

Получена: 25 апреля 2020 / Принята: 2 мая 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.005

УДК 616-056.25:612.017.3-07-053.2/.6(048)

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТТЕРНЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Кристина Г. Влашенюк<sup>1</sup>, Марина А. Моренко<sup>1</sup>,  
Сауле М. Жумамбаева<sup>1</sup>, Рафаил И. Розенсон<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра детских болезней №1,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** на сегодняшний день молекулярная диагностика является инновационным подходом, используемым для характеристики молекулярных компонентов каждого аллергена, участвующего в специфическом IgE (sIgE) - опосредованном ответе. В клинической практике компонентная диагностика позволяет врачам повысить точность клинического диагноза, подобрать эффективную терапию и сделать прогноз заболевания.

**Цель:** Анализ литературных данных, посвященных изучению распространенности и модели пищевой аллергии у детей различного возраста.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, GoogleAcademia, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, CyberLeninka. Критерии включения: публикации Казахстанских авторов, а также работы ученых ближнего и дальнего зарубежья; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. В связи с важностью раскрытия исторической последовательности развития специфической молекулярной аллергодиагностики, глубина поиска составила 10 лет (2010-2020). Исследование было осуществлено путем поиска ключевых слов: молекулярная аллергодиагностика, пищевая аллергия, мажорные пищевые аллергены, специфические IgE. Предпочтение отдавалось работам, имеющим дизайн высокого качества - когортные исследования, систематические обзоры, мета-анализ. В случае их отсутствия, учитывались результаты поперечных исследований. В анализ включены 56 работ.

**Результаты:** молекулярная аллергологическая диагностика является важным шагом в повышении точности определения IgE-опосредованной сенсibilизации при пищевой аллергии. Возможность правильно идентифицировать и характеризовать отдельные аллергены на молекулярном уровне приводит к четкому пониманию механизмов сенсibilизации к пище.

**Выводы:** Выявлены новые инсайты и тренды относительно процесса сенсibilизации, определены новые возможности и эффективность специфической иммунотерапии при использовании рекомбинантных аллергенов.

**Ключевые слова:** молекулярная аллергодиагностика, пищевая аллергия, мажорные пищевые аллергены, специфические IgE.

### Abstract

## MOLECULAR PATTERNS OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN: REVIEW

**Kristina G. Vlashenyuk, Marina A. Morenko,  
Saule M. Zhumambayeva, Rafail I. Rozenson**

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of children diseases №1,  
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Background:** today molecular diagnosis is an innovative approach, used to characterize the molecular components of each allergen that participate in allergic process and includes specific IgE mediators (sIgE). In clinical practice, component diagnostics allows doctors to increase the accuracy of the clinical diagnosis, choose effective therapy and perform a prognosis of the disease.

**Aim of the study:** to analyze published data regarding the prevalence and patterns of food allergies in children of different ages.

**Search strategy:** Search for scientific publications in the search engines PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, GoogleAcademia, in the electronic scientific library eLibrary.ru, CyberLeninka. Inclusion criteria: publications of Kazakhstan authors, as well as scientific works from closest and far abroad; full-text epidemiological and clinical studies; the search depth was 10 years (2010-2020) due to the importance of revealing the sequence of specific molecular allergy diagnosis historical development. The study was carried out by next keywords searching: molecular allergy diagnosis, food allergy, major food allergens, specific IgE. Preference was given to works with a high-quality design, such as cohort studies, systematic reviews, meta-analysis. In case of absence, the results of cross-sectional studies were taken into account. Our analysis included 56 works.

**Results:** molecular allergological diagnosis is an important step in improving the accuracy of determination of IgE-mediated sensitization in food allergies. The ability to correctly identify and characterize individual allergens at the molecular level leads to a clear understanding of mechanisms in food sensitization.

**Conclusions:** New insights and trends regarding the sensitization process have been identified, new possibilities and effectiveness of specific immunotherapy using recombinant allergens have been identified.

**Key words:** molecular allergy diagnostics, food allergy, major food allergens, specific IgE.

Түйіндеме

## БАЛАЛЫҚ ШАҚТАҒЫ ТАМАҚ АЛЛЕРГИЯСЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ЗАҢДЫЛЫҚТАРЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

**Кристина Г. Влащенко, Марина А. Моренко,  
Сауле М. Жумамбаева, Рафаил И. Розенсон**

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», №1 балалар аурулары кафедрасы,  
Нур-Султан, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** бүгінгі күні молекулалық диагностика - бұл нақты IgE (sIgE) негізделген реакцияға қатысатын әр аллергеннің молекулалық компоненттерін сипаттау үшін қолданылатын инновациялық әдіс. Клиникалық тәжірибеде компонентті диагностика дәрігерлерге клиникалық диагноздың дәлдігін арттыруға, тиімді терапияны таңдауға және аурудың болжамын жасауға мүмкіндік береді.

**Мақсаты:** Әр жастағы балалардағы тамақ аллергиясының таралуы мен моделі туралы әдебиеттің талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, GoogleAcademia іздеу жүйелерінен, eLibrary.ru, CyberLeninka электрондық ғылыми кітапханасынан ғылыми жарияланымдарды іздеу. Қосу критерийлері: қазақстандық авторлардың жарияланымдары, сонымен қатар жақын және алыс шетел ғалымдарының еңбектері; толық мәтінді эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер; нақты молекулалық аллергия диагностикасының дамуының тарихи тізбегін ашудың маңыздылығына байланысты іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2010-2020 жж.). Зерттеу негізгі сөздерді іздеу арқылы жүргізілді: молекулалық аллергия диагнозы, тамақ аллергиясы, негізгі тағам аллергендері, нақты IgE. Когорттық зерттеулер, жүйелі шолулар, мета-анализ сияқты жоғары сапалы дизайнмен жұмыс істеуге артықшылық берілді. Олар болмаған жағдайда, көлденең зерттеулердің нәтижелері ескерілді. Талдауға 56 жұмыс кірді.

**Нәтижелер:** молекулалық аллергологиялық диагностика тамақ аллергиясындағы IgE-ді сенсублизацияны анықтау дәлдігін жақсартудағы маңызды қадам болып табылады. Жеке аллергендерді молекулалық деңгейде дұрыс анықтау және сипаттау мүмкіндігі тағамды сенсублизациялау механизмдерін нақты түсінуге әкеледі.

**Қорытынды:** Сезімталдандыру процесіне қатысты жаңа түсініктер мен тенденциялар анықталды, рекомбинантты аллергендерді қолданумен нақты иммунотерапияның жаңа мүмкіндіктері мен тиімділігі анықталды.

**Түйінді сөздер:** молекулалық аллергия диагностикасы, тамақ аллергиясы, негізгі тамақ аллергендері, нақты IgE.

### Библиографическая ссылка:

*Влащенко К.Г., Моренко М.А., Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И.* Молекулярные паттерны пищевой аллергии в детском возрасте: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 49-59. doi:10.34689/SH.2020.22.4.005

*Vlashenyuk K.G., Morenko M.A., Zhumambayeva S.M., Rozenson R.I.* Molecular patterns of food allergy in children: review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 49-59. doi:10.34689/SH.2020.22.4.005

*Влащенко К.Г., Моренко М.А., Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И.* Балалық шақтағы тамақ аллергиясының молекулалық заңдылықтары: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 49-59. doi:10.34689/SH.2020.22.4.005

### Актуальность

Пищевая аллергия является потенциально опасным для жизни заболеванием и серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Стоит отметить, что именно пищевые аллергены являются

наиболее частыми триггерами анафилактических реакций в детской популяции [33].

По данным различных исследований, анафилактический шок является более частым заболеванием, нежели это считалось ранее.

Распространенность анафилаксии по статистическим данным оценивается от 10,5 до 75,1 на 100 000 человек в год [14].

По результатам мета-анализа, посвященного проблеме системных аллергических реакций, оценочная частота летальных исходов из-за пищевой анафилаксии у детей в возрасте до 18 лет в странах с высоким уровнем дохода составила 3,25 на миллион человек в год [48].

Несмотря на то, что имеются многочисленные исследования в области аллергологии, эпидемиологические данные о распространенности пищевой аллергии у детей в возрасте от 0 до 17 лет очень варьируют [23].

Согласно существующим современным данным, за последнее десятилетие распространенность пищевой аллергией в детской популяции, как в развитых, так и в развивающихся странах, резко увеличилась [43].

По результатам исследований распространенности, в среднем в мире пищевая аллергия встречается у 10% детей и 2% взрослых. Некоторые авторы полагают, что аллергия к продуктам животного происхождения обычно возникает у детей в возрасте до 6 лет, а к продуктам растительного происхождения чаще всего возникает у взрослых и детей старше 6 лет. У лиц с аллергическими заболеваниями пищевая аллергия выявляется чаще (в среднем в 12% случаев), чем у лиц без аллергопатологии (3% случаев) [3,26,48].

При этом, по частоте встречаемости и социальной значимости, проблема наиболее актуальна именно в детском возрасте, нежели у взрослых.

**Целью** данного обзора являлся анализ литературных данных, посвященных изучению распространенности и модели пищевой аллергии у детей различного возраста.

**Материалы и методы:** Проведен поиск научных работ в поисковых системах Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, Google Academia, Global Health, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, РИНЦ, CyberLeninka.

**Критерии включения:** Глубина поиска составила 10 лет (2010-2020). Включались публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. Предпочтение отдавалось работам высокого качества, таким как когортные исследования, систематические обзоры, мета-анализ. Исследование было осуществлено путем поиска ключевых слов: молекулярная аллергодиагностика, пищевая аллергия, мажорные пищевые аллергены, специфические IgE, дети, детский возраст.

**Критерии исключения:** публикации низкого методологического качества, которые не отражали основной значимости, с неясными и неоднозначными выводами, исследования, проведенные на животных, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и клинические случаи.

В результате поиска нами было идентифицировано всего 450 зарубежных и отечественных публикаций. Из них в данный обзор вошли 56 публикаций с учетом критериев включения и исключения. Алгоритм отбора представлен на рисунке 1.

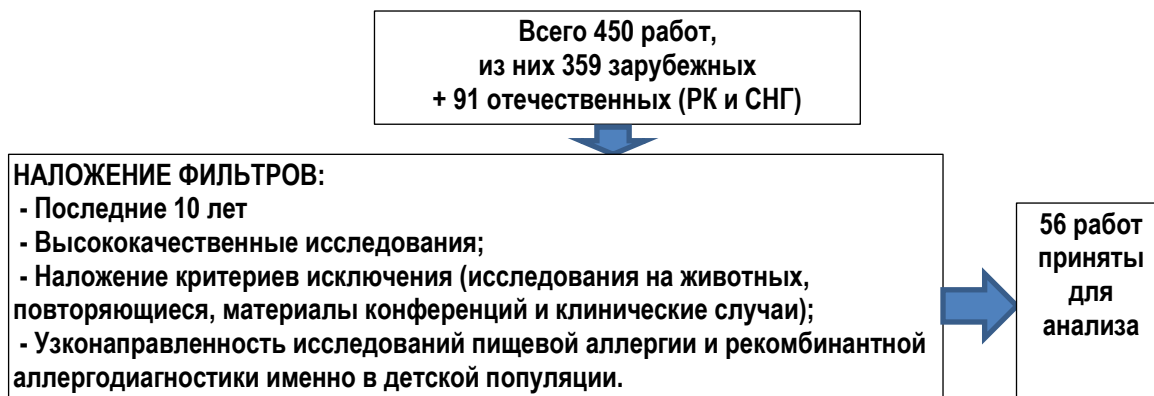


Рисунок 1. Алгоритм отбора научных публикаций.

**Результаты:**

В недавнем систематическом обзоре *B.I. Nwaru* с соавторами проанализировано 42 исследования, и установлено, что распространенность пищевой аллергии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте 2–4% [35].

Среди детей, имеющих атопический дерматит, частота пищевой аллергии превышает 30% [2,4]. Так, по данным когортного исследования, проведенного в штате Миннесота, в течение 10-летнего периода проводилось изучение эпидемиологической распространенности, в результате, выявлен

значительный рост заболеваемости пищевой аллергией с 7% до 13,3% [54].

Интересные данные приводят *Iweala* с соавторами в исследовании, проводимом в США в течение нескольких лет, в котором проводили оценку распространенности пищевой аллергии у детей (в возрасте от 0 до 17 лет). Установлено, что со временем пищевая аллергия медленно увеличилась с 3,4% в 1997-1999 до 5,1% в 2009-2011 годах [22].

Не менее убедительные данные имеются и в результатах поперечного исследования последних лет китайских ученых, которые демонстрируют значительно возросшую распространенность пищевой аллергии на

куриное яйцо и коровье молоко у большинства детей в Китайской Народной Республике с 3,5% до 7,7% [21].

#### **Молекулярная диагностика.**

Для разделения истинной сенсibilизации и перекрестных реакций у полисенсibilизированных пациентов при подборе аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), в случае недостаточной информативности традиционных диагностических тестов и клинических данных, применяется молекулярная аллергодиагностика [5, 51].

Разработка метода молекулярной аллергодиагностики началась в середине XX века, в последующем становясь все более качественной, достоверной и специфичной. Нынешняя доступность большого количества аллергенов на рынке существенно усовершенствовала диагностический алгоритм, используемый многими практикующими аллергологами. В конце 1960-х гг. XX века открытие иммуноглобулинов класса E (IgE) представило специфический биомаркер, который мог использоваться для выявления аллергических заболеваний, вызванных аллергенами окружающей среды, в основном белков. Традиционные тесты на определение содержания в сыворотке специфических иммуноглобулинов E, такие как кожный прик-тест или aslgE-тест *in vitro*, основаны на использовании «грубых» экстрактов аллергенных и не аллергенных молекул, полученных из источника. С помощью ДНК-технологий в конце 1980-х гг. аллергенные молекулы были охарактеризованы и клонированы для определения детерминант разнообразных аллергических заболеваний. [52].

Как правило, в названиях аллергенных молекул используется латинское наименование их семейства (род и вид). Например, аллергены, которые начинаются на Phlp, происходят от *Phleum Pratense* (тимофеевка). Для отличия разных аллергенов из одних источников к названию добавляют номер (например, Phlp 1, Phlp 2 и т.д.). Номера присваиваются аллергенам в порядке их открытия. Аллергенные молекулы классифицируют по белковым семействам согласно их структуре и биологической функции [47].

Молекулярная аллергодиагностика позволяет повысить точность диагноза и прогноза при аллергии и играет важную роль в трех ключевых аспектах диагностики:

1) дифференциация истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности у полисенсibilизированных пациентов, что улучшает выявление причинных аллергенов;

2) оценка (в отдельных случаях) риска развития острых системных реакций (вместо слабых и местных при пищевой аллергии), что уменьшает необоснованное волнение пациента и необходимость проведения пищевых провокационных тестов;

3) выявление пациентов и причинных аллергенов для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [24].

В исследовании *Valenta R. и соавторов* 2010 года освещается методика клонирования и очищения наиболее распространенных аллергенных молекул, а также описываются трехмерные структуры этих молекул, которые в настоящее время уже стабильно производятся промышленным способом [39].

Так, в работах итальянских исследователей *Tripodi S. и соавторов* было установлено, что, используя платформы для единичных или множественных тестов, можно определить наличие антител изотипа IgE против аллергенных молекул. Платформа для единичных исследований позволяет врачу выбрать те аллергенные молекулы, которые необходимы для точного диагноза, установленного на основании истории болезни пациента. Подход с множественными исследованиями позволяет охарактеризовать IgE-ответ на широкий спектр заранее отобранных на чипе аллергенов, независимо от данных истории болезни [46].

*Melioli G. с соавторами* указывают на доступность платформы для множественных исследований – твердофазные иммуноаллергочипы (immuno solid phase allergen chip, ISAC), содержащие более 100 аллергенов из приблизительно 50 источников. Большое количество аллергенов предоставляет исчерпывающую информацию о профиле сенсibilизации пациента. ISAC тест особенно подходит пациентам с комплексным типом сенсibilизации или симптомами поллиноза с мультисенсibilизацией. Технология ISAC, по мнению данных исследователей, считается уникальным передовым методом усовершенствованной диагностики, прогноза и отбора пациентов для АСИТ [31].

В недавнем исследовании австрийских ученых было установлено, что разные молекулы могут иметь общие эпитопы, а одно антитело изотипа IgE может связывать и индуцировать иммунный ответ к аллергенным молекулам со схожими структурами из разных источников аллергенов. Такие перекрестно реактивные аллергены дают ценную информацию относительно сенсibilизации к нескольким разным источникам. Одновременно с этим, некоторые молекулы являются уникальными маркерами для специфических источников аллергенов, позволяя определить первичную сенсibilизацию [50].

На сегодняшний день изучены белки одного семейства, имеющие общие эпитопы и одни и те же slgE. Также установлены факты связывания белков с похожими структурами аллергенов из разных источников [38].

Эти перекрестно реактивные аллергены предоставляют ценную информацию о потенциальной сенсibilизации и клинических реакциях к нескольким различным источникам. Так, антитела изотипа IgE против аллергена пыльцы березы Bet v 1 из семейства патогенез-ассоциированных белков PR-10 или аллергена яблока Mal d 1 перекрестно реагируют и вызывают чувствительность и к яблоку, и к березе. Стоит отметить, что некоторые перекрестно реактивные молекулы могут вызывать клинически значимые признаки, в то время как другие не вызывают подобных симптомов. Несмотря на то, что исследования в области молекулярной аллергологии не до конца изучены в механизме, управляющем развитием перекрестной реактивности и возникновением симптомов, все же анализ эпитопов ключевых аллергенов может помочь в более детальном раскрытии этого вопроса.

**Паттерны пищевой сенсibilизации.** Важно начать с того, что одни продукты питания содержат

уникальные молекулы аллергенов, чувствительные к нагреванию и действию ферментов желудочно-кишечного тракта, а другие пищевые аллергены в процессе кулинарной обработки продуктов могут практически не разрушаться, и приобретать более аллергенные свойства [36].

По данным многочисленных исследований предыдущего периода, выявлено, что у детей раннего возраста одним из ведущих клинически значимых аллергенов, вызывающих аллергическую реакцию, является **коровье молоко**. По частоте встречаемости на втором месте из пищевых аллергенов выделяют куриное яйцо, пшеницу, орехи, немного реже сою и рыбу [25, 42].

Протеины коровьего молока являются наиболее распространенными пищевыми аллергенами среди младенцев и детей младшего возраста с IgE- и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией, а также среди взрослых с эозинофильным эзофагитом. По оценкам международных экспертов, частота распространенности аллергической патологии на коровье молоко варьируется от 0,5% до 2,5% в детской популяции первых нескольких лет жизни [6,33].

В коровьем молоке содержится около 40 белков, которые могут выступать триггерными аллергенами. Стоит отметить, что характер сенсибилизации к отдельным белкам значительно варьируется в зависимости от изучаемой популяции и возраста больного. В большинстве случаев IgE-антитела выявляются к более значимым в количественном отношении фракциям: казеин (Bos d8), бета-лактоглобулин (Bos d5) и альфа-лактальбумин (Bos d4), глобулярные белки и в меньшем количестве бычий сывороточный протеин (Bos d6), лактоферрин (Bos d lactoferrin) [41].

Казеин (Bos d8) – это основной белок молока, который поставляет аминокислоты, углеводы и два неорганических элемента - кальций и фосфор. Фракция казеина очень устойчива к высоким температурам, сохраняя сильное связывание IgE после 90 мин кипения при > 90°C. [8].

При аллергии к нему возможна также повышенная чувствительность к молоку других животных и к сырам (поскольку они содержат казеин). Он не теряет своих свойств при нагревании и даже при кипячении, поэтому при наличии сенсибилизации именно к данному протеину необходимо отказаться как от молока, так и от продуктов, в состав которых он входит [27,37].

Клинически, аллергия к казеину, может манифестировать в виде нарушений функций пищеварительной системы, такими как: гастрит, гастроэнтерит, колит, синдром раздраженной кишки, кожными патологиями и редко дисфункциями со стороны дыхательной системы (бронхиальная астма, аллергический ринит).

Бета-лактоглобулин (Bos d5) – белок из семейства липокалинов, составляет 50% всех сывороточных протеинов и 10% белков цельного молока. Устойчив к действию ферментов желудочно-кишечного тракта. В женском молоке бета-глобулинов нет. В высокогидролизированных смесях Bos d5 содержится в маленьком количестве, а в частично гидролизи-

рованных смесях его концентрация высокая. Бета-лактоглобулин свои аллергенные свойства сохраняет даже после термической обработки, но их становится меньше в молочнокислых продуктах в процессе ферментации (например, в кефире, йогурте) [6].

Альфа-лактальбумин (Bos d4), является белком, присутствующим в молоке почти всех млекопитающих. У приматов экспрессия альфа-лактальбумина повышается в ответ на гормон пролактин и увеличивает выработку лактозы, а также является Ca-зависимым метал протеином, связывает цинк и другие металлы [8].

Лактоферрин является многофункциональным протеином семейства трансферринов. Представляет собой глобулярный гликопротеин с молекулярной массой около 80 кДа, который широко представлен в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слезы и выделения из носа. Лактоферрин является одним из белков трансферрина, которые переносят железо в клетки и контролируют уровень свободного железа в крови и внешних секретах. Данный белок является одним из компонентов иммунной системы организма; обладает противомикробной активностью (бактерицид, фунгицид) и является частью врожденной иммунной защиты, главным образом на поверхностях слизистой оболочки. В частности, лактоферрин обеспечивает антибактериальную активность у детей [44].

Бычий сывороточный альбумин (Bos d6), представляет собой глобулярный, водорастворимый, негликозилированный сывороточный белок. Альбумин функционирует главным образом в качестве белка-носителя для жирных кислот, стероидов, и гормонов щитовидной железы в крови и играет ведущую роль в регулировании объема внеклеточной жидкости, поддерживая онкотическое давление плазмы [15].

По литературным данным известно, что протеины коровьего молока классифицируются как пищевые аллергены первого класса по причине их устойчивости к пищеварительным ферментам желудочно-кишечного тракта и термической обработке. Проявлению пищевой аллергии в раннем детском возрасте способствует повышенная проницаемость слизистой стенки кишечника, связанная с недостаточностью барьерной функции желудочно-кишечного тракта из-за его физиологической и иммунной незрелости. У детей раннего возраста с генетической предрасположенностью зачастую выявляется снижение продукции иммуноглобулина (Ig) A и в том числе его секреторной фракции (sIgA), что влечет за собой проникновение пищевых молекул антигенов в кровеносное русло и сенсибилизации [1].

По результатам научных исследований было доказано, что существует высокий риск перекрестной аллергической реакции между овечьим, козьим и коровьим молоком в связи с высокой схожестью между казеинами этих видов молока ученые предполагают, что существуют общие сайты связывания (эпитопы) для IgE, поэтому мероприятия, направленные на профилактику аллергии к коровьему молоку, не могут быть достигнуты путем применения в пищу ребенка козьего, овечьего, кобыльего молока [18].

Напротив, лабораторная и клиническая перекрестная реактивность с молоком от буйвола, осла, кобылы или верблюда очень низкая [29].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что аллергия на **куриные яйца** также является одной из самых распространенных пищевых аллергий, которая поражает от 1 до 2% детей в общей популяции. В этих же работах представлены некоторые факты и выводы, о том, что аллергию на яйцо, как и аллергию на коровье молоко, дети часто перерастают в старшем детстве или в подростковом возрасте [12].

В настоящее время описаны 13 белковых аллергенов куриного яйца, среди которых наиболее значимыми являются: овальбумин Gal d2- 54% от общего белка яйца, кональбумин, также известный под названием овотрансферрин Gal d3-12%, овомукоид Gal d1- 11% и лизоцим Gal d4- 3%. Стоит отметить, что высокий уровень специфических IgE к овомукоиду (Gal d1) - иммунодоминантному аллергену, считается фактором риска развития постоянной аллергии на яйца, поскольку структурная модификация Gal d1 имеет устойчивость к химической и термической денатурации [11].

Аллерген (Gal d2) – овальбумин, один из мажорных аллергенов куриного белка. Его содержание в яйце в 5 раз превышает количество овомукоида, который ранее считался наиболее значимым аллергеном куриного белка. Хотя овальбумин является термостабильным белком, по некоторым данным его аллергенность снижается при термической обработке [13].

Аллерген (Gal d3) (кональбумин или овотрансферрин) – протеин, присутствующий в яичном белке, желтке, плазме и обладающий совместным геном с трансферрином куриной сыворотки, однако отмечается лишь частичная перекрестная реактивность данных белков. Физиологическая функция кональбумина заключается в связывании и транспорте железа. Данный вид протеинов относится к термолabileльным белкам, в связи с этим его аллергенные свойства уменьшаются под воздействием высоких температур и пищеварительных ферментов [45].

Другой мажорный аллерген - лизоцим (Gal d4) – относится к глобулярным пептидам, присутствующим в различных тканях и органах млекопитающих. Проявляет антибактериальные свойства и присутствует в сыворотке, слюне и других секретах живых организмов. Лизоцим применяется также в пищевой промышленности как пищевая добавка E1105, биологический катализатор в производстве твердых сыров, в качестве консерванта в фармацевтической промышленности, входит в состав лекарственных препаратов для лечения респираторных заболеваний и используется как местное антисептическое средство [30].

Исследование специфических иммуноглобулинов E к овомукоиду и его линейным эпитопам более полезно в диагностике и прогнозировании аллергии к нагретому белку. На сегодняшний день менеджмент аллергии к куриному яйцу заключается преимущественно в элиминации, что обусловлено сложностью выявления точного причинного аллергена [49].

**Куриное мясо** является одним из часто употребляемых продуктов в детском питании.

Сывороточный альбумин Gal d5, или альфа-левинтин - один из самых распространенных белков плазмы, который поддерживает осмотическое давление, баланс жидкости в сосудах, тканях и является транспортным белком. Gal d5 - частично термолabileльный аллерген, его аллергенные свойства способны уменьшаться более чем на 80% при нагревании до 90 °C в течение 30 минут. Этот белок может прикрепляться к мелким частицам и переноситься по воздуху. Также известно, что перекрестная аллергическая реакция между аллергенами сыворотки курицы может возникать с ингаляционными аллергенами перьевого пыля, а также возможна перекрестная аллергия между разными видами птиц (гусь, утка, индейка, перепелка) [20].

Аллергическая реакция на белки сыворотки курицы может иметь самые различные клинические проявления. При контакте с эпителиальными клетками, куриным пометом или куриными перьями может возникать кашель, удушье, аллергический ринит и конъюнктивит.

Важно отметить недавние исследования, по результатам которых было установлено, что в Германии, Японии и Финляндии **аллергия на пшеницу** занимает третье место в списке наиболее значимых аллергенов в детском возрасте. Распространенность аллергии на пшеницу варьируется в зависимости от возраста и региона от 0,4% до 4% [16,28].

Основными маркерами сенсибилизации к пшенице являются молекулы гТгi a19, гТгi a14. У детей в раннем возрасте с выявленными IgE-антителами к омега-5 глиадину (Тгi a 19) существует высокий риск развития системных аллергических реакций после употребления пшеницы внутрь [40].

Отдельное внимание среди причинно-значимых аллергенов детского возраста занимают **орехи**. По результатам многочисленных исследований, аллергия на орехи является одной из распространенных пищевых аллергий во всем мире, при которой толерантность к аллергенам с возрастом достигается с трудом. Аллергия на грецкий орех зачастую связана с сенсибилизацией к запасным белкам (Jug r1, Jug r2), одновременно с этим (Jug r 3) является одним из самых опасных вариантов пищевой аллергии, тяжесть проявлений которой не зависит от количества употребленного продукта. По данным исследования, опубликованного в 2017 году, для развития аллергии к грецкому ореху у 10% людей, имеющих сенсибилизацию к этому аллергену, необходимо 10,6-14,6 мг белка. У 50% аллергиков реакция возникает при проглатывании 590-650 мг белков грецких орехов. Стоит подчеркнуть, что риск развития симптомов связан не только с сырыми, но и с термически обработанными ядрами, поскольку аллергены, содержащиеся в них, термостабильны и сохраняют все аллергенные свойства даже под действием высоких температур [7].

Поскольку съедание арахиса и фундука детьми с пищевой аллергией потенциально опасно для их жизни, родители детей должны проявлять бдительность в отношении рациона питания своего ребенка. Это может вызвать высокий уровень тревоги и постоянной напряженности. Исходя из этого, голландские ученые *Wieneke T Zijlstra* с соавторами решили оценить

тревогу родителей по поводу пищевой аллергической реакции у ребенка (состояние тревожности) и их личную склонность к тревоге (тревога по признаку). Родительское беспокойство было исследовано снова после пищевых провокаций. 57 детей (в возрасте 3-16 лет, средний возраст 7,2) с подозрением на аллергию на арахис или фундук (средний специфический IgE 20,9) были оценены с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с пищевой провокацией (DBPCFC). У 32 детей (56%) развилась аллергическая реакция. Все родители заполнили специализированный опросник Спилберга по оценке тревоги (STAI) до испытания, через 2 недели, 3 месяца и 1 год после этого. Средние показатели тревожности в эти моменты сравнивались друг с другом и с общими голландскими нормами. Удалось установить, что тревога по состоянию в группе, которая отказалась от DBPCFC, была сопоставима с контрольной группой, но тревога по признаку была значительно выше ( $p = 0,038$ ). Родители детей с подозрением на аллергию на арахис или фундук демонстрируют высокий уровень тревоги по поводу пищевой аллергической реакции. После DBPCFC тревога была значительно ниже, даже в группе с положительным исходом [56].

Нередкой причиной возникновения аллергических реакций в детском возрасте может стать **арахис**. Основные аллергены арахиса, вызывающие системные аллергические реакции, представлены следующими молекулами: (Ara h1, h2, h3, h9). После любой термической обработки (обжаривание, варка) аллергенные свойства арахиса усиливаются [19].

Из исследований американских ученых стало известно, что с течением времени распространенность аллергии на арахис увеличилась с 0,4% в 1997 году до 0,8% в 2002 году и с 1,4% в 2008 году до 3% в 2014 году [10].

Существенную роль в развитии аллергии у детей в возрасте до 3 лет играет также и **соевый белок**, по причине того, что соя достаточно часто входит в состав продуктов детского питания. Минорный аллерген сои, молекула Gly m4, является маркером перекрестной реактивности. Относится к семейству протеинов PR-10 и представляет гомолог мажорного аллергена пыльцы березы Bet v1. Белки данного семейства теряют свои аллергенные свойства при термической обработке. Сенситизация к молекуле аллергена Gly m4 обычно проявляется в виде орального аллергического синдрома. При этом известно, что сенситизация к молекулам Gly m5 и или Gly m6 связана с тяжелым течением аллергии и высоким риском развития системных аллергических реакций [53].

По данным национального телефонного опроса, проведенного сотрудниками института пищевой аллергии Нью-Йорка (США), с помощью стандартной анкеты было опрошено 5529 семей с приблизительно 14 948 респондентами. Целью исследования было определить, у скольких индивидуумов была выявлена **аллергия на рыбу и морепродукты**, согласно лабораторной диагностике, симптомам и клинической оценке врача. Результаты, сделанные на основании опроса населения, показали, что распространенность аллергии на рыбу и морепродукты в Соединенных Штатах отмечается у 2,3% населения в целом [32].

В рыбе наиболее аллергенными являются саркоплазматические протеины из группы парвальбуминов (Gad c1), которые значимо термостабильны, устойчивы к длительной термообработке и действию пищеварительных ферментов. Учитывая высокую стабильность парвальбумина, пациентам рекомендуется строгая элиминационная диета, поскольку жизнеугрожающим может оказаться даже контакт рыбы с кожей или вдыхание запаха рыбы [9].

**Возможности применения молекулярной аллергодиагностики.** В случаях, когда аллерген точно не установлен, у пациентов с анафилактической реакцией в анамнезе, с идиопатической аллергической реакцией, или анафилаксией, вызванной физической нагрузкой, молекулярное тестирование может помочь точно выявить ответственный аллерген [5,17].

Рассматривая варианты лечения, стоит подробнее остановиться на существующем этиопатогенетическом методе лечения пищевой аллергии – специфической иммунотерапии (СИТ). Так, в систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном *U. Nurmatov с соавторами* в 2017 году на материале 1814 соответствующих работ, выделено 31 подходящее исследование, включающее 25 РКИ и 6 обзоров, с общим числом 1259 пациентов. 25 исследований оценивали оральную иммунотерапию, 5 исследований сублингвальную, и одно исследование накожную иммунотерапию. Большинство исследований было проведено у детей. 27 исследований оценивали десенсибилизацию и 8 выявили низкий ответ после прекращения лечения аллерген-специфической иммунотерапии. Мета-анализ показал значимую пользу в плане десенсибилизации (risk ratio (RR) = 0.16, 95% CI 0.10, 0.26) и позволил предположить, но не подтвердить устойчивую реактивность (RR = 0.29, 95% CI 0.08, 1.13). Авторы заключили, что аллерген-специфическая иммунотерапия может быть эффективна в адрес повышения порога чувствительности и реактивности к различным продуктам у детей с IgE-ассоциированной пищевой аллергией во время и после прекращения курса лечения АСИТ. Однако также это ассоциировано с умеренным риском серьезных системных побочных реакций и существенным повышением малых местных побочных реакций [34].

Многие другие высоко-стандартизированные клинические исследования по АСИТ доказали, что рекомбинантные аллергены являются эффективными и безопасными для иммунотерапии. Это первые вакцины, которые относительно недавно зарегистрированы и стали доступны для клинического использования. Исследования, проведенные с рекомбинантными аллергенами, четко разграничили механизмы, лежащие в основе лечения аллергических заболеваний. Работа по доклиническим характеристикам многочисленных вакцин-кандидатов с перспективными особенностями была завершена с использованием источников аллергенов. На самом деле, несколько исследовательских групп определили клинически значимые аллергены и уже производят их гипоаллергенные версии для повышения безопасности иммунотерапии. Клинические исследования показывают, что рекомбинантные вакцины АСИТ,

которые превосходят существующие АСИТ на основе экстрактов аллергенов, могут быть разработаны для респираторной, пищевой и инсектной аллергии. Аллерген-специфические профилактические стратегии, основанные на использовании рекомбинантных аллергенов и индукции толерантности к Т-клеткам, находятся на горизонте и вполне перспективно обещают, что аллергию можно будет предотвратить и полностью излечить [55].

#### Выводы

Таким образом, обобщенные нами данные о распространенности пищевой аллергии в детском возрасте демонстрируют несомненную актуальность. Обзор вышеуказанных исследований показывает, что на сегодняшний день молекулярная диагностика является революционным шагом, несомненным прорывом в повышении точности диагностики IgE-опосредованной сенсибилизации при пищевой аллергии, и, как результат, повышение эффективности специфической иммунотерапии. В нашей работе выявлены новые инсайты относительно процесса сенсибилизации к различным аллергенам, изучены механизмы, обуславливающие аллергическое воспаление, рассмотрено, как аллерген-специфические подходы могут использоваться для превентивной эрадикации аллергии как таковой.

#### Вклад авторов:

Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи. **Конфликт интересов** не заявлено.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

#### Литература:

1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. №3. С. 36-46.
2. Испаева Ж.Б., Ревякина В.А., Сенцова Т.Б., с соавт. Взаимосвязь пищевой аллергии и атопического дерматита у детей // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2013. №. 4(1). С.183-187.
3. Лусс Л.В. Пищевые аллергены и пищевые добавки: роль в формировании пищевой аллергии и пищевой непереносимости // Эффективная фармакотерапия. 2014. N 33. С. 12-19.
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. 2017. 16 (3), С. 202-212.
5. Салтабаева У.Ш. Сравнительная оценка эффективности видов аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе: дис. ... докт. философии: 6D110100. Астана, 2017. 211 С.
6. Baroglio C., Giuffrida M.G., Cantisani A., Napolitano L., Bertino E., Fabris C., Conti A. Evidence for a common epitope between bovine alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin // Biol Chem 2014. N 379. P. 1453-1456.

7. Blankestijn M.A., Remington B.C., Houben G.F., et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy // J Allergy Clin Immunol Pract. 2017. N5 (2). P. 376-380.
8. Bloom K.A., Huang F.R., Bencharitiwong R., et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity // Pediatr Allergy Immunol. 2014. N 25 (8). P. 740-746.
9. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report // J Am Diet Assoc. 2011;111(1):17-27.
10. Bunyavanich S., Rifas-Shiman S.L., Platts-Mills T.A., et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease // J Allergy Clin Immunol. 2014. N 134 (3). P. 753-755.
11. Caubet J.C., Kondo Y., Urisu A., Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011. N 11(3). P. 210-215.
12. Caubet J.C., Wang J. Current understanding of egg allergy // Pediatr Clin North Am. 2011. N. 58. (2). P. 427-xi.
13. Chang C., Lahti T., Tanaka T., Nickerson M.T. Egg proteins: fractionation, bioactive peptides and allergenicity // J Sci Food Agric. 2018. N 98. (15). P. 5547-5558.
14. Chipps B.E. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review // Clin Pediatr (Phila) 2013. N 6. P. 451-461
15. Chruszcz M., Kapingidza A.B., Dolamore C., Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family // PLoS One. 2018. N. 13. (11). P, e0208276.
16. Ebisawa M., Shibata R., Sato S., Borres M.P., Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to ω-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study // Int Arch Allergy Immunol. 2012. N 158(1). P. 71-76.
17. Ferreira F., Wolf M., Wallner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy // Yonsei Med J. 2014. N 55(4) P. 839-852.
18. García B.E., Lizaso M.T. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy // J Investig Allergol Clin Immunol 2011. N 21. P. 162-170.
19. Glaumann S., Nopp A., Johansson S.G., Rudengren M., Borres M.P., Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children // Allergy. 2012. N 67(2). P. 242-247.
20. Hemmer W., Klug C., Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy // Allergo J Int. 2016. N. 25. P. 68-75.
21. Hu Y., Chen J., Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999 // Pediatr Int 2010. N 52. P. 820-824.
22. Iweala O.I., Choudhary S.K., Commings S.P. Food Allergy // Curr Gastroenterol Rep. 2018 N20 (5) P. 17.
23. Jackson K.D., Howie L.D., Akinbami L.J. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011 // NCHS Data Brief. 2013. N 121. P. 1-8.
24. Jakob T., Forstenlechner P., Matricardi P., Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics using multiplex



assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine: Part 21 of the Series Molecular Allergology // *Allergo J Int.* 2015. N 24. P. 320-332.

25. *Julie Wang., Jing Lin. et al.* Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy // *Allergy Clin Immunol.* 2010. N 125 (3). P. 695–702.

26. *Keet C.A., Savage J.H., Seopaul S., Peng R.D., Wood R.A., Matsui E.C.* Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(3):222-229.e3.

27. *Linhart B., Freidl R., Elisyutina O., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R.* Molecular Approaches for Diagnosis, Therapy and Prevention of Cow's Milk Allergy // *Nutrients.* 2019. N. 11(7). P. 1492.

28. *Longo G., Berti I., Burks A.W., Krauss B., Barbi E.* IgE-mediated food allergy in children // *Lancet.* 2013. N 382(9905). P.1656-1664.

29. *Maryniak N.Z., Hansen E.B., Ballegaard A.R., Sancho A.I., Bøgh K.L.* Comparison of the Allergenicity and Immunogenicity of Camel and Cow's Milk-A Study in Brown Norway Rats // *Nutrients.* 2018. N. 10 (12). P. 1903.

30. *Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al.* EAACI Molecular Allergology User's Guide // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016. N 27 (Suppl 23). P. 1-250.

31. *Melioli G., Canonica G.W., Compalati E., Bonini S.* The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012. N12. P. 434-439.

32. *Moonesinghe H., Mackenzie H., Venter C., et al.* Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. N117(3). P. 264-272.

33. *Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 1008-1025.

34. *Nurmatov U., Dhami S., Arasi S., et al.* Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2017. N 72 (8). P. 1133-1147.

35. *Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al.* Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 992-1007.

36. *Pekar J., Ret D., Untersmayr E.* Stability of allergens // *Mol Immunol.* 2018;100:14-20.

37. *Pomés A., Davies J.M., Gadermaier G., et al.* WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language // *Mol Immunol.* 2018. N. 100. P. 3-13.

38. *Popescu F.D.* Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens // *World J Methodol.* 2015. N 5(2). P.31-50.

39. *Pree I., Valenta R. et al.* Inhibition of CD23-dependent facilitated allergen binding to B cells following vaccination with genetically modified hypoallergenic Bet v 1 molecules // *Clin Exp Allergy.* 2010. N 40. P. 1346-1352.

40. *Ricci G., Andreozzi L., Cipriani F., Giannetti A., Gallucci M., Caffarelli C.* Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update // *Medicina (Kaunas).* 2019. N 55(7). P. 400.

41. *Schocker F., Kull S., Schwager C., Behrends J., Jappe U.* Individual Sensitization Pattern Recognition to Cow's Milk and Human Milk Differs for Various Clinical Manifestations of Milk Allergy // *Nutrients.* 2019. N 11(6). P. 1331.

42. *Scott H.S.* Food allergies // *Medicine Allergology and Immunology.* 2009. N 28. P. 211-219.

43. *Sicherer S.H., Sampson H.A.* Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. N 141(1). P. 41-58.

44. *Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q.* Immunomodulatory effects of lactoferrin // *Acta Pharmacol Sin.* 2014. N. 35. (5). P. 557-566.

45. *Tan J.W., Joshi P.* Egg allergy: an update // *J. Paediatr. Child Health.* 2014. N 50 (1). P. 11–50.

46. *Tripodi S., Frediani T., Lucarelli S., Macri F. et al.* Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. N 129. P. 834-839.

47. *Tscheppe A., Breiteneder H.* Recombinant Allergens in Structural Biology, Diagnosis, and Immunotherapy // *Int Arch Allergy Immunol.* 2017. № 172. (4). P. 187-202.

48. *Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Hodes M., et al.* The incidence of food anaphylaxis in people with food allergies: a systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy* 2013. N 43. P.1333-1341.

49. *Urisu A., Kondo Y., Tsuge I.* Hen's Egg Allergy. // *Chem Immunol Allergy.* 2015. N. 101. P. 124-130.

50. *Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., et al.* Molecular Aspects of Allergens and Allergy // *Adv Immunol.* 2018. N 138. P. 195-256.

51. *Valenta R., Campana R., Focke-Tejkl M.* Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. N 137 (2). P. 351-357.

52. *Valenta R., Lidholm J., Ferreira F. et al.* From allergen genes to allergy vaccines // *Annu Rev Immunol.* 2010. N 28. P. 211-241.

53. *van Zuuren E.J., Terreehorst I., Tupker R.A., Hiemstra P.S., Akkerdaas J.H.* Anaphylaxis after consuming soy products in patients with birch pollinosis // *Allergy.* 2010. N 65(10). P. 1348-1349.

54. *Willits E.K., Park M.A., Hartz M.F., Schleck C.D., Weaver A.L., Joshi A.Y.* Food allergy: a comprehensive population-based cohort study // *Mayo Clin Proc.* 2018. N 93. P. 1423-1430.

55. *Zhernov Y., Curin M., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R.* Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019. N 19(4). P. 402-414.

56. *Zijlstra W.T., Flinterman A.E., Soeters L., et al.* Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy // *Pediatr Allergy Immunol.* 2010. N 21(2). P. 439-445.

**References:**

1. Balabolkin I.I. Pishchevaya allergiya u detei: sovremennye aspekty patogeneza i podkhody k terapii i profilaktike [Food allergy in children: modern aspects of pathogenesis and approaches to therapy and prevention]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2013. №3. pp. 36-46. [in Russian]
2. Ispaeva ZH.B., Revyakina V.A., Sencova T.B., s soavt. "Vzaimosvyaz' pishchevoi allergii i atopicheskogo dermatita u detei" [Relationship between food allergy and atopic dermatitis in children]. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University], 2013. №. 4(1). pp.183-187. [in Russian]
3. Luss L.V. Pishchevye allergeny i pishchevye dobavki: rol' v formirovanii pishchevoi allergii i pishchevoi neperenosivosti [Food allergens and food supplements: role in formation of food allergy and food intolerance]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2014. N 33. pp. 12-19. [in Russian]
4. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishnyova E.A., Ereshko O.A., Gordeeva I.G.. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detei [Gastrointestinal food allergy in children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics]. 2017. 16 (3), pp. 202-212. [in Russian]
5. Saltabaeva U.S.H. *Sravnitel'naya otsenka effektivnosti vidov allergen-spezificheskoi immunoterapii pri pollinoze* [comparative evaluation of different allergen specific immunotherapy types in pollinosis]: dis. ... dokt. filosofii: 6D110100. Astana, 2017. 211 S. [in Russian]
6. Baroglio C., Giuffrida M.G., Cantisani A., Napolitano L., Bertino E., Fabris C., Conti A. Evidence for a common epitope between bovine alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin. *Biol Chem* 2014. N 379. P. 1453-1456.
7. Blankestijn M.A., Remington B.C., Houben G.F., et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. N5 (2). P. 376-380.
8. Bloom K.A., Huang F.R., Bencharitwong R., et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. N 25 (8). P. 740-746.
9. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(1):17-27.
10. Bunyavanich S., Rifas-Shiman S.L., Platts-Mills T.A., et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. N 134 (3). P. 753-755.
11. Caubet J.C., Kondo Y., Urisu A., Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011. N 11(3). P. 210-215.
12. Caubet J.C., Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011. N. 58. (2). P. 427-xi.
13. Chang C., Lahti T., Tanaka T., Nickerson M.T. Egg proteins: fractionation, bioactive peptides and allergenicity. *J Sci Food Agric*. 2018. N 98. (15). P. 5547-5558.
14. Chipps B.E. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)* 2013. N 6. P. 451-461
15. Chruszcz M., Kapingidza A.B., Dolamore C., Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS One*. 2018. N. 13. (11). P. e0208276.
16. Ebisawa M., Shibata R., Sato S., Borres M.P., Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to  $\omega$ -5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012. N 158(1). P. 71-76.
17. Ferreira F., Wolf M., Walner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. *Yonsei Med J*. 2014. N 55(4) P. 839-852.
18. García B.E., Lizaso M.T. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011. N 21. P. 162-170.
19. Glaumann S., Nopp A., Johansson S.G., Rudengren M., Borres M.P., Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy*. 2012. N 67(2). P. 242-247.
20. Hemmer W., Klug C., Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int*. 2016. N. 25. P. 68-75.
21. Hu Y., Chen J., Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int* 2010. N 52. P. 820-824.
22. Iweala O.I., Choudhary S.K., Commins S.P. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 N20 (5) P. 17.
23. Jackson K.D., Howie L.D., Akinbami L.J. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief*. 2013. N 121. P. 1-8.
24. Jakob T., Forstenlechner P., Matricardi P., Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine: Part 21 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2015. N 24. P. 320-332.
25. Julie Wang., Jing Lin. et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *Allergy Clin Immunol*. 2010. N 125 (3). P. 695-702.
26. Keet C.A., Savage J.H., Seopaul S., Peng R.D., Wood R.A., Matsui E.C. Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(3):222-229.e3.
27. Linhart B., Freidl R., Elisyutina O., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R. Molecular Approaches for Diagnosis, Therapy and Prevention of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019. N. 11(7). P. 1492.
28. Longo G., Berti I., Burks A.W., Krauss B., Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013. N 382(9905). P.1656-1664.
29. Maryniak N.Z., Hansen E.B., Ballegaard A.R., Sancho A.I., Bøgh K.L. Comparison of the Allergenicity and Immunogenicity of Camel and Cow's Milk-A Study in Brown Norway Rats. *Nutrients*. 2018. N. 10 (12). P. 1903.
30. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. N 27 (Suppl 23). P. 1-250.

31. Melioli G., Canonica G.W., Compalati E., Bonini S. The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. N12. P. 434-439.
32. Moonesinghe H., Mackenzie H., Venter C., et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. N117(3). P. 264-272.
33. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 1008-1025.
34. Nurmatov U., Dhimi S., Arasi S., et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017. N 72 (8). P. 1133-1147.
35. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 992-1007.
36. Pekar J., Ret D., Untersmayr E. Stability of allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:14-20.
37. Pomés A., Davies J.M., Gadermaier G., et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. *Mol Immunol.* 2018. N. 100. P. 3-13.
38. Popescu F.D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015. N 5(2). P.31-50.
39. Pree I., Valenta R. et al. Inhibition of CD23-dependent facilitated allergen binding to B cells following vaccination with genetically modified hypoallergenic Bet v 1 molecules. *Clin Exp Allergy.* 2010. N 40. P. 1346-1352.
40. Ricci G., Andreozzi L., Cipriani F., Giannetti A., Gallucci M., Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas).* 2019. N 55(7). P. 400.
41. Schocker F., Kull S., Schwager C., Behrends J., Jappe U. Individual Sensitization Pattern Recognition to Cow's Milk and Human Milk Differs for Various Clinical Manifestations of Milk Allergy. *Nutrients.* 2019. N 11(6). P. 1331.
42. Scott H.S. Food allergies. *Medicine Allergy and Immunology.* 2009. N 28. P. 211-219.
43. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. N 141(1). P. 41-58.
44. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014. N. 35. (5). P. 557-566.
45. Tan J.W., Joshi P. Egg allergy: an update. *J. Paediatr. Child Health.* 2014. N 50 (1). P. 11-50.
46. Tripodi S., Frediani T., Lucarelli S., Macri F. et al. Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. N 129. P. 834-839.
47. Tscheppe A., Breiteneder H. Recombinant Allergens in Structural Biology, Diagnosis, and Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017. № 172. (4). P. 187-202.
48. Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Hodes M., et al. The incidence of food anaphylaxis in people with food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2013. N 43. P.1333-1341.
49. Urisu A., Kondo Y., Tsuge I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015. N. 101. P. 124-130.
50. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., et al. Molecular Aspects of Allergens and Allergy. *Adv Immunol.* 2018. N 138. P. 195-256.
51. Valenta R., Campana R., Focke-Tejkl M. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. N 137 (2). P. 351-357.
52. Valenta R., Lidholm J., Ferreira F. et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu Rev Immunol.* 2010. N 28. P. 211-241.
53. van Zuuren E.J., Terreehorst I., Tupker R.A., Hiemstra P.S., Akkerdaas J.H. Anaphylaxis after consuming soy products in patients with birch pollinosis. *Allergy.* 2010. N 65(10). P. 1348-1349.
54. Willits E.K., Park M.A., Hartz M.F., Schleck C.D., Weaver A.L., Joshi A.Y. Food allergy: a comprehensive population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2018. N 93. P. 1423-1430.
55. Zhernov Y., Curin M., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R. Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019. N 19(4). P. 402-414.
56. Zijlstra W.T., Flinterman A.E., Soeters L., et al. Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010. N 21(2). P. 439-445.

**Контактная информация:**

**Жумамбаева Сауле Муратовна** – доктор PhD, доцент кафедры детских болезней №1, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 000001, г. Нур-Султан, ул. Тауелсиздик 11/1, 5 этаж

**E-mail:** salish.zh@gmail.com

**Телефон:** +77783644408