

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, С.Г. Макарова^{1, 2}, А.А. Алексеева^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Н.И. Вознесенская^{1, 2}, А.Ю. Томилова^{1, 2}, К.С. Волков^{1, 2}, М.А. Сновская¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ «НЦЗД», врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 03.04.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Статья посвящена проблеме пищевой аллергии у детей. Множество факторов объясняют тенденцию увеличения числа пациентов с данной патологией, что обуславливает актуальность и медико-социальную составляющую этой проблемы. Причинно-значимыми аллергенами при пищевой аллергии являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные. Пшеница — один из наиболее важных и распространенных источников пищевых аллергенов не только для детей, но и для взрослых. В статье представлены основные сведения по ключевым характеристикам данного продукта, подробно рассмотрены белковый состав и разноплановые роли отдельных компонентов в развитии аллергических реакций и перекрестной реактивности. Авторами представлены рекомендации по диагностике аллергии на белок пшеницы, рассматриваются возможные трудности в разных клинических случаях. В статье также предложены основные лечебные подходы, отвечающие современным данным. Индивидуальный подход в каждом конкретном случае заключается в регулярном мониторинге основных показателей, профилактике нежелательных последствий строгой элиминационной диеты при аллергии к белкам пшеницы с использованием специализированных продуктов, не содержащих глютен.

Ключевые слова: пищевая аллергия, аллергены, глютен, диагностика, рекомендации, мониторинг, элиминационная диета, дети.

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Селимзянова Л.Р., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Волков К.С., Сновская М.А. Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 429–434. doi: 10.15690/pf.v12i4.1424)

ВВЕДЕНИЕ

Аллергия уже длительное время остается одной из важнейших медико-социальных проблем, являющейся серьезным бременем для бюджета здраво-

охранения многих стран мира [1, 2]. Аллергические болезни, широко распространенные среди детей и подростков, отрицательно влияют на их физическое и психологическое состояние, социальную жизнь,

E.A. Vishneva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, S.G. Makarova^{1, 2}, A.A. Alexeeva^{1, 2}, K.E. Effendieva^{1, 2}, U.G. Levina^{1, 2}, L.R. Selimzyanova^{1, 2}, N.I. Voznesenskaya^{1, 2}, A.U. Tomilova^{1, 2}, K.S. Volkov^{1, 2}, M.A. Snovskaya¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Food Allergy To Wheat Proteins. Diagnostic And Treatment Difficulties

The article is dedicated to the problem of food allergy in children. The number of patients with this pathology continues to rise, which can be explained by multiple factors, which speaks for the relevance and the social importance of the matter. For food allergy, the cause-significant allergens are both simple and complex food proteins. Wheat is one of the most prevalent source of food allergens not only for children, but for adults too. The article contains the main information concerning the key characteristics of this product; the protein content and the different roles of individual components in forming allergic reactions and cross activity are thoroughly investigated. The authors provide recommendations for the diagnostics and treatment of wheat protein allergy, and various difficulties in different clinical cases are examined. The article also contains main treatment approaches, which are relevant to the modern data. An individual approach in each case means regular monitoring of the main figures, preventing the negative consequences of an eliminative diet at wheat protein allergy through using specialized gluten-free products.

Key words: food allergy, allergens, gluten, diagnostics, recommendations, monitoring.

(For citation: Vishneva E. A., Namazova-Baranova L. S., Makarova S. G., Alexeeva A. A., Effendieva K. E., Levina U. G., Selimzyanova L. R., Voznesenskaya N. I., Tomilova A. U., Volkov K. S., Snovskaya M. A. Food allergy to wheat proteins. Diagnostic and treatment difficulties. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 429–434. doi: 10.15690/pf.v12i4.1424)

школьную успеваемость, снижают качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей [2–4]. Широко используется понятие «атопический марш», подтверждающее эволюционирующий характер течения аллергии, поскольку, дебютировав в детском возрасте, эта патология может сопровождать человека в течение всей жизни.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных, страдающих аллергическими болезнями [1–6], что обусловлено многими причинами, в том числе изменившимся микроокружением, влиянием экологически неблагоприятных факторов внешней среды, нарушением иммунного ответа на внешние и внутренние антигены.

Одной из ключевых патологий среди аллергических болезней продолжает оставаться пищевая непереносимость — патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, обусловленный патологической реакцией на пищевой продукт, в основе которой лежат такие иммунные механизмы, как специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание — реакции смешанного типа [7, 8].

Данные о частоте пищевой аллергии значительно варьируют. По данным Всемирной организации здравоохранения, проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5% населения. При этом, безусловно, проблема наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте. Симптомы пищевой непереносимости в анамнезе отмечаются у 17,3% детей. Однако, распространенность доказанной патологии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте — 2–4%, у взрослых — 2%. Среди детей, страдающих atopическим дерматитом, частота заболевания превышает 30% [7, 8].

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Причинно-значимыми аллергенами при пищевой аллергии являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже — полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10 000–70 000 кДа [7, 8].

Способность пищевого белка выступать в роли аллергенов у генетически предрасположенных индивидов зависит от наличия в его составе «эпитопов» — структур, способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител.

Пищевые аллергены — любые вещества, чаще всего белковой природы, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ. В так называемую большую восьмерку продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. Аллергические реакции на злаковые продукты отмечаются достаточно часто, в первую очередь на *глюадин* пшеницы, *глютен* ржи, ячменя и овса, реже на белки кукурузы, риса, гречихи.

Аллергены пшеницы

Пшеница — один из наиболее важных и распространенных источников пищевых аллергенов как для детей, так и для взрослых.

Пшеница, как и любой другой продукт, содержит целый ряд белков: более 300 были идентифицированы и занесены в информационную базу данных белка [9], некоторые из протеинов определены в качестве аллергенов. Типы и пропорции содержания белков в любой зерновой культуре определяют свойства и, соответственно, конечное их использование. Пшеница обладает особенными характеристиками: в зависимости от сорта ее основные белки различаются содержанием пропорций. Именно поэтому блюда, приготовленные из разных сортов пшеницы, дают разную степень выраженности аллергических реакций.

Белки пшеницы:

- альбумины (водорастворимые);
- глобулины (нерастворимые в воде, растворимые в солевых растворах);
- глютен — пшеничная клейковина (состоит из *глюади*на и *глютели*на).

Глютен пшеницы:

- *глюади*ны (28–42%; основной белок — проламин, растворим в 70–90% спирте);
- *глютени*ны (42–62,5%; основные белки — *глютели*ны, растворимые в разбавленных кислотах или щелочах).

Весовая доля глютеиновых протеинов в пшеничной муке достигает 7–12%. Все глютеиновые белки насыщены пролином и глутамином, что обуславливает их название — проламины. Проламины злаков обеспечивают их хранение, другие их функции не известны; они состоят из гетерогенной смеси белков молекулярной массой 30–90 кДа [10]. Существуют специфические наименования для отдельных проламинов различных видов злаковых: *секалин* ржи, *гордеин* ячменя, *зеин* кукурузы, *авенин* овса.

Растворенные в спиртовом растворе (70% этанол) *глюади*ны пшеничного зерна представляют собой гетерогенную смесь одноцепочечных полипептидов и могут быть расщеплены на 50 компонентов. Их молекулярная масса составляет примерно 30–75 кДа. Гликопротеины делятся на 4 группы [11]:

- α - и β -*глюади*ны — слаборастворимые в спиртовом растворе;
- γ -*глюади*ны — древняя форма, обогащенная цистином;
- ω -*глюади*ны — растворимые в ацетоне в высоком процентном соотношении (30–50% кислотности).

Нерастворимые в 70% этаноле *глютени*ны дифференцируются по молекулярной массе — высоко- или низкомолекулярные. Другой метод классифицирует проламины следующим образом: с низким содержанием серы (S-бедные), богатые серой (S-богатые), проламины с высокой молекулярной массой. Проламины с низким содержанием серы содержат ω -*глюади*ны.

К проламинам, богатым серой, относится большая группа проламинов пшеницы, которая включает в себя α -глиадины, γ -глиадины и низкомолекулярные глютеины. Высокомолекулярные проламины обуславливают качество выпечки хлеба из пшеничной муки. Высокомолекулярные проламины ячменя и ржи называются гордеин и секалин, соответственно.

Содержание проламинов в зерновых культурах значительно различается:

- в пшенице — 69% глиадина;
- кукурузе — 55% зеина;
- ячмене — 46–52% гордеина;
- сорго — 52% кафирина;
- ржи — 30–50% секалина;
- просе — 40% паницина;
- овсе — 16% авенина;
- рисе — 5% орзенина.

Данные исследований свидетельствуют о том, что различные проламины (а также некоторые альбумины и глобулины) могут иметь области гомологичных аминокислотных последовательностей [12].

Выделенные аллергены пшеницы играют разноплановые роли в развитии аллергии на пшеницу, а их молекулярная масса составляет 12, 15, 16, 17, 21, 26, 27, 30, 33, 38, 47 и 69 кДа, соответственно [13].

Водорастворимые и растворимые в солевых растворах альбумины и глобулины — важные протеины, ответственные за развитие немедленных реакций гиперчувствительности [14]; обладают активностью, связывающей 70–80% специфических IgE; играют роль в развитии атопического дерматита. Несмотря на то, что до 70 различных IgE-связывающих белков пшеницы выделены в водо- и солерастворимых фракциях, лишь немногие из этих аллергенов идентифицированы и охарактеризованы на молекулярном уровне [15]. К последним принадлежат различные протеины с молекулярной массой от 14 до 17 кДа: белки семейства ингибиторов α -амилазы и трипсина, в том числе субъединицы тетрамерного ингибитора α -амилазы; два высокомолекулярных димерных ингибитора α -амилазы; мономерный ингибитор α -амилазы и гомолог-ингибитор трипсина ячменя [16, 17].

Аллергенная активность была выявлена у гликозилированной субъединицы CM16* тетрамерного ингибитора α -амилазы. Этот протеин показал высокую реактивность в развитии кожных проявлений, которая была подтверждена у 14 из 31 пациента с аллергией на пшеничную муку. Гликопротеин пшеницы с молекулярной массой 36 кДа с пероксидазной активностью, обладающий сходством со специфичной пероксидазой ячменя, также подтвердил в исследованиях свою высокую аллергенность у лиц с аллергией на пшеницу [18].

Другие белки, обладающие разными свойствами (пероксидазной активностью, дифференцированной молекулярной массой, различными физическими характеристиками растворимости), также рассматриваются как аллергенные, однако сенсibilизация к ним носит зачастую индивидуальный характер и еще не оценена для каждого компонента [19, 20]. Наиболее распространенными аллергенами у пациентов с аллергией

на пшеницу являются фракции альбумина и глобулина, при этом специфические IgE выявляются также к фракциям глиадина и глютеина [21]. Низкомолекулярные глютеины, α -/ γ -, а также ω -глиадины определены как основные аллергены у пациентов с аллергией на пшеницу, обуславливая разные проявления и интенсивность выраженности реакции [20–23].

Идентифицированы и охарактеризованы следующие аллергены [23]:

- Tri a 12: профилин, актинсвязывающий белок, содержащийся в зерне и пыльце пшеницы;
- Tri a 14: липидтранспортный белок; обуславливает аллергическую реакцию на пшеничную муку при попадании с пищей, вдыхании или контакте с кожей;
- Tri a 18: геветинподобный белок;
- Tri a Gluten (состоит из Tri a alpha Gliadin, Tri a alpha Gliadin, Tri a beta Gliadin и Tri a omega-2 Gliadin): глютен, глиадин, γ -глиадин, ω -глиадин;
- Tri a Chitinase: хитиназа;
- Tri a Bd 17K: ингибитор α -амилазы CM16;
- Tri a 25: тиоредоксин;
- Tri a 26: глютеин — один из основных аллергенов, обуславливающих проявления индуцированной физической нагрузкой анафилаксии;
- Tri a aA/TI: ингибитор α -амилазы/трипсина с молекулярной массой 14–15 кДа; обуславливает аллергические реакции на пшеничную муку (при попадании с пищей, ингаляции);
- Tri a Bd 36K: очищенная от альбумина пероксидаза — ингаляционный аллерген с молекулярной массой 36 кДа;
- Tri a LMW Glu: глютеин;
- Tri a Germin: гермин;
- Tri a Peroxidase: пероксидаза;
- Tri a TPIS, триозофосфатизомераза — ингаляционный аллерген;
- Tri a alpha Gliadin: глиадин, также известный как глиадин или глютен; обуславливает развитие аллергической реакции при вдыхании пшеничной муки;
- Tri a alpha Gliadin: глиадин, также известный как глиадин или глютен; обуславливает различные проявления аллергии, а также индуцированной физической нагрузкой анафилаксии.
- Tri a beta Gliadin: вызывает проявления пищевой аллергии;
- Tri a gamma Gliadin: вызывает анафилактические реакции;
- Tri a omega-2 Gliadin: аллерген пшеницы, отвечающий за развитие индуцированных физической нагрузкой анафилаксии и астмы.

В пыльце пшеницы были идентифицированы следующие аллергены:

- Tri a 1, Tri a 2, Tri a 3, Tri a 4, Tri a 5, Tri a CBP, Tri a 12;
- Tri 12, профилин (также содержится и в пшеничном зерне).

Перекрестная реактивность

Широкая перекрестная реактивность между различными видами пшеницы вполне ожидаема, а разная степень такого иммунного ответа на отдельные аллерги-

ны пшеницы подтверждены целым рядом наблюдений. Значительное структурное сходство отмечается между основным белками риса, ингибитором трипсина ячменя и ингибитором α -амилазы пшеницы.

Лабораторные исследования свидетельствуют о том, что аллергены пшеничной муки иммунологически частично совпадают с антигенами ржаной муки и пыльцы трав. В экспериментах показана кросс-реактивность между зерновыми экстрактами пшеницы, ржи, ячменя и овса, а отруби зерновых — такие же аллергены, как и мука. Перекрестная реактивность показана не только для муки пшеницы, ржи, ячменя и овса, но и для кукурузы, риса. Еще одним важным белком пыльцы злаковых, дополнительно указывающим на наличие перекрестной реактивности на уровне эпитопов аллергенов, является синтезированный Lol p 5 райграса [24]. При этом предполагаемый аллерген хитиназа 1 из сывороток пациентов с аллергией на латекс и фрукты определен для каштана, маракуйи, киви, папайи, манго, помидоров и экстрактов пшеничной муки [25].

Следует помнить, что липидтранспортные белки высокомолекулярны протеинам данного типа пшеницы, ячменя, риса, кукурузы и персика [26].

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Современный диагностический метод компонентразделенной аллергодиагностики, основанный на достижениях молекулярной биологии и биотехнологии, дает возможность выявить наличие антител класса E к очищенным молекулам (отдельным компонентам аллергенов). Благодаря современным подходам можно не только установить правильный диагноз, но и выявить действительно ключевые причинно-значимые аллергены. Компонентразделенная аллергодиагностика — основа для назначения специфической иммунотерапии и прогнозирования ее эффективности, при этом полученные результаты способны дать прогноз развития перекрестной реактивности, толерантности, с высокой долей достоверности предположить характер аллергических проявлений — от легких до анафилактических [27].

Исследования особенностей новых белковых аллергенов пшеницы методом компонентразделенной аллергодиагностики позволили охарактеризовать новые аллергены пшеницы с использованием подхода обнаружения IgE и исследования их повторяющихся эпитопов [28, 29].

Однако, диагностика пищевой аллергии к белкам пшеницы является более сложной задачей, чем для других аллергенов.

Пшеница содержит много аллергенных белков, некоторые из которых перекрестно реагируют со злаковыми семейства *Poaceae* [30], что диагностически может привести к ложноположительным результатам обследования, в случае если пациент имеет основную сенсибилизацию к пыльце трав [31].

Кроме того, некоторые белковые компоненты аллергенов пшеницы, выделенные и описанные в последнее время, недостаточно представлены в тестах, основанных на цельном экстракте, из-за своих физико-химиче-

ских свойств — относительной нерастворимости. Как следствие, аллергия к пшенице может остаться не выявленной. В целом, эти причины объясняют, почему значения уровней специфических IgE, соответствующих клинической реактивности — сенсибилизации, четко не установлены.

Основные аллергены пшеницы встречаются среди относительно нерастворимых белков клейковины, состоящих из глиадинов и глютелинов: показано, что большинство пациентов с пищевой аллергией к пшенице сенсибилизированы к глиадинам, а также глютелинам с высокой и низкой молекулярной массой [32–35]. Показано, что специфические IgE к ω -5 глиадину, ассоциированные с пищевой аллергией к пшенице, также обуславливают анафилаксию, индуцированную физической нагрузкой [34, 35], у подростков и взрослых и немедленные (анафилактические) аллергические реакции на пшеницу — у детей [36–40].

Затруднения в диагностике аллергии к пшенице могут вызвать реакции замедленного типа, происхождение которых трудно связать с фактическим потреблением пшеницы в пищу [41]. Одним из наиболее важных клинических фенотипов пищевой аллергии к белкам пшеницы является анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой.

Еще одним проявлением аллергии является немедленная гиперчувствительность к гидролизованному пшеничному белку [42]. Гидролизированный белок пшеницы широко встречается в пищевых продуктах и является распространенным ингредиентом косметических средств — кремов, мыла, шампуней и кондиционеров для волос. Считается, что гидролиз снижает аллергенность сенсибилизирующих белков, но не смотря на это ряд исследований указывает, что гидролизат пшеничного белка вызывает немедленную гиперчувствительность при контакте с кожей и/или при приеме внутрь. Показано, что непосредственный контакт с такими средствами может вызывать у сенсибилизированных лиц проявления крапивницы. Кроме того, у некоторых пациентов с аллергией на пшеницу может развиваться анафилактическая реакция после употребления продуктов, содержащих именно гидролизованные пшеничные белки. Трансдермальная сенсибилизация была доказана ранее в эксперименте на мышах для таких пищевых аллергенов, как овальбумин и протеин фундука. Исследование с гидролизатом пшеничного белка (получен из клейковины путем частичного гидролиза с хлористым водородом) продемонстрировало, что чрескожного воздействия достаточно для активизации ключевых иммунных путей, необходимых для сенсибилизации мышей, и реализации в дальнейшем немедленных реакций гиперчувствительности. Исследование показало потенциальный риск частичного гидролиза пищевых белков, в котором гидролизованные белки могут проявлять повышенную трансдермальную проницаемость и аллергенную активность.

Пшеничный протеин может стать причиной различных аллергических заболеваний, поэтому чтобы спрогнозировать клинические симптомы, крайне важно исследовать значение уровней специфических IgE

к белковым компонентам пшеницы у детей с диагностированной аллергией к пшенице.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Сенсибилизация к злакам обычно развивается во втором полугодии жизни на фоне введения прикорма. В то же время уже к 4 годам более чем у 50% детей наблюдается толерантность к глюадину.

Основным принципом этиологического лечения является элиминационная диета — исключение из питания причинно-значимых продуктов. При этом индивидуальный подход в каждом конкретном случае направлен на то, чтобы уберечь ребенка от серьезных ограничений в питании, а регулярный мониторинг основных показателей (как физикальных, так и лабораторных) сможет предотвратить нежелательные последствия строгой ограничительной диеты.

Ряд исследований свидетельствует о том, что дети, страдающие пищевой аллергией, отличаются по основным показателям от своих здоровых сверстников [43]. Доказана тенденция к меньшему росту и весу, которая обусловлена многими факторами, один из которых — соблюдение строгой элиминационной диеты.

Показано, что массо-ростовые показатели и пищевой статус сопоставимы у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока (БКМ) и пациентов с аллергией к БКМ и белкам пшеницы. При этом отрицательного воздействия на дальнейшее состояние питания детей с пищевой аллергией временные элиминационные факторы не оказывают. Проведенные наблюдения подчеркивают важность регулярного контроля состояния таких пациентов с участием диетолога для гарантии своевременной коррекции потребности в макро- и микронутриентах [44]. Задержка роста отмечается у 2–15% детей с пищевой аллергией [45]. Одно из последних наблюдений, собравших данные диетологов о 97 детях с пищевой аллергией из 13 различных клиник Великобритании

[46], показало, что соответствующие возрасту рост и масса тела ($Z\text{-score} \leq -2$) были у 11 и 8,5% пациентов, соответственно. При этом наибольшему риску в отставании по весовому показателю подвергались пациенты, в диете которых исключались 3 и более продуктов.

Несомненно, что наблюдения такого рода имеют ограничения как этического, так и методологического характера, а проведение рандомизированных клинических исследований в таких условиях крайне затруднено. В связи с этим имеющиеся сведения следует интерпретировать в первую очередь как условие постоянного мониторинга пациентов, подвергающихся высокому риску развития макро- и микронутриентного дисбаланса, не говоря уже о выраженных изменениях нутритивного статуса и массо-ростовых показателей.

В профилактике нежелательных последствий строгой элиминационной диеты при аллергии к белкам пшеницы может помочь использование специализированных продуктов, не содержащих глютен (например, линейка продуктов компании «Балвитен», Польша). Благодаря специальной технологии, качеству и высокому содержанию микро- и макроэлементов продукты компании не отличаются по вкусу, запаху и внешнему виду от обычных, но при этом не содержат белки пшеницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное восполнение пищевого рациона, индивидуальный план и разработка пищевого рациона с участием диетолога — единственно верный подход к ведению пациента с пищевой аллергией к глютену.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Global Atlas of Allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
- Haahela T., Holgate S., Pawankar R., Akdis C., Benjaponpitak S., Caraballo L. et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease. WAO position paper. *WAO Journal*. 2013; 6: 3.
- Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории — к практике. Серия: Современная педиатрия: от теории — к практике. Москва: Союз педиатров России. 2011. 668 с.
- Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Профилактика аллергии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 61–65.
- Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.-H., Custovic A., Gern J. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976–997.
- Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Мурадова О.И., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (1): 6–14.
- Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (1): 67–73.
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник РАМН*. 2015; 1: 41–46.
- Skylas D.J., Mackintosh J.A., Cordwell S.J., Walsh B.J., Harry J., Blumenthal C., Copeland L., Wrigley C.W., Rathmell W.G. Proteome approach to the characterisation of protein composition in the developing and mature wheat-grain endosperm. *J Cereal Sci*. 2000; 52: 169–88.
- Tatham A.S., Shewry P.R. The conformation of wheat gluten proteins. The secondary structures and thermal stabilities of alpha-, beta-, gamma- and omega-gliadins. *J Cereal Sci*. 1985; 3: 103–13.
- Shewry P.R., Lafiandra D., Salcedo G. et al. N-terminal amino acid sequences of chloroform/methanol-soluble proteins and albumins from endosperms of wheat, barley and related species. *FEBS Letts*. 1984; 175: 359–63.

12. Gomez L., Martin E., Hernandez D., Sanchez-Monge R., Barber D., del Pozo V., de Andres B., Armentia A., Lahoz C., Salcedo G. et al. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Letts.* 1990; 261 (1): 85–8.
13. Franken J., Stephan U., Neuber K., Bujanowski-Weber J. et al. Characterization of allergenic components of rye and wheat flour (*Secale, Triticum vulgare*) by western blot with sera of bakers: their effects on CD23 expression. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991; 96 (1): 76–83.
14. Sandiford C.P., Tee R.D., Newman-Taylor A.J. Identification of cross reacting wheat, rye, barley and soya flour allergens using sera from individuals with wheat-induced asthma. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25 (4): 340–9.
15. Amano M., Ogawa H., Kojima K., Kamidaira T., Suetsugu S. et al. Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma. *Biochem J.* 1998; 330 (Pt. 3): 229–34.
16. Rasanen L., Lehto M. et al. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy.* 1994; 49 (10): 871–6.
17. Sander I., Flagge A., Merget R., Halder T.M., Meyer H.E., Baur X. Identification of wheat flour allergens by means of 2-dimensional immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (5): 907–13.
18. Sanchez-Monge R., Garcia-Casado G., Lopez-Otin C., Armentia A., Salcedo G. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27 (10): 1130–7.
19. Yamashita H., Nanba Y., Onishi M., Kimoto M., Hiemori M., Tsuji H. Identification of a wheat allergen, Tri a Bd 36K, as a peroxidase. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002; 66 (11): 2487–90.
20. Maruyama N., Ichise K., Katsube T., Kishimoto T., Kawase S., Matsumura Y., Takeuchi Y., Sawada T., Utsumi S. Identification of major wheat allergens by means of the *Escherichia coli* expression system. *Eur J Biochem.* 1998; 255 (3): 739–45.
21. Varjonen E., Savolainen J. et al. IgE-binding components of wheat, rye, barley and oats recognized by immunoblotting analysis with sera from adult atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy.* 1994; 24 (5): 481–9.
22. Watanabe M., Tanabe S., Suzuki T., Ikezawa Z., Arai S. Primary structure of an allergenic peptide occurring in the chymotryptic hydrolysate of gluten. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1995; 59 (8): 1596–7.
23. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list. URL: <http://www.allergen.org/List.htm> 2007
24. Suphioglu C., Blaher B., Rolland J.M., McCluskey J., Schappi G., Kenrick J., Singh M.B., Knox R.B. Molecular basis of IgE-recognition of Lol p 5, a major allergen of rye-grass pollen. *Mol Immunol.* 1998; 35 (5): 293–305.
25. Diaz-Perales A., Collada C., Blanco C., Sanchez-Monge R. et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (3 Pt. 1): 681–7.
26. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., de Vries S.C., Gautier M.F., Ciurana C.L., Verbeek E., Mohammadi T., Knul-Brettlova V., Akkerdaas J.H. et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 122 (1): 20–32.
27. Treudler R.I., Simon J.C. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Feb; 13 (1): 110–7. Doi: 10.1007/s11882-012-0318-8.
28. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., Кожевникова О.В. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсибилизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 7–8: 85–92.
29. Nilsson N., Sjolander S., Baar A., Berthold M., Pahr S., Vrtala S., Valenta R., Morita E., Hedlin G., Borres M.P., Nilsson C. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 119–125.
30. Jones S.M., Magnolfi C.F., Cooke S.K., Sampson H.A. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 341–51.
31. Matricardi P.M., Bockelbrink A., Beyer K. et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 493–500.
32. Kotaniemi-Syrjanen A., Palosuo K., Jartti T., Kuitunen M., Pelkonen A.S., Makela M.J. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: e421–9.
33. Palosuo K., Alenius H., Varjonen E. et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 912–7.
34. Morita E., Matsuo H., Chinuki Y., Takahashi H., Dahlstrom J., Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int.* 2009; 58: 493–511.
35. Baar A., Pahr S., Constantin C. et al. Molecular and immunological characterization of Tri a 36, a low molecular weight glutenin, as a novel major wheat food allergen. *J Immunol.* 2012; 189: 3018–25.
36. Palosuo K., Varjonen E., Kekki O.M. et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 634–714.
37. Ito K., Futamura M., Borres M.P. et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy.* 2008; 63: 1536–4215.
38. Nilsson N., Nilsson C., Hedlin G., Johansson S.G.O., Borres M.P., Nopp A. Combining analyses of basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, and IgE antibodies to hydrolysed wheat, x-5 gliadin and timothy grass enhances the prediction of wheat challenge outcome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 162: 50–66.
39. Daengsuwan T., Palosuo K., Phankhonthongkum S. et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy.* 2005; 60: 506–917.
40. Ebisawa M., Shibata R., Sato S., Borres M.P., Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to x-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 158: 71–6.
41. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 238–43.
42. Fukutomi Y., Taniguchi M., Nakamura H., Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy.* 2014; 69: 1405–1411.
43. Berry M.J., Adams J., Voutilainen H., Feustel P.J., Celestin J., Jarvinen K.M. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 133–138.
44. Groetch M., Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 212–21.
45. Laitinen K., Isolauri E. Allergic infants: growth and implications whilst on an exclusion diet. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme.* 2007; 60: 157–67.
46. Meyer R., De Koker C., Dziubak R. et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27: 227–35.