манифестировала аллергия, единственным выходом из сложившейся ситуации станет избавление от животного. Так, по данным многочисленных исследований, от 5 до 27% кошек отдадут в приюты из-за развития аллергии на них [12–14]. По нашему опыту, рекомендация отдать кошку влияет на психоэмоциональное состояние и качество жизни всех членов семьи.

Аллергия на кошек до сих пор остается нерешенной проблемой с точки зрения терапевтических возможностей, является фактором риска развития бронхиальной астмы и аллергического ринита [15]. Для уменьшения бремени аллергических болезней, обусловленных воздействием аллергенов кошки, необходима разработка новых стратегий профилактики, диагностики и лечения.

ДОМАШНИЕ ЖИВОТНЫЕ И РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В 1999 г. было впервые показано, что риск развития бронхиальной астмы в возрасте 7–9 лет ниже у детей, в семьях которых содержались кошка и/или собака в течение первого года жизни ребенка [16]. Позже были опубликованы результаты исследований, подтвердившие, что ранний контакт с домашними животными ассоциирован с относительно низкой вероятностью развития аллергии у детей в более старшем возрасте [17–19]. Вместе с тем, сводный анализ 11 европейских исследований не подтвердил связи между ранним контактом с животным (в первые 2 года жизни ребенка) и развитием бронхиальной астмы и аллергическо-

го ринита в возрасте 6–10 лет [20]. Дозозависимый эффект контактов с животными был продемонстрирован В. Hesselmar и соавт. [21]. В частности, установлено, что распространенность аллергических болезней была ниже среди детей в возрасте 7–9 лет с большим количеством домашних животных (≥ 2 кошек или собак), постоянно живущих с ребенком в течение первого года жизни (т.н. эффект мини-фермы) [21]. Таким образом, в настоящее время отсутствуют единое мнение и убедительные доказательства в отношении роли домашних животных (кошек и собак) в развитии аллергических болезней. Возможно, ранний тесный контакт в семье с кошками или собаками не увеличивает риск развития аллергии, но также и не подтверждено, оказывает ли он какой-либо защитный эффект. Для четких рекомендаций родителям по ограничению контакта с домашними животными или, наоборот, раннему и тесному контакту в целях первичной профилактики аллергических заболеваний требуются дальнейшие исследования [22].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИИ НА КОШЕК

Аллергия на кошек встречается у 7–25% населения всего мира [23–25] и является серьезной медико-социальной проблемой [26]. Домашняя кошка (*Felis domesticus*) — это самое популярное домашнее животное в мире, которое ассоциируется с человеком уже более 9500 лет [27]. Так, процент домов, в которых содержатся домашние питомцы, варьирует от 5 в Испании, 20 в Швеции, 25 в США и до 65 в Новой Зеландии [3, 15, 25]. Россия занимает третье место в мире (после США и Китая) по числу домашних кошек (около 30 млн) [28]. Соответственно, распространенность сенсибилизации к аллергенам кошек зависит от страны, продолжительности воздействия аллергена и предрасположенности к атопии [25]. Аллергия на кошек встречается как в развитых, так и в развивающихся странах [29, 30], чаще начинается в раннем детстве и прогрессирует до зрелого возраста [31, 32] и даже может выявляться у детей, которые живут в домах, где отсутствуют кошки [16]. Распространенность сенсибилизации к кошачьему аллергену у детей, у которых никогда не было в доме кошек, может достигать 34%, что объясняется пассивным переносом аллергенов из домов с домашними животными [33, 34].

В настоящее время экспертным подкомитетом стандартизации аллергенных препаратов при Всемирной организации здравоохранения и Международном союзе иммунологических обществ зарегистрировано 8 аллергенов кошек (табл.) [35].

Основным кошачьим аллергеном, на который приходится до 100% случаев сенсибилизации человека, является утероглобин Fel d 1 [36], который был впервые выделен еще в 1973 г. [37]. Все кошки вырабатывают Fel d 1 независимо от их породы, возраста, длины шерсти, пола, места проживания (в помещении или на улице) или массы тела [38]. Fel d 1 вырабатывается преимущественно в слюнных, а также в сальных, слезных и анальных железах [39], распределяется по шерсти кошки во время вылизывания, ухода за шерстью (груминга) и выделяется в окружающую среду с шерстью и перхотью [39, 40]. Биологическая функция Fel d 1 для кошек пока не определена, но предполагается, что он выполняет роль феромона / химической сигнализации [8, 41, 42]. Выработка Fel d 1 у кошек может меняться в течение дня [38, 43, 44].

В некоторых исследованиях сообщалось о более высоком содержании Fel d 1 у котят в сравнении с кошками [41, 44, 45], снижении уровня Fel d 1 у котят после кастрации [46]. Влияние тестостерона животного на выработку

Таблица. Распространенность сенсибилизации к аллергенам кошки (адаптировано с изменениями из [24, 36])**Table.** Prevalence of sensitization to cat allergen (adapted with changes from [24, 36])

Аллерген	Класс белка	Основной источник	Пациенты с сенсибилизацией, %	Перекрестная сенсибилизация
Fel d 1	Утероглобин	Слюна	60–100	Сенсибилизация к Fel d 1 выше среди детей с астмой
Fel d 2	Альбумин	Перхоть, сыворотка, моча	14–54	Высокий риск перекрестной сенсибилизации с другими сывороточными альбуминами
Fel d 3	Цистатин	Перхоть	10	–
Fel d 4	Липокалин	Слюна	63	Умеренный риск перекрестной сенсибилизации с Equ c 1 и Can f 6
Fel d 5	IgA	Слюна, сыворотка	38	–
Fel d 6	IgM	Слюна, сыворотка	Неизвестно	–
Fel d 7	Липокалин	Слюна	38	Высокий риск перекрестной сенсибилизации с Can f 1
Fel d 8	Латеринподобный белок	Слюна	19	–

Fel d 1 подтверждено в исследованиях, в которых показано снижение продукции Fel d 1 в 3–5 раз у котят после кастрации и восстановление до прежнего уровня при введении экзогенного тестостерона [41, 46, 47]. В исследовании В. Bastien и соавт. обнаружено, что у пожилых кошек уровень Fel d 1 в слюне, как правило, ниже, чем у молодых [38]. Однако в другом исследовании [40] такие различия установлены не были. Противоречивые результаты могут быть объяснены различиями в числе включенных в исследования кошек, методах сбора материала, включением в исследования интактных или стерилизованных животных [38].

Fel d 1 легко попадает в окружающую среду и присутствует в воздухе в виде частиц перхоти и пыли, пассивно переносится на одежду [8, 48], в результате чего аллерген может быть обнаружен повсеместно, в т.ч. и в домах без кошек, личном и общественном транспорте, на уровне ≥ 8 мкг/сут на 1 г пыли, что превышает пороговое значение, связанное с сенсибилизацией [49–51].

Fel d 1 не обладает значительной перекрестной IgE-реактивностью с белками других млекопитающих [24]. Хотя моносенсибилизация к Fel d 1 является распространенным явлением, индивидуумы, сенсибилизированные к аллергенам кошки Fel d 2 (альбумин) и Fel d 4 (липокалин), также обычно имеют сенсибилизацию к Fel d 1 [23]. Поскольку Fel d 1 является основным аллергеном кошки, IgE-сенсибилизация к Fel d 1, как правило, эквивалентна сенсибилизации к экстракту аллергенов кошки при прогнозировании аллергии на нее [23, 31, 36].

В исследовании BAMSE/MeDALL продемонстрировано, что распространенность сенсибилизации к аллергенам животных повышается с возрастом. Так, в популяционной когорте частота сенсибилизации к аллергенам животных возрастает с 5,7% в возрасте 3–6 лет до 17,2% в возрасте 14–17 лет. Сенсибилизация к аллергену кошки увеличилась с 6,4 до 19,0%. Полисенсибилизация к ≥ 3 аллергенам кошки была лучшим предиктором развития аллергии на кошку, чем концентрация специфических IgE к экстракту аллергенов кошки. Обнаружено, что сенсибилизация к Fel d 1 и полисенсибилизация к аллергенам кошки в возрасте 4 и 8 лет являются прогностическими маркерами риска развития аллергии на кошек в возрасте 16 лет [31].

В своем исследовании А. Vjerg и соавт. показали, что среди школьников, проживающих на севере

Швеции, симптомы бронхиальной астмы после контакта с кошками были связаны с сенсибилизацией к Fel d 1 и Fel d 4. Эта взаимосвязь наблюдалась уже при умеренном уровне сенсибилизации к Fel d 4 (1–15 ISU), при котором большинство детей также были сенсибилизированы к Fel d 1. Астма была ассоциирована с более высоким уровнем сенсибилизации к компонентам аллергенов кошки [52].

У детей с тяжелым течением аллергической бронхиальной астмы определялись более высокие титры специфических IgE к аллергенам кошек и других животных, а также полисенсибилизация по результатам молекулярной компонент-разделенной диагностики [53].

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ НА КОШЕК

Диагностика аллергии на кошек хорошо изучена и основывается на сопоставлении симптомов, возникающих при контакте с животным, и выявлении сенсибилизации к экстрактам аллергенов кошек с помощью кожных прик-тестов или по содержанию специфических IgE в сыворотке крови. Молекулярная компонент-разделенная диагностика позволяет определить отдельные компоненты экстракта аллергенов кошки (мажорные и минорные аллергены), клиническое значение которых при аллергии на домашних животных окончательно не изучено [54].

Применение молекулярной компонент-разделенной диагностики у пациентов с аллергией на кошек открывает новые возможности для определения первичного источника сенсибилизации, дифференциальной диагностики истинной сенсибилизации и перекрестной реактивности [24] и может быть рекомендовано пациентам с поливалентной сенсибилизацией и/или бронхиальной астмой [53].

УПРАВЛЕНИЕ АЛЛЕРГИЕЙ НА КОШЕК

Элиминационные меры

Наиболее частой рекомендацией при установленной аллергии на кошек является прекращение контакта с животным для снижения аллергенной нагрузки и уменьшения выраженности клинических симптомов аллергии [27, 55, 56], однако данная рекомендация не подкреплена доказательствами [25, 57, 58].

Учитывая особенности Fel d 1, требуется до 20 мес для снижения концентрации аллергена до уровня тако-

вого в домах без кошек и уменьшения выраженности симптомов [59]. Многие родители не придерживаются рекомендации прекратить контакт с животным [39], несмотря на наличие симптомов у детей, поскольку в реальной жизни удаление кошки из семьи приводит к различным эмоциональным проблемам, связанным с изменением привычного образа жизни [34]. После постоянного контакта с кошкой в течение нескольких месяцев у некоторых пациентов возможно развитие толерантности [60], однако продолжительность ее неизвестна, и у многих взрослых, у которых в детстве были кошки, могут развиться тяжелые проявления бронхиальной астмы при повторном контакте с кошками даже спустя много лет [34].

Следующие альтернативные меры в некоторых случаях являются более предпочтительными в сравнении с рекомендацией по удалению животного из дома:

- ограничение нахождения животного в спальне [61–63];
- регулярное купание животного (не реже 2 раз/нед) [55, 64, 65];
- применение специальных лосьонов для купания животного [63, 66];
- использование очистителей воздуха и пылесосов с HEPA-фильтрами [57, 67, 68];
- снятие ковров [57, 59, 62];
- влажная уборка полов и поверхностей [62];
- использование чехлов для матрасов и подушек [25, 27, 62];
- использование ночной ламинарной вентиляции [25, 64, 69];
- смена одежды после посещения помещения с высоким содержанием аллергенов [57].

Некоторые из этих мер являются дорогостоящими, многие имеют временный эффект. Так, например, уровень аллергенов на шерсти кошки возвращается к исходному уже через 24 ч после купания, и это при том, что регулярное купание кошки затруднительно [39, 65, 70].

«Гипоаллергенные» животные

Уже более 10 лет обсуждается вопрос выведения гипоаллергенных кошек, а некоторые породы уже рекламируют как гипоаллергенные, что обосновано отсутствием шерсти и более низким содержанием Fel d 1 в перхоти. Однако при этом сохраняется воздействие аллергенов, содержащихся, например, в слюне. Более того, существенных различий между уровнями аллергенов в окружающей среде при содержании «обычных» животных по сравнению с т.н. гипоаллергенными не обнаружено [27, 55, 71]. Не удалось вывести гипоаллергенных кошек и в результате модификации генов [72]. Таким образом, на сегодняшний день научных доказательств, подтверждающих клинические преимущества гипоаллергенности отдельных пород кошек, не получено.

Фармакотерапия

К основным симптомам аллергии на кошек относят проявления ринита, конъюнктивита и бронхиальной астмы. В лечении при возникновении и сохранении симптомов аллергии, несмотря на проведение элиминационных мероприятий, рекомендованы антигистаминные препараты, интраназальные и ингаляционные глюкокортикостероиды [24].

Аллергенспецифическая иммунотерапия

В настоящее время имеется ограниченное количество данных об эффективности и безопасности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) экстрактами

аллергенов кошек (подкожной и сублингвальной), полученных в качественных рандомизированных контролируемых исследованиях [73]. Большинство исследований проведено более 20–30 лет назад, и они включали преимущественно взрослых пациентов [74–76].

Имеющиеся двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования с участием взрослых по оценке клинической и иммунологической эффективности подкожной АСИТ с использованием различных препаратов экстрактов аллергенов кошек и режимов введения продемонстрировали противоречивые результаты [77]. Так, в одних исследованиях при применении подкожной АСИТ с экстрактом аллергенов кошки у взрослых пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в сравнении с плацебо отмечались значимое уменьшение степени выраженности симптомов и/или снижение сенсibilизации по результатам аллерген-специфических провокационных тестов (конъюнктивальные, назальные и бронхиальные). Однако снижения неспецифической бронхиальной гиперреактивности после 12 мес лечения выявлено не было [75–77]. По данным других исследователей, подкожная АСИТ с экстрактом аллергенов кошки продемонстрировала снижение сенсibilизации по результатам кожного тестирования и дозозависимое увеличение концентрации аллерген-специфических IgG и IgG₄ [78–80]. С участием детей и подростков с бронхиальной астмой и аллергией на кошек проведено два двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования, показавших значительное снижение аллерген-специфической бронхиальной гиперреактивности, снижение сенсibilизации по результатам кожных тестов, а также повышение содержания аллерген-специфических IgG и IgG₄ после 12 мес подкожной АСИТ [74, 81].

Эффективность и безопасность сублингвальной АСИТ экстрактом аллергенов кошки изучали в двух высококачественных исследованиях с участием взрослых пациентов. По данным Н. Nelson и соавт., не обнаружено существенных различий в оценке тяжести симптомов и индексе заложенности носа после 105 сут сублингвальной АСИТ по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с аллергическим конъюнктивитом и/или бронхиальной астмой [82]. Значительно позже Е. Alvarez-Cuesta и соавт. показали снижение индекса назальных симптомов, а также сенсibilизации по результатам кожных тестов в группе взрослых, моносенсibilизированных к аллергенам перхоти кошек, после сублингвальной АСИТ по сравнению с плацебо через 12 мес после начала терапии [83]. В Российской Федерации аллергены кошки для проведения АСИТ не зарегистрированы.

Основываясь на имеющихся данных, можно предположить, что, вероятно, АСИТ аллергенами кошки может быть эффективна у пациентов с аллергическим ринитом, конъюнктивитом и/или бронхиальной астмой, имеющих моносенсibilизацию к аллергену кошки (Fel d 1) и недостаточно контролируемых другими методами терапии [34], а также может быть рекомендована пациентам, у которых симптомы бронхиальной астмы развиваются при непрямом воздействии аллергенов кошки и имеющим первичную сенсibilизацию к данным аллергенам [73]. Однако для достижения оптимального контроля болезни это требует многолетнего лечения [25]. Кроме того, для получения убедительных доказательств клинической и экономической эффективности, а также безопасности АСИТ необходимы дальнейшие качественные двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования [77].

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОШЕК

Пассивная иммунотерапия моноклональными антителами

Пассивная иммунотерапия моноклональными антителами пациентов с аллергией на кошек была проведена в клинических исследованиях двух высокоаффинных специфических человеческих моноклональных IgG₄: REGN1908 и REGN1909 к Fel d 1. Указанные антитела блокируют связывание Fel d 1 с IgE *in vitro* и предотвращают дегрануляцию тучных клеток *in vivo*. Показано, что однократная доза REGN1908-1909 приводила к быстрому и клинически значимому уменьшению выраженности симптомов аллергического ринита путем блокирования раннего аллергического ответа на назальную провокацию кошачьим аллергеном у пациентов с аллергией на кошек [84]. Необходимы дальнейшие клинические исследования по оценке эффективности и безопасности этого метода лечения.

Вакцинация кошек против Fel d 1

Возможным альтернативным подходом к лечению аллергии на кошек у людей является вакцинация кошек против Fel d 1. Так, команда ученых из Швейцарии, Латвии и Великобритании разработала конъюгированную вакцину, нейтрализующую Fel d 1, для изготовления которой использовали рекомбинантный Fel d 1 и вирусоподобную частицу, полученную из вируса мозаики огурца, содержащего универсальный Т-клеточный эпитоп tt830-843 (CuMV_{TT}), полученный из столбнячного токсина. Целью вакцинации кошек против Fel d 1 являлась индукция специфических IgG, способных нейтрализовать молекулу *in situ* (в слюне или слезах), что делает кошку менее аллергенной для людей, sensibilizированных к Fel d 1. Вакцину протестировали на 54 кошках в четырех различных исследованиях *in vitro* и *in vivo* и подтвердили, что она нейтрализует Fel d 1, снижает его содержание в образцах выделений (слезы) кошек. Согласно результатам исследований, все кошки выработали устойчивый иммунный ответ на аллерген, а повторная иммунизация (вакцину вводили трижды, с интервалом в 21 сут) способствовала поддержанию специфического IgG-ответа на высоком уровне до 252-го дня наблюдения. Важно подчеркнуть, что вакцина хорошо переносилась кошками и не оказывала на них токсического воздействия. Незначительные признаки, включая повышение температуры тела, потерю аппетита или снижение активности, были обратимыми и исчезали через 24–72 ч после иммунизации [85]. Однако для подтверждения клинической эффективности данного подхода требуется дальнейшее проведение исследований.

Изменение рациона питания кошки

J. Pezzali и соавт. предположили, что изменение рациона питания кошки, направленное на снижение выработки кожного сала (например, уменьшение соотношения ω_6/ω_3 жирных кислот, добавление в пищу изофлавонов и фитоэстрогенов, снижение гликемического индекса за счет снижения содержания углеводов), может уменьшить выработку Fel d 1 [86]. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства клинической эффективности таких модификаций рациона питания кошек.

Анти-Fel d 1-терапия кошек

В 2019 г. был предложен инновационный подход в ведении пациентов с аллергией на кошек, позволяющий снизить концентрацию Fel d 1 в слюне и сальных

железах животных [87], а значит, уменьшить его концентрацию в окружающей среде и, в свою очередь, привести к уменьшению выраженности симптомов аллергических болезней у пациентов, страдающих аллергией на кошек. E. Satyaraj и соавт. основываясь на выводах о том, что для нейтрализации аллергенности Fel d 1 необходимо поликлональное связывание антител с Fel d 1, оценили эффективность иммуноглобулина Y (IgY), полученного из птичьего желтка, направленного против Fel d 1 [87]. IgY является поликлональным антителом, птичьим аналогом IgG млекопитающих, вырабатывается в естественных условиях у домашних птиц, например у кур, и обнаруживается в сыворотке и яичных желтках. Куры продуцируют IgY против антигенов окружающей среды, которые далее поступают в куриные яйца, чтобы обеспечить пассивный иммунитет своему потомству [88, 89]. Подвергая кур воздействию Fel d 1, получили анти-Fel d 1-IgY, которые блокировали связывание Fel d 1 слюны с Fel d 1-специфическим IgE *in vitro* [87].

Далее было высказано предположение, что использование анти-Fel d 1-IgY при кормлении кошек снизит уровень иммунологически активного Fel d 1 в кошачьей слюне. Сухой корм для кошек был обработан яичным продуктом, содержащим анти-Fel d 1-IgY. Во время нахождения корма в ротовой полости кошки анти-Fel d 1-IgY связываются с несколькими эпитопами Fel d 1 слюны животного. Связанный и нейтрализованный Fel d 1 затем распространяется на шерсть кошки в результате вылизывания и попадает в окружающую среду, но он не может связываться с IgE sensibilizированного человека. На основании этих гипотез было проведено первое пилотное исследование *in vivo*. На первом этапе исследования собирали слюну у 6 здоровых взрослых домашних короткошерстных кошек перед утренним кормлением и через 1, 3 и 5 ч после приема пищи. Все кошки получали контрольную диету (без анти-Fel d 1-IgY) в течение 2 нед, а затем тестовую диету с добавлением анти-Fel d 1-IgY на протяжении 6 нед. Значительное уменьшение содержания активного Fel d 1 в слюне было обнаружено в течение 2 нед после начала тестовой диеты, а спустя 6 нед содержание активного Fel d 1 снизилось в среднем на 30% [26]. На втором этапе у 20 здоровых взрослых домашних короткошерстных кошек в течение 5 нед исследования 5 дней в неделю через 5 ч после утреннего кормления собирали слюну. В течение первой недели кошек кормили контрольной диетой, далее в течение 4 нед 9 кошек получали контрольную диету, а остальные 11 — тестовую диету с IgY против Fel d 1. К 3-й нед наблюдения уровень активного Fel d 1 у кошек, получавших тестовую диету, снизился в среднем на 24%. Полученные результаты свидетельствуют, что анти-Fel d 1-IgY связывают Fel d 1 в слюне кошек, тем самым блокируя способность последнего связываться с IgE и индуцировать IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток. Поскольку моноклональные антитела против Fel d 1 не могут вызывать такой же эффект [87], можно сделать вывод, что для предотвращения его связывания с IgE и инициации IgE-опосредованного каскада аллергических реакций должны быть заблокированы множественные эпитопы Fel d 1 [26].

Влияние анти-Fel d 1-IgY на содержание активного Fel d 1 в шерсти и перхоти кошек было изучено в исследовании 105 здоровых домашних короткошерстных кошек в возрасте от 7 мес до 17 лет, обоих полов, стерилизованных или интактных [90]. На протяжении 2 нед у них собирали шерсть 4 раза, далее — еженедельно в течение 10 нед, когда кошки получали корм с анти-Fel d 1-IgY.

Начиная с 3-й нед наблюдения содержание активного Fel d 1 в шерсти и перхоти кошек, собранных при расчесывании, было значительно ниже по сравнению с исходными уровнями. Снижение концентрации активного Fel d 1 было отмечено у 97% кошек, у 86% кошек зарегистрировано снижение на $\geq 30\%$, у 50% кошек — на $\geq 50\%$. В среднем количество активного Fel d 1 к 10-й нед наблюдения снизилось на 47% от исходного уровня. Наиболее выраженное снижение содержания активного Fel d 1 зафиксировано у кошек с изначально более высоким уровнем активного Fel d 1 [90].

Руководствуясь тем, что снижение уровня активного Fel d 1 в слюне и шерсти кошек в результате анти-Fel d 1-терапии кошек способствует уменьшению количества кошачьих аллергенов, выделяемых в окружающую среду, а также тем, что если аллергенная нагрузка снижается до уровня ниже индивидуального порогового значения, возможно уменьшение выраженности клинических симптомов аллергии, авторы для подтверждения своего предположения выполнили рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование [91]. Критериями включения являлись наличие выраженной чувствительности пациента к аллергенам кошки в анамнезе, положительный прик-тест на стандартизированный экстракт аллергенов кошки, отсутствие бронхиальной астмы и документально подтвержденный вариабельный ответ на высокие/низкие уровни Fel d 1 при предварительном тестировании. Из 114 добровольцев, прошедших скрининг, только 11 человек соответствовали всем критериям, были включены и завершили исследование. Восемь здоровых домашних короткошерстных кошек на протяжении 8 нед получали либо контрольную ($n = 4$), либо тестовую ($n = 4$) диету. Последняя состояла из контрольной диеты с добавлением яичного ингредиента, содержащего анти-Fel d 1-IgY. В течение последних 4 нед исследования одеяла, которыми пользовались кошки в качестве подстилки, держали в климатических камерах для обеспечения контролируемой окружающей среды. Каждая камера была оснащена подстилкой (одеялом) либо от кошки, получавшей контрольную диету, либо от кошки, питавшейся тестовым кормом. В течение 1-й нед все пациенты, участвовавшие в исследовании, подверглись предварительному воздействию в камере, оснащенной подстилкой, используемой кошкой, находящейся на контрольной диете. На 2-й нед участников случайным образом отбирали для первичного воздействия в климатической камере, оснащенной подстилкой, используемой кошкой, находящейся на контрольной диете, а на 4-й нед — для вторичного воздействия аллергенами кошки, находящейся на тестовой диете, или наоборот. Воздействие продолжалось 3 ч или до тех пор, пока симптомы не становились невыносимыми. Пациенты регистрировали свои симптомы и степень их тяжести по общей шкале назальных симптомов (TNSS) и общей шкале глазных симптомов (TOSS) каждые 15 мин. Для статистической оценки результаты, полученные после первичного и вторичного воздействия, сравнивали с данными, полученными после предварительного воздействия аллергенов кошки, с целью уменьшения вклада возможного эффекта плацебо.

Камеры, оснащенные подстилками, используемыми кошками, находящимися на тестовой диете, содержали меньшее количество Fel d 1. Общий балл назальных симптомов (ринорея, чихание, зуд и заложенность носа), а также балл заложенности носа были значительно ниже у участников, подвергшихся воздействию аллергена кошек, находившихся на тестовой диете по сравнению с предварительным воздействием ($p = 0,0350$

и $p = 0,0055$ соответственно). Авторы также отметили уменьшение степени выраженности таких симптомов, как зуд в носу, чихание и ринорея, однако снижение этих показателей не было статистически значимым. В то же время снижение общего балла глазных симптомов (гиперемия, зуд глаз и слезотечение) не достигло статистической значимости, тогда как баллы, оценивающие зуд глаз, значительно уменьшились ($p = 0,0072$) [91].

Безусловно, полученные результаты обнадеживают и предполагают снижение интенсивности проявлений аллергических болезней у владельцев кошек, чувствительных к Fel d 1, однако требуются дальнейшие клинические исследования с включением большего числа пациентов, в т.ч. детей и подростков.

Куриные яйца и яичные продукты, содержащие специфические IgY, безопасно использовали в медицине и ветеринарии на протяжении многих веков [92–94]. Применение концентрированного IgY из куриных яиц возникло совсем недавно, но также было показано, что оно безопасно для других видов животных [95, 96]. В работе R. Matulka и соавт. оценивали безопасность корма для кошек, содержащего ингредиент яичного продукта с анти-Fel d 1-IgY, для исключения его мутагенных или генотоксических эффектов. В рандомизированное контролируемое слепое исследование были включены 42 здоровые взрослые домашние кошки (21 кот и 21 кошка). На момент начала исследования возраст кошек составлял от 1 до 3 лет, масса тела — от 2,4 до 6,1 кг. Коты были стерилизованы, а кошки были интактными, нерожавшими и небеременными. Проводились клинические осмотры, клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализы мочи, оценка потребления корма и массы тела, а также показателей заболеваемости и смертности. Установлено, что при добавлении в сухой корм для кошек исследуемого ингредиента в течение 26 нед каких-либо различий между тестируемой и контрольной группой не отмечалось, побочных эффектов не наблюдали. Отсутствие мутагенного потенциала и хромосомных aberrаций подтверждает отсутствие генотоксичности исследованного ингредиента. На основании полученных результатов было сделано заключение, что анти-Fel d 1-IgY безопасен для кошек при применении даже в количествах, во много раз превышающих используемые в исследованиях по оценке эффективности [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в аллергологии и клинической иммунологии за последние годы, проблема лечения аллергии на кошек все еще остается нерешенной. Наиболее частым подходом к лечению в случае подтверждения наличия аллергии на кошек остается рекомендация по удалению животного из дома, что является стрессовым фактором для всех членов семьи и оказывает неблагоприятное воздействие на организм животного. Другие профилактические и лечебные мероприятия, как правило, носят временный характер и требуют дальнейших исследований для доказательства своей эффективности и безопасности. Инновационный подход к ведению пациентов с аллергией на кошек, заключающийся в применении кошачьего корма, содержащего анти-Fel d 1-IgY, нейтрализующего основной аллерген Fel d 1, является уникальным, поскольку, не влияя на естественную выработку кошкой Fel d 1 и не оказывая неблагоприятного воздействия на ее здоровье, позволяет снизить количество Fel d 1 в окружающей среде и уменьшить выраженность

симптомов у пациентов без прямого воздействия на их организм. Требуется дальнейшие исследования, подтверждающие эффективность данного подхода в реальной клинической практике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Нестле.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies «MSD Pharmaceuticals», «FORT»,

Shire Biothech Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Ю.Г. Левина

<http://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

В.Г. Калугина

<http://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

П.С. Аримова

<http://orcid.org/0000-0003-0867-7342>

К.С. Волков

<http://orcid.org/0000-0002-5844-5075>

А.Р. Панкова

<https://orcid.org/0000-0002-7628-122X>

А.Д. Ламасова

<https://orcid.org/0000-0002-8976-9507>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Turner DC. A review of over three decades of research on cat-human and human-cat interactions and relationships. *Behav Processes*. 2017;141(Pt 3):297–304. doi:10.1016/j.beproc.2017.01.008.
- Freiwald A, Litster A, Weng HY. Survey to investigate pet ownership and attitudes to pet care in metropolitan Chicago dog and/or cat owners. *Prev Vet Med*. 2014;115(3–4):198–204. doi:10.1016/j.prevetmed.2014.03.025.
- Burns K. *Pet ownership stable, veterinary care variable*. Available online: <https://www.avma.org/News/JAVMANews/Pages/190115a.aspx>. Accessed on June 3, 2019.
- Arahori M, Kuroshima H, Hori Y, et al. Owners' view of their pets' emotions, intellect, and mutual relationship: Cats and dogs compared. *Behav Processes*. 2017;141(Pt 3):316–321. doi:10.1016/j.beproc.2017.02.007.
- Pongracz P, Szapu JS. The socio-cognitive relationship between cats and humans — Companion cats (*Felis catus*) as their owners see them. *Appl Anim Behav Sci*. 2018;207:57–66. doi:10.1016/j.applanim.2018.07.004.
- Finka LR, Ward J, Farnworth MJ, Mills DS. Owner personality and the wellbeing of their cats share parallels with the parent-child relationship. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211862. doi:10.1371/journal.pone.0211862.
- Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2007;62(3):301–309. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
- Zahradnik E, Raulf M. Respiratory Allergens from Furred Mammals: Environmental and Occupational Exposure. *Vet Sci*. 2017;4(3):38. doi:10.3390/vetsci4030038.
- Levine GN, Allen K, Braun LT, et al. Pet Ownership and Cardiovascular Risk A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(23):2353–2363. doi:10.1161/CIR.0b013e31829201e1.
- Kertes DA, Liu J, Hall NJ, et al. Effect of Pet Dogs on Children's Perceived Stress and Cortisol Stress Response. *Soc Dev*. 2017;26(2):382–401. doi:10.1111/sode.12203.
- Bao JK, Schreer G. Pets and Happiness: Examining the Association between Pet Ownership and Wellbeing. *Anthrozoos*. 2016;29(2):283–296. doi:10.1080/08927936.2016.1152721.
- Alberthsen C, Rand J, Morton J, et al. Numbers and Characteristics of Cats Admitted to Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA) Shelters in Australia and Reasons for Surrender. *Animals (Basel)*. 2016;6(3):23. doi:10.3390/ani6030023.
- Coe JB, Young I, Lambert K, et al. A scoping review of published research on the relinquishment of companion animals. *J Appl Anim Welf Sci*. 2014;17(3):253–273. doi:10.1080/1088705.2014.899910.
- Casey RA, Vandenbussche S, Bradshaw JWS, Roberts MA. Reasons for Relinquishment and Return of Domestic Cats (*Felis silvestris catus*) to Rescue Shelters in the UK. *Anthrozoos*. 2009;22(4):347–358. doi:10.2752/089279309X12538695316185.
- Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):616–625. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.026
- Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999;29(5):611–617. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00534.x.
- Owby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002;288(8):963–972. doi:10.1001/jama.288.8.963.
- Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63(7):857–864. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01732.x.
- Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(9):1377–1385. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04032.
- Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*. 2012;7(8):e43214. doi:10.1371/journal.pone.0043214.
- Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208472. doi:10.1371/journal.pone.0208472.
- Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr*. 2013;9(2):112–119. doi:10.1007/s12519-013-0412-6.

23. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:495–505. doi: 10.1111/cea.13355.
24. Chan SK, Leung DYM. Dog and Cat Allergies: Current State of Diagnostic Approaches and Challenges. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(2):97–105. doi: 10.4168/air.2018.10.2.97.
25. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018;73(6):1206–1222. doi: 10.1111/all.13391.
26. Satyaraj E, Li Q, Sun P, Sherrill S. Anti-Fel d 1 immunoglobulin Y antibody-containing egg ingredient lowers allergen levels in cat saliva. *J Feline Med Surg*. 2019;21(10):875–881. doi: 10.1177/1098612X19861218.
27. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter — furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):223.e1–15. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.015.
28. Где живёт больше всего кошек? // *CatPeople*. 2020. [Gde zhivet bol'she vsego koshek? *CatPeople*. 2020. (In Russ.) Доступно по: <http://catpeople.ru/catification/gde-zhivyot-bolshe-vsego-koshek.html>. Ссылка активна на 01.08.2020.
29. Oluwole O, Arinola GO, Ana GR, et al. Relationship between household air pollution from biomass smoke exposure, and pulmonary dysfunction, oxidant-antioxidant imbalance and systemic inflammation in rural women and children in Nigeria. *Glob J Health Sci*. 2013;5(4):28–38. doi: 10.5539/gjhs.v5n4p28.
30. Kabengele BO, Kayembe J-M, Kayembe PK, et al. Factors associated with uncontrolled asthma in adult asthmatics in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0215530. doi: 10.1371/journal.pone.0215530.
31. Asaranoj A, Hamsten C, Waden K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):813–821.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
32. Nissen SP, Kjaer HF, Host A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):549–555. doi: 10.1111/pai.12108.
33. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(6):754–761. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00472.x.
34. Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy*. 2019;74(Suppl 107):5–17. doi: 10.1111/all.14013.
35. World Health Organization/International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS). *Allergen Nomenclature Sub-Committee Allergen Nomenclature: Fel d 1*. Available online: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=319>. Accessed on June 3, 2019.
36. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
37. Ohman JL, Jr, Lowell FC, Bloch KJ. Allergens of mammalian origin: characterization of allergen extracted from cat pelts. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;52(4):231–241. doi: 10.1016/0091-6749(73)90061-4.
38. Bastien BC, Gardner C, Satyaraj E. Influence of time and phenotype on salivary Fel d 1 in domestic shorthair cats. *J Feline Med Surg*. 2019;21(10):867–874. doi: 10.1177/1098612X19850973.
39. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:14. doi: 10.1186/s13223-018-0239-8.
40. Kelly SM, Karsh J, Marcelo J, et al. Fel d 1 and Fel d 4 levels in cat fur, saliva, and urine. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1990–1992.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.033.
41. Jalil-Colome J, de Andrade AD, Birnbaum J, et al. Sex difference in Fel d 1 allergen production. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):165–168. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70238-5.
42. Durairaj R, Pageat P, Bienboire-Frosini C. Another cat and mouse game: Deciphering the evolution of the SCGB superfamily and exploring the molecular similarity of major cat allergen Fel d 1 and mouse ABP using computational approaches. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197618. doi: 10.1371/journal.pone.0197618.
43. Nicholas C, Wegjenka G, Havstad S, et al. Influence of cat characteristics on Fel d 1 levels in the home. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(1):47–50. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60834-4.
44. Wentz PE, Swanson MC, Reed CE. Variability of cat-allergen shedding. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(1 Pt 1):94–98. doi: 10.1016/0091-6749(90)90228-v.
45. Bienboire-Frosini C, Cozzi A, Lafont-Lecuelle C, et al. Immunological differences in the global release of the major cat allergen Fel d 1 are influenced by sex and behaviour. *Vet J*. 2012;193(1):162–167. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.09.031.
46. Charpin, C, Zielonka, TM, Charpin, D, et al. Effects of castration and testosterone on Fel d I production by sebaceous glands of male cats: II – morphometric assessment. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(12):1174–1178. doi: 10.1111/j.1365-2222.1994.tb03325.x.
47. Morris DO. Human allergy to environmental pet danders: a public health perspective. *Vet Dermatol*. 2010;21(5):441–449. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00882.x.
48. Salo PM, Arbes SJ, Jr, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):350–359. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1071.
49. Gulbahar O, Sin A, Mete N, et al. Sensitization to cat allergens in non-cat owner patients with respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6):635–639. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61868-6.
50. Liccardi G, Calzetta L, Baldi G, et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:3. doi: 10.1186/s12948-018-0081-z.
51. Grant T, Rule AM, Koehler K, et al. Sampling Devices for Indoor Allergen Exposure: Pros and Cons. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(1):9. doi: 10.1007/s11882-019-0833-y.
52. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, et al. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):557–563. doi: 10.1111/pai.12422.
53. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(2):187–192. doi: 10.1111/pai.12198.
54. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016;71(7):1066–1068. doi: 10.1111/all.12917.
55. Butt A, Rashid D, Lockey RF. Do hypoallergenic cats and dogs exist? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):74–76. doi: 10.1016/j.anai.2011.12.005.
56. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002989. doi: 10.1002/14651858.CD002989.
57. Cosme-Blanco W, Arce-Ayala Y, Malinow I, et al. Primary and secondary environmental control measure for allergic diseases. In: Mahmoudi M, Ledford CT, eds. *Allergy and Asthma*. Warren, MI: Springer International Publishing; 2018. pp. 1–36.
58. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466–476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
59. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):730–734. doi: 10.1016/0091-6749(89)90006-7.
60. Kelly LA, Erwin EA, Platts-Mills TA. The indoor air and asthma: the role of cat allergens. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(1):29–34. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834db10d.
61. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2011;41(2 Suppl 1):S5–S32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012.
62. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):189–194. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62176-x.

63. Аллергология и иммунология / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хайтова; Союз педиатров России (и др.) — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 512 с. — (Практические рекомендации для педиатров). [*Allergologiya i immunologiya*. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaitov RM; Soyuz pediatrov Rossii (et al.), eds. Moscow: Pediatr; 2020. 512 p. (Prakticheskie rekomendatsii dlya pediatrov). (In Russ).]
64. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(6):393–401.
65. Nageotte C, Park M, Havstad S, et al. Duration of airborne Fel d 1 reduction after cat washing. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(2):521–522. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.049.
66. Moral Gregorio A, Carretero Anibarro P, Mateo Borrega M, Zapata Yebenes J. Capítulo 20: Principales alergenos de interior. En: Davila Gonzalez IJ, Jauregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuno JM, eds. *Tratado de Alergología*. 2a edn, Tomo 1.
67. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, et al. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):115–120. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9712110.
68. Gore RB, Bishop S, Durrell B, et al. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):765–769. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01678.x.
69. Warner JO. Use of temperature-controlled laminar airflow in the management of atopic asthma: clinical evidence and experience. *Thorax*. 2017;71(4):181–188. doi: 10.1177/1753465817690505.
70. Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(3):307–312. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70242-2.
71. Vredegoor DW, Willemsse T, Chapman MD, et al. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):904–909.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.013.
72. Sheridan K. *Don't hold your breath for allergy-free cats*. MIT Biotechnology Review. 2018. Available online: <https://www.technologyreview.com/s/611671/dont-hold-your-breath-for-allergy-free-cats>. Accessed on July 12, 2019.
73. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(Suppl 25):1–101. doi: 10.1111/pai.13189.
74. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77(3):478–487. doi: 10.1016/0091-6749(86)90183-1.
75. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(8):860–867.
76. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, et al. Monoclonal antibody standardised cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(3):556–566. doi: 10.1016/S0091-6749(94)70067-2.
77. Dhami S, Agarwal A. Does evidence support the use of cat allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18(4):350–355. doi: 10.1097/ACI.0000000000000457.
78. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(5):955–964. doi: 10.1016/0091-6749(91)90417-m.
79. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, et al. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):155–161. doi: 10.1067/mai.2003.41.
80. Nanda A, O'connor M, Anand M, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(6):1339–1344. doi: 10.1016/j.jaci.2004.08.049.
81. Bertelsen A, Andersen J, Christensen J, et al. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy*. 1989;44(5): 330–335. doi: 10.1111/j.1398-9995.1989.tb00454.x.
82. Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(2): 229–236. doi: 10.1016/0091-6749(93)90166-d.
83. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, et al. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy*. 2007;62(7):810–817. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01365.x.
84. Orengo JM, Radin AR, Kamat V, et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun*. 2018;9(1):1421. doi: 10.1038/s41467-018-03636-8.
85. Thoms F, Jennings GT, Maudrich M, 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(1): 193–203. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.050.
86. Pezzali JG, Smith SC, Aldrich CG. An overview of the effect of diet on the allergenicity of cats to susceptible humans. *SOJ Vet Sci*. 2018;4(1):1–9. doi: 10.15226/2381-2907/4/2/00151.
87. Satyaraj E, Sun P, Sherrill S. *Fel d 1 blocking antibodies against the major cat allergen Fel d 1*. Poster presented at: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; June 1–5, 2019; Lisbon, Portugal.
88. Hamal KR, Burgess SC, Pevzner IY, Erf GF. Maternal antibody transfer from dams to their egg yolks, egg whites, and chicks in meat lines of chickens. *Poult Sci*. 2006;85(8):1364–1372. doi: 10.1093/ps/85.8.1364.
89. Bedrani L, Helloin E, Guyot N, et al. Passive maternal exposure to environmental microbes selectively modulates the innate defences of chicken egg white by increasing some of its antibacterial activities. *BMC Microbiol*. 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2180-13-128.
90. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, et al. Reduction of active Fel d 1 from cats using an antiFel d 1 egg IgY antibody. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(2):68–73. doi: 10.1002/iid3.244.
91. Wedner HJ, Satyaraj E, Gardner C, et al. *Pilot study to determine the effect of feeding cat food made with egg product containing anti-Fel d 1 antibodies to cats on human allergy symptoms*. Poster presented at: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; June 1–5, 2019; Lisbon, Portugal.
92. Van Nguyen S, Umeda K, Yokoyama H, et al. Passive protection of dogs against clinical disease due to Canine parvovirus-2 by specific antibody from chicken egg yolk. *Can J Vet Res*. 2006;70(1):62–64.
93. Rahman S, Van Nguyen S, Icatlo FC, Jr, et al. Oral passive IgY-based immunotherapeutics: a novel solution for prevention and treatment of alimentary tract diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1039–1048. doi: 10.4161/hv.23383.
94. Schade R, Calzado EG, Sarmiento R, et al. Chicken egg yolk antibodies (IgY-technology): a review of progress in production and use in research and human and veterinary medicine. *Altern Lab Anim*. 2005;33(2):129–154. doi: 10.1177/026119290503300208.
95. Ikemori Y, Kuroki M, Peralta RC, et al. Protection of neonatal calves against fatal enteric colibacillosis by administration of egg yolk powder from hens immunized with K99-piliated enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Am J Vet Res*. 1992;53(11):2005–2008.
96. Sudjarwo SA, Indriyani W, Nasronudin N, et al. Acute oral toxicity of immunoglobulin Y (IgY) anti HIV in mice. *J Appl Pharm Sci*. 2015;5(3):123–126. doi: 10.7324/JAPS.2015.50218.
97. Matulka RA, Thompson L, Corley D. Multi-Level Safety Studies of Anti Fel d 1 IgY Ingredient in Cat Food. *Front Vet Sci*. 2020;6:477. doi: 10.3389/fvets.2019.00477.