

Клинические фенотипы пищевой аллергии к коровьему молоку у детей в зависимости от молекулярного профиля сенсibilизации

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>

Статья поступила 10.05.2022

Статья принята в печать 27.05.2022

УДК 616-056.43:612.392.7/9:612.397.23/.398

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

**Н.Г. Приходченко, Т.А. Шуматова, Э.Ю. Катенкова, Д.В. Коваленко***Тихоокеанский государственный медицинский университет, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2, Россия***Приходченко Нелли Григорьевна**, д.м.н., доцент, проф. Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2106-2572.**Шуматова Татьяна Александровна**, д.м.н., проф., директор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2668-8483.**Катенкова Элина Юрьевна**, к.м.н., доцент Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0574-0249.**Коваленко Дарья Вадимовна**, ассистент Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4852-6103.**Аннотация****Введение.** Сенсibilизация к белкам коровьего молока (БКМ) является одной из наиболее распространенных причин пищевой аллергии (ПА) у детей раннего возраста, ее клинические проявления у детей разнообразны, так как в патологический процесс могут вовлекаться многие органы и системы.**Цель исследования:** изучить профиль IgE-сенсibilизации к молекулярным компонентам БКМ у детей в зависимости от клинического фенотипа заболевания.**Материалы и методы.** Проведено клиничко-лабораторное обследование 148 детей от рождения до 12 месяцев с IgE-опосредованной ПА к БКМ. Исследование sIgE к коровьему молоку, nBos d 8 (казеину молока), nBos d 4 (альфа-лактальбумину молока), nBos d 5 (бета-лактоглобулину молока), nBos d 6 (бычьему сывороточному альбумину) проводилось методом ImmunoCAP. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (США).**Результаты.** Проведенный клиничко-лабораторный анализ позволил нам выделить кожный (33,3%; 49/148), гастроинтестинальный (23,5%; 35/148) и смешанный (43,2%; 64/148) фенотип АБКМ у детей. В структуре клинических фенотипов преобладала частота смешанного фенотипа над кожным ($\chi^2 = 20,51$, $p < 0,00001$) и гастроинтестинальным фенотипом ($\chi^2 = 27,84$, $p < 0,00001$). На формирование гастроинтестинального фенотипа наибольшее значение оказывает сенсibilизация к nBos d 4 ($\chi^2 = 18,67$, $p = 0,0001$). При формировании кожных проявлений чаще встречается сочетанная сенсibilизация к nBos d 8 + nBos d 6 ($\chi^2 = 14,96$, $p = 0,0003$), nBos d 8 + nBos d 5 ($\chi^2 = 28,44$, $p < 0,00001$).**Заключение.** Результаты исследования показали значимость компонентов белков коровьего молока в формировании клинического фенотипа заболевания и могут быть использованы с целью персонификации диагностики и терапевтической стратегии.**Ключевые слова:** пищевая аллергия, клинические фенотипы, молекулярная диагностика, фракции белков коровьего молока, профиль сенсibilизации.**Для цитирования:** Приходченко НГ, Шуматова ТА, Катенкова ЭЮ, Коваленко ДВ. Клинические фенотипы пищевой аллергии к коровьему молоку у детей в зависимости от молекулярного профиля сенсibilизации. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 2: 13-18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>

Clinical phenotypes of cow's milk food allergy in children depending on the molecular profile of sensitization

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>

Received 10.05.2022

The article is accepted for publication 27.05.2022

There is no source of funding and no conflict of interest.

Для корреспонденции:

Приходченко Нелли Григорьевна, д.м.н., доцент, профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета.

Адрес: 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2.

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

For correspondence:

Nelli G. Prikhodchenko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University.

Address: 2, Ostryakov Avenue, 690002, Vladivostok, Russia.

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

N.G. Prihodchenko, T.A. Shumatova, E.Yu. Katenkova, D.V. Kovalenko*Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, 690002, Vladivostok, Russia***Prihodchenko Nelli Grigorievna**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID: 0000-0002-2106-2572.**Shumatova Tatyana Alexandrovna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID: 0000-0003-2668-8483.**Katenkova Elina Yurievna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID: 0000-0002-0574-0249.**Kovalenko Daria Vadimovna**, assistant of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID: 0000-0002-4852-6103.**Annotation****Introduction.** Sensitization to cow's milk (CM) is one of the most common causes of food allergy (FA) in young children; its clinical manifestations in children are varied, since many organs and systems can be involved in the pathological process.**The purpose:** to study the profile of IgE sensitization to the molecular components of CM in children, depending on the clinical phenotype of the disease.**Materials and Methods.** Clinical and laboratory examination of 148 children from birth to 12 months with IgE-mediated FA to CM was carried out. The study of sIgE to cow's milk, nBos d 8, nBos d 4, nBos d 5, nBos d 6 was carried out by the Immuno CAP method. Statistical processing was performed using the Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (USA).**Results:** The conducted clinical and laboratory analysis allowed us to identify the skin (33.3%; 49/148), gastrointestinal (23.5%; 35/148) and mixed (43.2%; 64/148) phenotype of CMA in children. In the structure of clinical phenotypes, the frequency of the mixed phenotype prevailed over the skin ($\chi^2 = 20.51$, $p < 0.00001$) and gastrointestinal phenotype ($\chi^2 = 27.84$, $p < 0.00001$). Sensitization to nBos d 4 has the greatest influence on the formation of the gastrointestinal phenotype ($\chi^2 = 18.67$, $p = 0.0001$). In the formation of skin manifestations, combined sensitization to nBos d 8 + nBos d 6 ($\chi^2 = 14.96$, $p = 0.0003$), nBos d 8 + nBos d 5 ($\chi^2 = 28.44$, $p < 0.00001$) was more common.**Conclusion.** The results of the study showed the importance of cow's milk components in the formation of the clinical phenotype of the disease and can be used to personalize the diagnosis and therapeutic strategy.**Keywords:** food allergy, clinical phenotypes, molecular diagnostics, cow's milk protein fractions, sensitization profile.**For citation:** Prihodchenko NG, Shumatova TA, Katenkova EYu, Kovalenko DV. Clinical phenotypes of cow's milk food allergy in children depending on the molecular profile of sensitization. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 2: 13-18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>

Сенсибилизация к белкам коровьего молока (БКМ) является одной из наиболее распространенных причин пищевой аллергии (ПА) у детей раннего возраста, частота возникновения которой колеблется от 2% до 3% [1, 2]. Клинические проявления аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей разнообразны, так как в патологический процесс могут вовлекаться многие органы и системы. Наиболее частыми проявлениями АБКМ являются поражения кожи и пищеварительной системы, реже встречаются респираторные симптомы [3, 4]. У значительной части детей (около 85%) в последующем развивается естественная толерантность, однако нередко стойкие аллергические реакции сохраняются на протяжении жизни. Показано, что IgE-опосредованная АБКМ может быть первым проявлением так называемого «атопического марша» [5, 6] и способствовать развитию тяжелых инвалидизирующих заболеваний.

Коровье молоко состоит из казеинов, составляющих около 80%, и сывороточных белков (20%), при этом основными аллергенами коровьего молока считаются казеины (Bos d 8) [7]. Наиболее

аллергенными фракциями сывороточных белков являются α -лактальбумин (Bos d 4) и β -лактоглобулин (Bos d 5), меньший удельный вес приходится на альбумин бычьей сыворотки (Bos d 6), иммуноглобулин (Bos d 7) и лактоферрин [7]. Согласно литературным данным, IgE-ответ человека на коровье молоко сильно варьируется, и ни один из этих компонентов по отдельности не характеризует аллергенность коровьего молока [1, 6]. Однако при поиске прогностических маркеров было обнаружено, что низкие концентрации казеина и специфических IgE-антител к β -лактоглобулину являются предикторами формирования толерантности [8], а высокий уровень IgE, специфичный к цельному коровьему молоку, был связан с персистирующей АБКМ во взрослой жизни [5, 9]. Garcia-Ara M.C. с соавторами [10] описали сенсибилизацию к казеину как основной прогностический маркер формирования толерантности к БКМ. Ito K. с соавт. [11] и D'Urbano с соавт. [12] в своих исследованиях подтвердили эти данные.

Многообразие причин, вызывающих развитие аллергических заболеваний, сложный патогенез,

неодинаковый ответ пациентов на проводимую терапию стали основанием для выделения фенотипов аллергических болезней. Исследования, посвященные изучению фенотипов пищевой аллергии единичны, нет единых молекулярных маркеров, определяющих течение и прогноз заболевания [8, 9, 13]. Между тем гетерогенность клинических симптомов АБКМ, различия в тяжести и течении заболевания, различный эффект от проводимых стандартных схем терапии обуславливают необходимость выделения отдельных фенотипов АБКМ, что позволит объяснить клинические, патофизиологические, функциональные особенности каждого конкретного пациента и подобрать ему персонализированную терапию и профилактику [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить профиль IgE-сенситизации к молекулярным компонентам БКМ у детей в зависимости от клинического фенотипа заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе представлены результаты клинического наблюдения и обследования 148 детей от рождения до 12 месяцев с IgE-опосредованной пищевой аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ). Диагноз был выставлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (2021), рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN, 2012), Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ, 2014). Родители пациентов дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства РФ от 19.06.2003, № 266. Данное исследование было одобрено Междисциплинарным локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Министерства здравоохранения РФ.

Исследование sIgE к коровьему молоку, pBos d 8 (казеину молока), pBos d 4 (альфа-лактальбумину молока), pBos d 5 (бета-лактоглобулину молока), pBos d 6 (бычьему сывороточному альбумину) проводилось с помощью анализатора PHADIA 250 (технология ImmunoCAP, диапазон

измерения sIgE к молекулярным компонентам составляет от 0,10 до 100 kUA/l). Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (США). Количественные значения данных представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Для анализа межгрупповых различий применяли критерии Фридмана (χ^2). Результаты считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Средний возраст обследуемых детей составил 5,0 [3,0–10,0] месяцев, 99 (66,9 %) мальчиков и 49 (33,1 %) девочек ($\chi^2 = 9,12$, $p = 0,0025$). У большинства детей первые симптомы АБКМ возникали в первом полугодии (80,4 %), в половине случаев (48,6 %) в первые три месяца жизни. Первые проявления ПА чаще имели изолированный характер (68,3 %) и выражались в виде кожных высыпаний (52,7 %) или гастроинтестинальных симптомов (15,5 %). В 31,7 % случаев впервые возникшие симптомы ПА носили сочетанный характер.

В наблюдаемой группе наиболее частым проявлением АБКМ, вне зависимости от возраста, являлись кожные симптомы (атопический дерматит, АтД, $n = 126$). Среди детей с АтД у 55 детей (43,7 % от группы детей с кожными проявлениями) течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести, оценка по SCORAD составила у них $15,0 \pm 2,1$ балла, среднетяжелой — у 45 детей (35,7 % от группы детей с кожными проявлениями, SCORAD = $34,0 \pm 3,7$ балла), тяжелые проявления выявлены у 26 детей (20,6 % от группы детей с кожными проявлениями, SCORAD = $58,0 \pm 8,1$ балла).

Симптомы АБКМ со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались у 98 детей (66,2 % от всех детей с АБКМ). Для оценки тяжести гастроинтестинальных симптомов использовался инструмент CoMiSS. По результатам оценки, гастроинтестинальные симптомы легкой степени тяжести были выявлены у 43 детей (43,9 % от группы детей с гастроинтестинальными симптомами, $4,2 \pm 0,4$ по шкале CoMiSS); гастроинтестинальные симптомы средней степени тяжести — у 35 детей (35,7 % от группы детей с гастроинтестинальными симптомами, $10,1 \pm 0,8$ по шкале CoMiSS); тяжелые гастроинтестинальные проявления — у 20 детей (20,4 % от группы детей с гастроинтестинальными симптомами, $14,9 \pm 2,6$).

Таблица 1. Частота выявления sIgE к белку коровьего молока и его фракциям
Table 1. Detection frequency of sIgE to cow's milk protein and its fractions

Класс сенсibilизации	Коровье молоко		Фракции белка коровьего молока							
			nBos d 8		nBos d 5		nBos d 4		nBos d 6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	78	52,7	43	29,1	40	27	18	12,2	18	12,2
2	54	36,5	29	19,6	18	12,2	16	10,8	16	10,8
≥3	16	10,8	15	10,1	10	6,7	5	3,4	5	3,4
Всего	148	100	87	58,8	68	45,9	38	26,4	37	25,0

Мы провели анализ частоты выявления sIgE различных классов к белку коровьего молока и его фракциям. Выявлено, что у большинства детей ($n=87$, 58,8%) определялась сенсibilизация к nBos d 8 (казеину молока), в 45,9% случаев ($n=68$) к nBos d 5 (бета-лактоглобулину) (табл. 1).

Проведенный клинико-лабораторный анализ позволил нам выделить кожный (33,3%; 49/148), гастроинтестинальный (23,5%; 35/148) и смешанный (43,2%; 64/148) фенотип АБКМ у детей. В структуре клинических фенотипов преобладала частота смешанного фенотипа над кожным ($\chi^2=20,51$, $p<0,00001$) и гастроинтестинальным фенотипом ($\chi^2=27,84$, $p<0,00001$).

Кожный фенотип (КФ) характеризовался изолированным поражением кожных покровов, отсутствием жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем организма, средний уровень общего IgE составил 38,45 [19,2–97,5] kUA/I. Обращала на себя внимание преимущественно сочетанная сенсibilизация к различным фракциям БКМ у данной подгруппы пациентов, преобладало сочетание сенсibilизации к nBos d 8 + nBos d 5 (у 18 человек, 36,7%, $\chi^2=14,96$, $p=0,0003$), а также nBos d 5 и nBos d 6 (16 человек, 32,7%, $\chi^2=15,27$, $p=0,0001$).

Гастроинтестинальный фенотип (ГИФ) характеризовался изолированным поражением желудочно-кишечного тракта, отсутствием изменений со стороны кожных покровов и других систем организма, средний уровень общего IgE составил 47,0 [33,09–107,2] kUA/I. В 68,6% случаев (у 24 детей, $\chi^2=18,67$, $p=0,0001$) встречалась изолированная сенсibilизация к nBos d 4 (альфа-лактальбумину молока), у 6 человек отмечалась сочетанная сенсibilизация к nBos d 8 и nBos d 4 (17,1%, $\chi^2=13,54$, $p=0,0004$), а также nBos d 4 и nBos d 5 (5 человек, 14,3%, $\chi^2=14,06$, $p=0,0002$). Ни в одном случае не было обнаружено sIgE к бычьему сывороточному альбумину. У детей с ГИФ обращало на себя внимание преимущественное обнаружение антител 2 и выше класса сенсibilизации.

Смешанный фенотип (СФ) преобладал в нашем исследовании, 43,2% (64/148), и характеризовался сочетанием кожных и гастроинтестинальных проявлений, из них у 7 детей наряду с симптомами поражения кожи и ЖКТ выявлены респираторные проявления, не связанные с наслоением острого респираторного заболевания. Средний уровень общего IgE составил 71,58 [21,09–100,7] kUA/I, сочетанная сенсibilизация к различным фракциям БКМ у данной подгруппы пациентов встречалась в 59,4% наблюдений (38 человек), преобладало сочетание сенсibilизации к nBos d 8 и nBos d 5 (у 21 человека, 32,8%, $\chi^2=28,44$, $p<0,00001$).

Распределение частоты обнаруженных sIgE к различным фракциям БКМ в зависимости от фенотипа у детей с IgE-позитивным эндотипом представлено на рисунке 1.

При проведении корреляционного анализа между уровнем sIgE к компонентам коровьего молока была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь nBos d 4 с формированием гастроинтестинального фенотипа ($r=0,71$, $p<0,00001$), nBos d 6 и nBos d 5 с формированием кожного фенотипа ($r=0,54$ и $r=0,59$ соответственно, $p<0,00001$).

Известно, α -лактальбумин действует как регуляторный компонент в системе галактозилтрансферазы, которая синтезирует лактозу [15] и может вза-

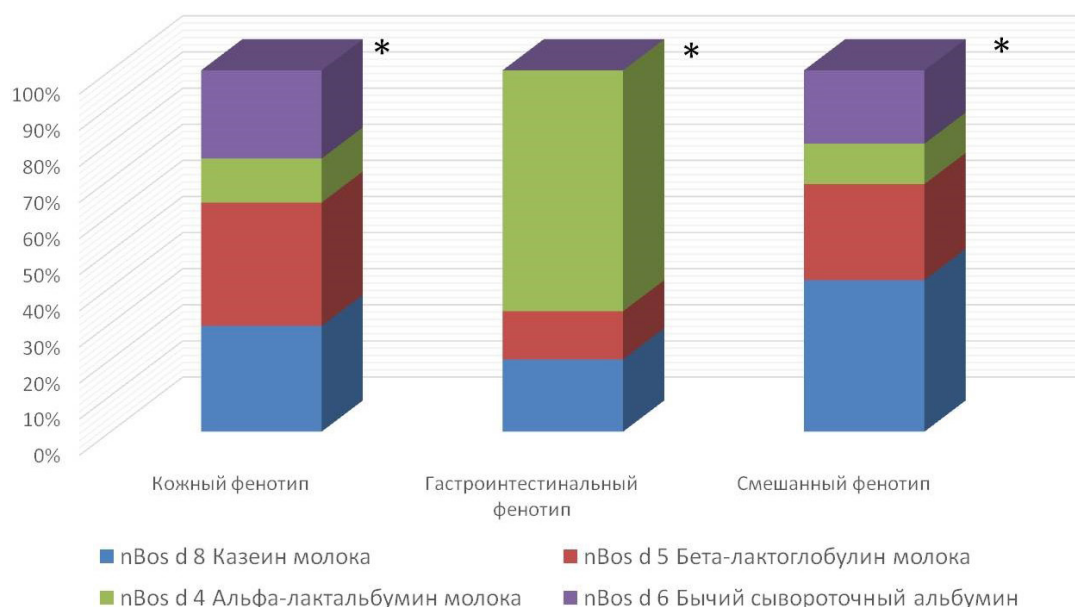


Рис. 1. Распределение частоты обнаруженных sIgE к различным фракциям БКМ в зависимости от фенотипа, * — $p < 0,00001$

Fig. 1. Frequency distribution of detected sIgE to different cow milk protein fractions, * — $p < 0.00001$

имодествовать с липидными мембранами стенок кишечника, стеариновой кислотой и пальмитиновой кислотой [8]. Сенсибилизация к этой фракции БКМ, вероятно, будет сопровождаться клиникой сопутствующей энтеропатии, что, вероятно, и обуславливает появление преимущественно гастроинтестинальных симптомов у этой группы пациентов. При формировании кожных проявлений у детей с КФ и СФ чаще встречается сочетанная сенсибилизация к nBos d 8 (казеину молока) и nBos d 6 (бычьему сывороточному альбумину), а также сочетание nBos d 8 (казеина молока) и nBos d 5 (бета-лактоглобулина молока). Согласно данным литературы, nBos d 6 (бычий сывороточный альбумин) играет роль в АБКМ с гиперчувствительностью к говядине, также эти пациенты подвержены риску развития чувствительности к перхоти животных, в том числе при транскутабельной сенсибилизации [16]. β -лактоглобулин (nBos d 5) относится к липокалинам (транспортные белки для гидрофобных молекул: липидов, стероидных гормонов) и является основным белком сыворотки молока жвачных животных [17]. Существуют сведения о присутствии β -лактоглобулина

в небольшом количестве в домашней пыли. Кроме того, аллергены перхоти млекопитающих в большинстве своем также относятся к липокалинам, например Can f 1 и Can f 2 собаки, Fel d 4 кошки. Возможная транскутабельная сенсибилизация к nBos d 6 и nBos d 5 в таком случае способствует формированию преимущественно кожных проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенный анализ показал, что на формирование гастроинтестинального фенотипа наибольшее значение оказывает сенсибилизация к nBos d 4 (альфа-лактальбумину). При формировании кожных проявлений у детей с КФ и СФ чаще встречается сочетанная сенсибилизация к nBos d 8 (казеину молока) и nBos d 6 (бычьему сывороточному альбумину), а также сочетание nBos d 8 (казеина молока) и nBos d 5 (бета-лактоглобулина молока). Результаты исследования показали значимость компонентов белков коровьего молока в формировании клинического фенотипа заболевания и могут быть использованы с целью персонализации диагностики и терапевтической стратегии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, di Palma E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. *Nutrients*. 2021; 13 (5): 1525. doi:10.3390/nu13051525.
- Петрова СЮ, Хлгатын СВ, Бержец ВМ [и др.]. Значение белков коровьего молока в развитии IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей. *Российский аллергологический журнал*. 2019; 16 (2): 38–44. doi: 10.36691/RJA1196. [Petrova SYu,

- Hlgatyan SV, Berzhec VM [i dr.] Znachenie belkov korov'ego moloka v razvitii IgE-oposredovannoj pishchevoj allergii u detej. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2019; 16 (2): 38–44. doi: 10.36691/RJA1196. (In Russ.)]
3. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (4): 647–657. doi:10.1111/pai.13443.
4. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнёва ЕА, Ерешко ОА, Гордеева ИГ. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishnyova EA, Ereshko OA, Gordееva IG. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2017; 16 (3): 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730. (In Russ.)]
5. Макарова СГ, Галимова АА, Фисенко АП [и др.]. Маркеры персистирования аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 88–95. DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95. [Makarova SG, Galimova AA, Fisenko AP [i dr.] Markery persistirovaniya allergii k belkam korov'ego moloka: rezul'taty 5-letnego nablyudeniya. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2020; 99 (2): 88–95. DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95. (In Russ.)]
6. Галимова АА, Вязанкина СС, Макарова СГ, Ерешко ОА. Активное формирование толерантности при аллергии на белки коровьего молока. *Российский аллергологический журнал.* 2021; 18 (4): 116–125. DOI 10.36691/RJA1491. [Galimova AA, Vyazankina SS, Makarova SG, Ereshko OA. Aktivnoe formirovanie tolerantnosti pri allergii na belki korov'ego moloka. *Rossiyskij allergologicheskij zhurnal.* 2021; 18 (4): 116–125. DOI 10.36691/RJA1491. (In Russ.)]
7. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr.* 2017; 43 (1): 93. Published 2017 Oct 12. doi:10.1186/s13052-017-0410-8.
8. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014; 66 (1): 22–33. doi:10.1016/j.ymeth.2013.08.005.
9. 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; 11 (6): 1331. doi:10.3390/nu11061331.
10. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 34: 866–870. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01976.x.
11. Ito K, Futamura M, Movérare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, Borres MP. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy.* 2012; 10. doi: 10.1186/1476-7961-10-1.
12. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, Tozzi AE, Rava L, De Benedetti F, Cavagni G, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 1561–1570. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03568.x.
13. Dhondalay GK, Rael E, Acharya S, Zhang W. Food allergy and omics. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 1: 20-29. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.007.
14. Приходченко НГ, Шуматова ТА, Зернова ЕС. Современные стратегии профилактики пищевой аллергии у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021; 2 (84): 8–13. DOI 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13. [Prihodchenko NG, Shumatova TA, Zernova ES. Sovremennye strategii profilaktiki pishchevoj allergii u detej. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2021; 2 (84): 8–13. DOI 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13. (In Russ.)]
15. Permyakov EA. α -Lactalbumin, Amazing Calcium-Binding Protein. *Biomolecules.* 2020; 10 (9): 1210. doi:10.3390/biom10091210.
16. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol.* 2018 Aug; 100: 107–112. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.018.
17. Sawyer L, Kontopidis G. The core lipocalin, bovine beta-lactoglobulin. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1482 (1-2): 136–148. doi: 10.1016/s0167-4838(00)00160-6. PMID: 11058756.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Приходченко Н.Г. — формулирование гипотезы, разработка дизайна исследования, участие в наборе материала, статистическая обработка данных, анализ, подготовка рукописи.

Шуматова Т.А. — обзор литературы, анализ материала, подготовка рукописи.

Катенкова Э.Ю. — обзор литературы, статистическая обработка данных.

Коваленко Д.В. — участие в наборе материала, статистическая обработка данных.