

# Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока

*Федотова М.М., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Евдокимова Т.А.*

## Molecular and epidemiological basis of cow's milk allergy

*Fedotova M.M., Ogorodova L.M., Fyodorova O.S., Evdokimova T.A.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Федотова М.М., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Евдокимова Т.А.

Аллергия к белкам коровьего молока характеризуется ранним дебютом и высокой распространенностью в детской популяции. В обзоре представлены современные данные о молекулярной структуре, физико-химических и аллергенных свойствах белковых компонентов коровьего молока. Изложены закономерности естественного течения пищевой аллергии и аспекты формирования толерантности к белкам данного продукта.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, коровье молоко, сенсибилизация, казеин, лактальбумин, лактоглобулин.

Allergy to cow's milk is characterized by early onset and high prevalence in pediatric population. The review presents current data on the molecular structure, physicochemical and allergenic properties of the cow's milk proteins. The patterns of the natural history of cow's milk allergy are described. The aspects of the development of tolerance to the proteins of this product are performed.

**Key words:** food allergy, cow's milk allergy, sensibilization, casein, lactalbumin, lactoglobulin.

УДК 612.017.3 : 637.12 : 547.96

### Введение

Пищевая аллергия к белкам коровьего молока представляет собой актуальную проблему в ежедневной практике врача-педиатра [1, 2, 4]. Согласно данным метаанализа, симптомы аллергических реакций, возникающие при употреблении коровьего молока, регистрируются у 1—17,5% детей дошкольного возраста, 1—13,5% детей в возрасте 6—16 лет и 1—4% взрослых [28]. Проведенное в Томской области «Исследование распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в рамках европейского многоцентрового проекта» с использованием стандартизованного вопросника продемонстрировало, что распространенность симптомов непереносимости коровьего молока у детей 7—10 лет достигает 24,6% [3, 48]. Следует отметить, что клинические проявления, связанные с употреблением в пищу коровьего молока, зачастую имеют неаллергическую природу [2, 4]. Однако распространенность истинной пищевой аллергии к коровьему молоку, по данным результатов провокационных тестов у детей

первого года жизни, может достигать 1,9—2,24% [31, 34]. Это связано с тем, что сенсибилизация к белкам коровьего молока является стартовой в цепи «атопического марша», а развитие аллергии к коровьему молоку ассоциировано с формированием подверженности к развитию атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы в будущем [1, 20, 27, 32].

Таким образом, высокая распространенность аллергии к коровьему молоку в детском возрасте и клиническая значимость данной патологии диктуют необходимость изучения механизмов ее формирования и особенностей естественного течения.

По данным зарубежных авторов, все аллергены, включая бытовые, пыльцевые, грибковые, пищевые, подразделяются на 130 белковых семейств в зависимости от функциональных свойств и сходства аминокислотной последовательности. Среди белков-аллергенов животного происхождения насчитывается не менее 10 семейств. Наиболее клинически значимыми являются казеины и липокалины — к ним принадлежат основные аллергены молока. В меньшей

степени аллергенными свойствами обладают трансферрины и сывороточные белки, а также белки семейства гидролаз [12].

Цель настоящего обзора — представление современных данных о молекулярной структуре аллергенов коровьего молока, закономерностях естественного течения и механизмах формирования толерантности.

### Молекулярная характеристика белков коровьего молока

Молоко содержит в своем составе более 40 протеинов. Молоко жвачных видов животных (коровы, овцы, козы и др.) состоит из гомологичных белков, имеющих сходные структурные, функциональные и биологические свойства [45].

Коровье молоко состоит из казеина (80%) и молочной сыворотки (20%), обладающих разными физико-химическими свойствами. В состав молочной сыворотки входят  $\alpha$ -лактальбумин и  $\beta$ -лактоглобулин, которые продуцируются молочной железой, а также белки, попадающие в молоко из кровотока, — коровий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и протеозопептоны [24, 45].

**$\alpha$ -Лактальбумин, Bos d 4** (14,2 кДа) — белок семейства гидролаз (лизоцима), составляющий 25% молочной сыворотки и приблизительно 5% от всего белка коровьего молока. Состоит из аминокислот, расположенных в двух структурных областях ( $\alpha$ -домен и  $\beta$ -домен), соединенных четырьмя дисульфидными мостиками [25].  $\alpha$ -Лактальбумин — кальцийсвязывающий белок; при этом связь с кальцием стабилизирует трехмерную структуру белка, повышая его устойчивость при нагревании и воздействии денатурирующих агентов [7]. В нативной молекуле белка существуют так называемые конформационные, или трехмерные, эпитопы для связывания иммуноглобулина (Ig) E, которые обуславливают аллергенность  $\alpha$ -лактальбумина [25]. Однако в денатурированной молекуле определяются так называемые линейные эпитопы, которые могут обладать такой же или даже более высокой IgE-связывающей способностью [23].

Распространенность сенсибилизации к  $\alpha$ -лактальбумину у пациентов с аллергией к коровьему молоку по результатам кожных аллергопроб достигает 75%, но при использовании других методов диагностики (измерение уровня специфического IgE, провокацион-

ные тесты) может варьировать в широких пределах и достигать 88%. По этой причине достаточно трудно сделать вывод об ассоциации сенсибилизации к  $\alpha$ -лактальбумину и клинических проявлений аллергии к коровьему молоку [15].

**$\beta$ -Лактоглобулин, Bos d 5** (36 кДа) — белок семейства липокалинов, один из основных аллергенов коровьего молока, составляющий 50% белка молочной сыворотки и около 10% всех белков коровьего молока [24]. Белок представляет смесь димеров и мономеров, при этом количество мономеров увеличивается при нагревании до 70 °С [8].  $\beta$ -Лактоглобулин является липидсвязывающим белком и переносчиком витамина А [45]. Изучены две изоформы  $\beta$ -лактоглобулина, которые отличаются двумя точечными мутациями, и хотя структура двух вариантов практически идентична, по результатам экспериментальных исследований, интенсивность и продолжительность IgE-ответа различается [24].

Молекула  $\beta$ -лактоглобулина содержит множество IgE-связывающих эпитопов, разбросанных на всем ее протяжении. Некоторые эпитопы имеют короткую линейную последовательность, в то время как другие представляют собой крупные фрагменты со сложной трехмерной структурой. Выделены три группы основных эпитопов, обладающих наибольшей IgE-связывающей способностью [9]. Большое количество эпитопов  $\beta$ -лактоглобулина может быть маркером персистирующей аллергии к белку коровьего молока [44].

$\beta$ -Лактоглобулин является относительно устойчивым к воздействию кислотного гидролиза и кишечных протеаз, в связи с чем часть белка остается интактной и может проникать через кишечную стенку [33]. Термическая обработка снижает IgE-связывающую способность пропорционально степени нагревания. Однако в денатурированных белках могут формироваться новые антигенные сайты, недоступные для связывания в нативной молекуле либо возникшие в процессе химической реакции с другими молекулами, присутствующими в пище [14]. Так, денатурированный  $\beta$ -лактоглобулин имеет, по крайней мере, один новый эпитоп, не определяемый в нативной молекуле. После химического гидролиза IgE-связывающая активность  $\beta$ -лактоглобулина в значительной мере сохраняется и может проявляться в некоторых ферментированных кисломолочных продуктах [33].

В связи с тем что  $\beta$ -лактоглобулин не содержится в грудном молоке, долгое время считалось, что он является основной причиной развития аллергии к коровьему молоку. В настоящее время, по данным различных исследований, распространенность сенсибилизации к  $\beta$ -лактоглобулину составляет 13—76% [15, 24].

Существуют сведения о присутствии  $\beta$ -лактоглобулина в небольшом количестве в домашней пыли [47].

**Коровий сывороточный альбумин, Bos d 6** (67 кДа) — белок семейства сывороточных альбуминов, является главным протеином крови млекопитающих, присутствует в молоке и мясе. Чаще является причиной аллергии к говядине, реже — к молоку [18]. Применяется в производстве диагностических тест-систем, питательных сред для бактерий, кремов [45].

Сывороточный альбумин — термостабильный белок. Однако в одних исследованиях утверждается, что нагревание и химическое воздействие лишь в некоторой степени снижают аллергенность сывороточного альбумина [16], в то время как в других указывается, что термически обработанное мясо теряет аллергенные свойства [18].

Больные пищевой аллергией к говядине находятся в группе риска по развитию непереносимости коровьего молока и наоборот. Структура коровьего сывороточного альбумина гомологична структуре овечьего сывороточного альбумина и некоторых других видов животных. В этой связи пациентам с аллергией к говядине следует предпочесть индивидуальный подход в выборе альтернативных мясных продуктов [18].

Необходимо отметить, что пациенты со стойкой аллергией к молоку и наличием сенсибилизации к коровьему сывороточному альбумину подвержены риску развития чувствительности к перхоти животных, проявляющейся риноконъюнктивитом и (или) бронхиальной астмой [43].

По данным некоторых источников, распространенность сенсибилизации к коровьему сывороточному альбумину у пациентов с аллергией к коровьему молоку варьирует от 0 до 88% [15].

**Лактоферрин, Bos d LF** (76 кДа) — белок из семейства трансферринов. Аллерген состоит из одной полипептидной цепи, является относительно термостабильным белком и остается частично неизменным

в процессе пищеварения. Лактоферрин коровьего молока на 70% гомологичен человеческому лактоферрину, что может обеспечивать перекрестную реактивность с грудным молоком [15, 24].

**Иммуноглобулины, Bos d 7** (160 кДа) — белки, представленные иммуноглобулинами класса G, попадающими из кровотока в грудное молоко, роль которых в развитии аллергии к коровьему молоку незначительна [15, 24].

**Казеин, Bos d 8** — крупный белок молока, составляющий 75—80% молочного белка и являющийся термостабильным белком [24, 41]. Казеин содержится в большом количестве продуктов, широко используемых в пищу; при этом даже высокогидролизированные молочные смеси могут содержать остатки казеина. Казеин и казеинаты используются в качестве добавок и наполнителей для повышения питательности из-за высокого содержания белка в ряде продуктов (сосиски, хлеб, супы), входят в состав белковых коктейлей, витаминизированных каш, детского питания. Казеин входит в состав мороженого, заправки для салатов, глазури для хлебобулочных изделий [24].

Казеин включает фракции  $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2-,  $\beta$ -,  $\kappa$ -казеины (19—25 кДа), соотношение которых относительно постоянно и составляет 37, 13, 37, 13% соответственно. Казеин имеет малоупорядоченную структуру и значительное число вторичных и третичных структур. Молекулы формируют казеиновую мицеллу, в которой выделяется гидрофобная центральная часть и гидрофильный периферический слой. Белок не подвергается существенному изменению при длительной термической обработке, но чувствителен к действию всех протеиназ. Семейства казеинов имеют различную первичную структуру и функциональные свойства. Так, три из них —  $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2-,  $\beta$ -казеины — являются кальций-чувствительными, в то время как  $\kappa$ -казеин к таковым не относится [24, 41]. Результаты исследований свидетельствуют о возможности сенсибилизации у больных к каждому из четырех видов казеина, но существует разница специфичности и интенсивности IgE-ответа к этим казеиновым фракциям в связи с наличием различных эпитопов. Так, сенсибилизация к  $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2-казеинам отмечается у всех пациентов с аллергией к коровьему молоку, к  $\kappa$ -казеину — у 91,7%, к  $\beta$ -казеину только у 66,7% пациентов [11]. Интенсивность IgE-ответа тесно связана с пропорцией

казеинов в молоке, и сенсibilизация происходит, вероятно, после разрушения казеиновой мицеллы в процессе пищеварения. Частичный гидролиз  $\beta$ -казеина происходит за счет эндогенных энзимов, присутствующих в молоке, что приводит к образованию  $\gamma$ -казеина и мелких фрагментов, так называемых протеозептонов, которые присутствуют в сыворотке и способны вызывать аллергию [21, 41].

Казеин содержит большое количество линейных эпитопов, что предположительно может оказывать влияние на развитие стойкой аллергии. Так, дети с персистирующей аллергией к коровьему молоку имеют значительно более высокий уровень специфического IgE к линейным эпитопам  $\alpha$ S1- и  $\beta$ -казеина, чем дети, у которых сформировалась толерантность. Описаны пять основных IgE-связывающих эпитопов, исключительно связанных с развитием стойкой аллергии к коровьему молоку [30, 39].

Большинство пациентов, страдающих аллергией к коровьему молоку, сенсibilизированы к нескольким белковым компонентам. Казеин и  $\beta$ -лактоглобулин наряду с  $\alpha$ -лактальбумином являются основными аллергенами, однако белки, присутствующие в низкой концентрации (сывороточный альбумин, иммуноглобулины, лактоферрин), вызывают сенсibilизацию у 35—50% пациентов [21, 45].

### Перекрестная реактивность

Высокий уровень перекрестной реактивности отмечен между коровьим, овечьим и козьим молоком как результат высокой гомологичности между казеинами этих видов молока (идентично около 85% аминокислотной последовательности) [38]. Предполагается, что существуют общие эпитопы для IgE, поэтому профилактика аллергии к коровьему молоку не может быть достигнута путем употребления в пищу молока других животных (козьего, овечьего и т.д.) [26]. Однако возможно развитие аллергии к козьему и овечьему молоку при толерантности к коровьему [5].

Перекрестная реактивность между  $\alpha$ -лактальбумином молока разных видов животных (коров, коз, овец и др.) возможна, но мало изучена [26]. В 10% случаев может возникать перекрестная реактивность между  $\alpha$ -лактальбумином и  $\beta$ -лактоглобулином как в нативной, так и в денатурированной форме, что явля-

ется результатом идентичности участков, общих для той и другой молекулы [10]. Структура  $\beta$ -лактоглобулина сходна со структурой соответствующего белка других видов животных. Имеются сведения о частичной перекрестной реактивности  $\beta$ -лактоглобулина кобыльего и оленьего молока [40]. Также отмечена перекрестная реакция казеина с белком соевых бобов, в связи с чем при аллергии к коровьему молоку у детей до 1 года, находящихся на искусственном вскармливании, является нецелесообразным использовать соевые смеси в питании [29].

### Клинические проявления и особенности естественного течения аллергии к коровьему молоку

Чаще всего аллергия к белкам коровьего молока проявляется в виде гастроинтестинального синдрома в 32—60%, а также в виде высыпаний на коже в 5—90% случаев. Респираторные проявления регистрируются у 15—30% больных и, как правило, сочетаются с другими симптомами. Случаи анафилактических реакций, связанные с употреблением в пищу молочных продуктов, встречаются у 0,8—9% детей [32, 36].

Симптомы аллергии к белку коровьего молока появляются на первом году жизни, и в дальнейшем у большинства детей формируется толерантность к данным аллергенам. Результаты исследований, посвященных изучению естественного течения аллергии к белкам коровьего молока, свидетельствуют, что у 51% пациентов толерантность развивается к двум годам, а в возрасте 3—4 лет толерантность формируется у 80% детей [19, 37]. В то же время результаты некоторых исследований указывают на более длительный период, в течение которого могут сохраняться клинические проявления аллергии к коровьему молоку. Так, согласно данным исследования, выполненного в Израиле, к 9 годам жизни толерантность развивается менее чем у половины пациентов с IgE-опосредованной аллергией к коровьему молоку [22].

К факторам, которые могут оказывать влияние на формирование толерантности, относятся наследственная предрасположенность, возраст первого контакта с антигеном, кратность употребления и доза продукта, а также степень зрелости кишечника. Иммунологические механизмы формирования толерантности связаны с уча-

ствием Т-регуляторных клеток и образованием противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- $\beta$  [6]. При этом состояние кишечной микрофлоры также может оказывать влияние на регуляцию иммунного ответа. Так, установлена способность некоторых штаммов лактобактерий индуцировать продукцию IL-10 и TGF- $\beta$  CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами [46].

Факторами, предрасполагающими к развитию персистирующей аллергии к коровьему молоку, являются отягощенный наследственный анамнез, а также наличие респираторных симптомов в сочетании с поливалентной сенсibilизацией к другим аллергенам [20, 27].

Согласно результатам, полученным в ходе проспективного когортного исследования, больший размер папулы при проведении кожных аллергопроб со свежим молоком коррелирует с риском развития персистирующей аллергии [17], однако указанные данные не нашли подтверждения в других аналогичных исследованиях [15]. Также существуют данные об ассоциации снижения уровня специфического IgE к коровьему молоку в сыворотке крови с развитием толерантности [42]. Некоторые авторы рассматривают в качестве предиктора персистирующего течения аллергии уровень специфического IgE у детей на первом году жизни — в период клинической манифестации. Так, в соответствии с результатами проспективного исследования, проведенного в Италии, среди детей, у которых аллергические проявления сохранялись до 3 лет и старше, у 68% уровень специфического IgE к коровьему молоку в возрасте до 1 года составлял более 3 кЕдА/л. При этом у 70% детей, имевших на первом году жизни уровень специфического IgE менее 3 кЕдА/л, отмечалось формирование толерантности к трем годам [35].

Также установлено, что чем меньше количество аллергена при проведении провокационных тестов способно вызвать клинические проявления, тем более высока вероятность длительного персистирования аллергии у больного [17].

Современные исследования свидетельствуют, что наличие сенсibilизации к  $\alpha$ S1- и  $\beta$ -казеинам может быть предиктором формирования персистирующей аллергии независимо от возраста пациента и характера клинических проявлений [39]. Среди пациентов, у которых регистрировалось персистирующее течение

аллергии, отмечено наличие IgE преимущественно к линейным эпитомам белков коровьего молока по сравнению с уровнем IgE к нативным, конформационным сайтам связывания [30, 44].

## Заключение

В настоящее время изучение структурных аллергенов коровьего молока, а также закономерностей естественного течения и формирования толерантности при пищевой аллергии имеет важное теоретическое и прикладное значение. В первую очередь это позволит оптимизировать подход к индивидуальной элиминационной диете. Перспективным направлением является разработка молекулярных мишеней для специфической иммунотерапии, в связи с чем исследование аллергенных эпитопов белков коровьего молока имеет ключевое значение [36].

Таким образом, результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований, посвященных изучению сенсibilизации к различным антигенам коровьего молока, послужат фундаментальным заданием для улучшения качества лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с пищевой аллергией и повышения безопасности продуктов питания для населения.

## Литература

1. Балаболкин И.И., Соснина О.Б. Пищевая аллергия у детей и подростков // Рос. аллергол. журн. 2006. № 3. С. 44—52.
2. Луис Л.В., Ретина Т.Ю. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии // Лечащий врач. 2004. № 7. С. 16—20.
3. Фёдорова О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 5. С. 102—107.
4. Фёдорова О.С., Огородова Л.М., Солодовникова О.С. и др. Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 2. С. 116—125.
5. Ah-Leung S., Bernard H., Bidat E. et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk // Allergy. 2006. V. 61, № 11. P. 1358—1365.
6. Akdis M., Verhagen J., Taylor A. et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells // J. Exp. Med. 2004. V. 199. P. 1567—1575.
7. Anderson P.J., Brooks C.L., Berliner L.J. Functional identification of calcium binding residues in bovine alpha-lactalbumin // Biochemistry. 1997. V. 36, № 39. P. 11648—11654.
8. Aymard P., Durand D., Nicolai T. The effect of temperature

- and ionic strength on the dimerisation of beta-lactoglobulin // *Int. J. Biol. Macromol.* 1996. V. 19. P. 213—221.
9. *Ball G., Shelton M.J., Walsh B.J. et al.* A major continuous epitope of bovine beta-lactoglobulin recognized by human IgE binding // *Clin. Exp. Allergy.* 1994. V. 24. P. 758—764.
  10. *Baroglio C., Giuffrida M.G., Cantisani A. et al.* Evidence for a common epitope between bovine alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin // *Biol. Chem.* 1998. V. 379, № 12. P. 1453—1456.
  11. *Bernard H., Creminon C., Yvon M. et al.* Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998. V. 115, № 3. P. 235—244.
  12. *Chapman M.D., Pomes A., Breitender H.* Nomenclature and structural biology of allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 119, № 2. P. 414—420.
  13. *Chatchatee P., Jarvinen K.M., Bardina L. et al.* Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. V. 107, № 2. P. 379—383.
  14. *Ehn B.M., Ekstrand B., Bengtsson U. et al.* Modification of IgE-binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin // *J. Agric. Food Chem.* 2004. V. 52, № 5. P. 1398—1403.
  15. *Fiocchi A., Brozek J., Emenan H.S. et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // *WAO Journal.* 2010. №4. P. 57—161.
  16. *Fiocchi A., Restani P., Riva E. et al.* Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin // *Allergy.* 1998. V. 53, № 8. P. 798—802.
  17. *Fiocchi A., Terracciano L., Bouygue G.R. et al.* Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk-Allergy Cohort study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008. V. 101. P. 166—173.
  18. *Han G.D., Matsuno M., Ito S. et al.* Meat allergy: investigation of potential allergenic proteins in beef // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2000. V. 64, № 9. P. 1887—1895.
  19. *Hill D.J., Firer M.A., Ball G.* Natural history of cows milk allergy in children: immunological outcome over 2 years // *Clin. Exp. Allergy.* 1993. V. 23. P. 124—131.
  20. *Illi S., Von Mutti E., Lau S. et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and association with asthma // *J. Allergol. Clin. Immunol.* 2004. V. 113. P. 925—938.
  21. *Lara-Villoslada F., Olivares M., Xaus J.* The balance between caseins and whey proteins in cow's milk determines its allergenicity // *J. Dairy Sci.* 2005. V. 88, № 5. P. 1654—1660.
  22. *Levy Y., Segal N., Garty B. et al.* Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007. V. 18. P. 589—593.
  23. *Maynard F., Jost R., Wal J.M.* Human IgE binding capacity of tryptic peptides from bovine alpha-lactalbumin // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997. V. 113 (4). P. 478—488.
  24. *Monaci L., Tregoeat V., van Hengel A.J. et al.* Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review // *Eur. Food Research Tech.* 2006 V. 223 (2). P. 149—179.
  25. *Permyakov E.A., Berliner L.J.* Alpha-Lactalbumin: structure and function // *FEBS Lett.* 2000. V. 473 (3). P. 269—274.
  26. *Restani P., Gaiaschi A., Plebani A. et al.* Cross-reactivity between milk proteins from different animal species // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. V. 29 (7). P. 997—1004.
  27. *Roberts G., Patel N., Levi-Schaffer F. et al.* Food allergy as a risk-factor of life-threatening asthma in childhood a case-controlled study // *J. Allergol. Clin. Immunol.* 2003. V. 112. P. 168—174.
  28. *Roehr C.C., Edenharter G., Reimann S. et al.* Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. V. 34. P. 1534—1541.
  29. *Rozenfeld P., Docena G.H., Anon M.C. et al.* Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk // *Clin. Exp. Immunol.* 2002 V. 130 (1). P. 49—58.
  30. *Ruiter B., Tregoeat V., M'rabet L. et al.* Characterization of T cell epitopes in alpha(s1)-casein in cow's milk allergic, atopic and non-atopic children // *Clin. Exp. Allergy.* 2006. V. 36 (3). P. 303—310.
  31. *Saarinen K.M., Juntunen-Backman K., Kuitunen P. et al.* Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 104. P. 457—461.
  32. *Samson H. A.* Update on food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. V. 5. P. 805—819.
  33. *Schmidt D.G., Meijer R.J., Slangen C.J. et al.* Raising the pH of the pepsin-catalysed hydrolysis of bovine whey proteins increases the antigenicity of the hydrolysates // *Clin. Exp. Allergy.* 1995. V. 25 (10). P. 1007—1017.
  34. *Schrander JJ, Van Den Bogart JP.* Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study // *Eur. J. Pediatr.* 1993. V. 152. P. 640—644.
  35. *Sicherer S.H., Sampson H.A.* Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. V. 29 (4). P. 507—512.
  36. *Skripak J.M., Nash S.D., Rowley H. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. V. 122, № 6. P. 1154—1160.
  37. *Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K. et al.* The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 120. P. 1172—1177.
  38. *Spuergin P., Walter M., Schiltz E. et al.* Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep, and goat // *Allergy* 1997. V. 52. P. 293—298
  39. *Spuergin P., Mueller H., Walter M.* Allergenic epitopes of bovine alpha S1-casein recognized by human IgE and IgG // *Allergy.* 1996. V. 51 (5). P. 306—312.
  40. *Suutari T.J., Valkonen K.H., Karttunen T.J. et al.* IgE cross reactivity between reindeer and bovine milk beta-lactoglobulins in cow's milk allergic patients // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006. V. 16 (5). P. 296—302.
  41. *Swaisgood H.E.* Review and update of casein chemistry // *J. Dairy Sci.* 1993. V. 76 (10). P. 3054—3061.
  42. *Vanto T., Helppila S., Juntunen-Backman K. et al.* Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow milk hypersensitivity // *J. Pediatr.* 2004. V. 144. P. 218—222.

43. *Vicente-Serrano J., Caballero M.L., Rodriguez-Perez R. et al.* Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007. V. 18 (6). P. 503—507.
44. *Vila L., Beyer K., Jarvinen K.M. et al.* Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy // *Clin. Exp. Allergy.* 2001. V. 31. P. 1599—1606.
45. *Wal J.M.* Cow's milk proteins/allergens // *Aim Allergy Asthma Immunol.* 2002. V. 89 (1). P. 3—10.
46. *Weid T., Bulliard., Schiffrin E.J.* Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4+ T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10 // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001. № 8. P. 695—701.
47. *Witteaman A.M., van Leeuwen J., van der Zee J. et al.* Food allergens in house dust // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995. V. 107 (4). P. 566—568.
48. *Wong G.W., Mahesh P.A., Ogorodova L.M. et al.* The Euro-Prevall-INCO surveys on the prevalence of food allergies in children from China, India and Russia: the study methodology // *Allergy.* 2009. V. 65, № 3. P. 385—390.

Поступила в редакцию 12.05.2011 г.

Утверждена к печати 20.09.2011 г.

#### Сведения об авторах

**М.М. Федотова** — аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

**Л.М. Огородова** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

**О.С. Фёдорова** — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

**Т.А. Евдокимова** — канд. мед. наук, докторант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Федотова Марина Михайловна**, тел. 8-906-956-8174; e-mail: letter.81@mail.ru

### Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

#### Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 210 × 280 мм (А4)	4000	10000
1/2	2500	7500
1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%