

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Мокроносова М.А.¹, Филимонова О.И.², Желтикова Т.М.¹

ОСОБЕННОСТИ IGE-СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К БЕЛКАМ ХРАНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, 105064, Москва, Россия;

²ООО «МФК Инмунотех», 109147, Москва, Россия

Введение. Белки хранения содержатся, преимущественно, в орехах и семенах растений и представляют собой аллергены, провоцирующие тяжелые аллергические реакции.

Цель работы - изучить особенности сенсibilизации к белкам хранения у больных с аллергическими заболеваниями в Москве и Московской области.

Материал и методы. Исследованы сыворотки крови от 163 пациентов в возрасте от 7 до 48 лет, с жалобами на аллергические, клинически значимые, воспроизводимые реакции более, чем на два аллергена с диагнозами: atopический дерматит и/или аллергический ринит и/или бронхиальная астма, atopический фенотип и/или пищевая аллергия. В сыворотках крови пациентов методом ALEX², разработанным MacroArrayDX (Wien, Austria) выявляли IgE-антитела (IgE-aT) к 300 аллергенам (120 экстрактов и 180 молекул).

Результаты. IgE-aT к молекулам различных групп белков хранения были выявлены у 35 из 163 пациентов (21,5%). Обнаружены IgE-aT к 20 различным молекулам орехов и семян, выделенных из 11 видов растений. 12 молекул из 20 (60%) принадлежали классу 2S альбуминов и по 4 молекулы (20%) - к 7/8S глобулинам и 11S глобулинам. Наиболее часто выявляли IgE-aT к белкам хранения грецкого ореха (Jug r 2) и фундука (Cor a 11) - 11% и 10%, соответственно, которые относятся к классу 7/8S глобулинов. Частота выявления IgE-aT у пациентов к молекулам 2S альбумина (Ara h 2, Jug r 1, Ses i 1 и др.) варьировала от 1 до 9%. IgE-aT к 11S глобулинам Ara h 3, Cor a 9, Jug r 4, Gly m 6 выявляли у 5-7% пациентов.

Заключение. Таким образом, частота выявления IgE-aT к белкам хранения у пациентов с аллергическими заболеваниями в средней полосе России составляет 21,5%. У 3,7% (6 из 163) пациентов выявлена сенсibilизация к 11 и более молекулам белков хранения, включая наиболее аллергенные 2S альбумины Cor a 14 и Ara h 2. IgE-aT к Cor a 14 и Ara h 2 являются прогностическим маркером тяжелых, жизнеугрожающих клинических симптомов, таких как ангионевротический отек, острая крапивница и анафилаксия.

Ключевые слова: белки хранения; молекулярная диагностика; Ara h; Cor a; Jug r; 2S альбумины; 11S глобулины; 7/8S глобулины.

Для цитирования: Мокроносова М.А., Филимонова О.И., Желтикова Т.М. Особенности IgE-сенсibilизации к белкам хранения у больных с аллергическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (11): 680-685. DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-680-685

Для корреспонденции: Желтикова Татьяна Михайловна, д-р биол. наук, зав.лабораторией; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 06.07.2023

Принята к печати 10.07.2023

Опубликовано 21.11.2023

Mokronosova M.A.¹, Filimonova O.I.², Zheltikova T.M.¹

THE PROFILE OF IGE-SENSITIZATION TO STORAGE PROTEINS IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serum, 105064, Moscow, Russia;

²LLC "MFK Immunotech", 109147, Moscow, Russia

Background. Storage proteins contained mainly in nuts and seeds are allergens that provoke severe allergic reactions. **Aims:** To study the peculiarities of sensitization to storage proteins in patients with allergic diseases in Moscow and the Moscow region.

Material and methods. Serums from 163 patients with complaints of allergic, clinically significant, reproducible reactions were studied. In the sera of patients, the ALEX² method developed by MacroArrayDX (Wien, Austria) detected IgE-aB to 300 allergen components and allergen extracts.

Results. IgE-aB to molecules of various groups of storage proteins were detected in 35 out of 163 patients (21,5%). In total, IgE-aB has been registered for 20 different molecules isolated from 11 types of nuts or seeds. 12 molecules out of 20 (60%) belonged to the class of proteins 2S albumins and 4 components (20%) each belong to 7/8S globulins and 11S globulins. The most frequently detected IgE-aB molecules of walnut (Jug r 2) and hazelnut (Cor a 11) - 11% and 10%, respectively, which are naturally 7/8S globulins. The frequency of detection of IgE-aB in patients with 2S albumin molecules (Ara h 2, Jug r 1, Ses i 1, etc.) varied from 1 to 9%. IgE-aB to 11S globulins Ara h 3, Cor a 9, Jug r 4, Gly m 6 were detected in 5%-7% of patients.

Conclusions. Thus the frequency of detection of IgE-aB to storage proteins in patients with allergic diseases in central Russia is 21,5%. In 3,7% (6 out of 163) patients, sensitization to 11 or more storage protein molecules was detected, including the most allergenic 2S albumins Cor a 14 and Ara h 2. IgE-aB to Cor a 14 and Ara h 2 are a prognostic marker of severe, life-threatening clinical symptoms, such as angioedema, acute urticaria and anaphylaxis.

Key words: storage proteins; component resolved diagnostics; Ara h; Cor a; Jug r; 2S albumins; 7/8S globulins; 11S globulins.

For citation: Mokronosova M.A., Filimonova O.I., Zheltikova T.M. The profile of IgE-sensitization to storage proteins in patients with allergic diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2023; 68 (11): 680-685 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-680-685>

For correspondence: Zheltikova Tatyana M., Doctor of biological Sciences, head of laboratory; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

Information about authors:

Mokronosova M.A., <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>;

Zheltikova T.M., <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>;

Filimonova O.I., <https://orcid.org/0000-0001-9660-464X>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 06.07.2023

Accepted 10.07.2023

Published 21.11.2023

Введение. Белки хранения (син. - белки запаса, storage proteins) в семенах и орехах растений представляют собой своего рода депо аминокислот, витаминов и солей, используемых растением в качестве источника питательных веществ во время роста. Белки хранения играют важную роль в созревании плодов и семян, а также обладают антибактериальными и фунгицидными свойствами. Это консервативные белки, которые не денатурируют при воздействии высоких и низких температур, кислот и ферментов [1]. Белки хранения включают два суперсемейства: проламины и купины. Суперсемейство проламинов включает проламины злаков, ингибиторы α -амилазы, nsLTP (неспецифические белки переноса липидов) и 2S альбумины. 2S альбумины это водорастворимые молекулы с молекулярной массой около 10-16 кДа, образующие стабильную и компактную структуру α -спирали. Суперсемейство купинов включает 7S и 11S глобулины. Вицилины (7S глобулин) с молекулярной массой около 40-80 кДа составляют до 80% от общего количества белков в семенах бобовых и не бобовых растений. Легумины (11S глобулины) представляют собой белки с молекулярной массой около 40-50 кДа. Как 7S глобулин, так и 11S глобулин образуют сходную структуру купина, но имеют различные IgE-связывающие эпитопы [2-5].

Гомология белков хранения колеблется в широких диапазонах. Так, для наиболее аллергенных молекул 2S альбуминов, например, Ara h 2, выявлено 50,6% гомологии с Ara h 6, а Cor a 14 имеет 58% гомологию с Jug r 1 (белок хранения грецкого ореха). Для 11S глобулинов (Cor a 9, Jug r 4, Gly m 6 и Ara h 3) характерна более высокая степень сходства аминокислотной последовательности (от 53 до 71%). Молекулы Cor a 11, Jug r 2 и Ara h 1, относящиеся к 7S глобулинам, имеют низкую степень гомологии, не превышающую 35% [6]. Тем не менее, белки хранения принято считать паналлергенами, ответственными за перекрестную реактивность.

Клиническое значение сенсибилизации к белкам хранения заключается, прежде всего, в том, что аллергические реакции на них отличаются тяжелыми, немедленно развивающимися системными симптомами вплоть до анафилаксии [7]. Аллергия на арахис и фундук возникает часто уже при первом контакте и с возрастом может сопровождаться тяжелыми жизнеугрожающими симптомами. При этом более, чем 75%

больных нуждаются в оказании экстренной медицинской помощи. Больные с бронхиальной астмой демонстрируют более тяжелые реакции на белки хранения, чем пациенты без астмы. При случайном приеме орехов внутрь каждые последующие реакции, оказываются тяжелее, чем предыдущие [7-9].

К сожалению, в России не хватает статистики, определяющей частоту реакций на широкий спектр молекул белков хранения среди больных аллергией. Исследование IgE-опосредованных реакций к белкам хранения в сенсибилизирующем профиле больных с аллергической патологией представляет большой практический интерес, учитывая их клиническое значение.

Цель исследования - изучить особенности сенсибилизации к белкам хранения у больных с аллергическими заболеваниями в Москве и Московской области.

Материал и методы. В исследовании были использованы сыворотки крови от 163 пациентов (из них 92 мужчины (56%) и 71 женщина (44%) в возрасте от 18 до 48 лет с аллергическими, клинически значимыми, воспроизводимыми реакциями более, чем на два аллергена. Пациентам были поставлены диагнозы: atopический дерматит и/или аллергический ринит и/или бронхиальная астма, atopический фенотип и/или пищевая аллергия.

Критерием включения в исследование сывороток крови пациентов были положительные результаты в Фадиатопе (Phadiatop, ImmunoCAP), когда концентрация IgE-aT в сыворотке крови пациента превышала 0,35 кЕдА/л. Критерии исключения пациентов из исследования были: прием цитостатиков или системных стероидов на момент взятия сыворотки крови.

В сыворотках пациентов с использованием диагностикума - алергочипа ALEX² (MacroArrayDX (MADx, Австрия), одномоментно измеряли IgE-aT к 300 аллергенам (120 экстрактов и 180 молекул), а также общий IgE-aT. Анализ результатов иммунохимической реакции сывороток крови проводили с помощью сканера ImageXplorer. Результаты теста обрабатывали и интерпретировали с помощью аналитического программного обеспечения Raptor (MADx, Австрия). Концентрацию IgE-aT в сыворотке крови выражали в стандартных количественных единицах - kU_A/L , диапазон измерения ALEX² для специфических IgE-aT составляет 0,3-50 kU_A/L , а для общего IgE - до 12500 kU/L . За положительные

значения считали концентрацию IgE–aТ выше 0,3 kU_A/L. Информация по проведению анализа и учету результатов представлена на сайте: <https://macroarraydx.com.ua>.

Исследование получило одобрение Локального Совета по Этике (№384/01 от 22.11.2022 г.).

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью статистического пакета Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Рассчитывали частоту выявления IgE–aТ в %, количественное соотношение IgE–aТ к различным аллергенным молекулам как в %, так и в абсолютных значениях (kU_A/L).

Результаты. IgE–aТ к молекулам различных групп

белков хранения были выявлены у 35 из 163 пациентов (21,5%). Обнаружены IgE–aТ к 20 различным молекулам, выделенным из 11 видов орехов или семян растений (см. таблицу). 12 молекул из 20 (60%) принадлежали классу белков 2S альбумины и по 4 молекулы (20%) - к 7/8S глобулинам и 11S глобулинам. Наиболее часто выявляли IgE–aТ к молекулам грецкого ореха (Jug r 2) и фундука (Cor a 11) - 11% и 10%, соответственно, которые по природе 7/8S глобулины (рис. 1). Частота выявления IgE–aТ у пациентов к молекулам 2S альбумина (Ara h 2, Jug r 1, Ses i 1 и др.) варьировала от 1 до 9%. IgE – aТ к 11S глобулинам Ara h 3, Cor a 9, Jug r 4, Gly m 6 выявляли у 5%-7% пациентов (см. рис.1).

Белки хранения и их биохимическая природа

№№	Название	Молекулы	Биохимическая природа
1	Арахис	Ara h 1	7/8S глобулин
2	Арахис	Ara h 2	2S альбумин
3	Арахис	Ara h 3	11S глобулин
4	Арахис	Ara h 6	2S альбумин
5	Бразильский орех	Ber e 1	2S альбумин
6	Горчица (семена)	Sin a 1	2S альбумин
7	Гречиха	Fag e 2	2S альбумины
8	Грецкий орех	Jug r 1	2S альбумины
9	Грецкий орех	Jug r 2	7/8S глобулин
10	Грецкий орех	Jug r 4	11S глобулин
11	Кешью	Ana o 3	2S альбумины
12	Кунжут	Ses i 1	2S альбумины
13	Мак	Pap s 2S albumin	2S альбумины
14	Макадамия	Mac i 2S albumin	2S альбумины
15	Соя	Gly m 5	7/8S глобулин
16	Соя	Gly m 6	11S глобулин
17	Соя	Gly m 8	2S альбумины
18	Фундук	Cor a 9	11S глобулин
19	Фундук	Cor a 11	7/8S глобулин
20	Фундук	Cor a 14	2S альбумины

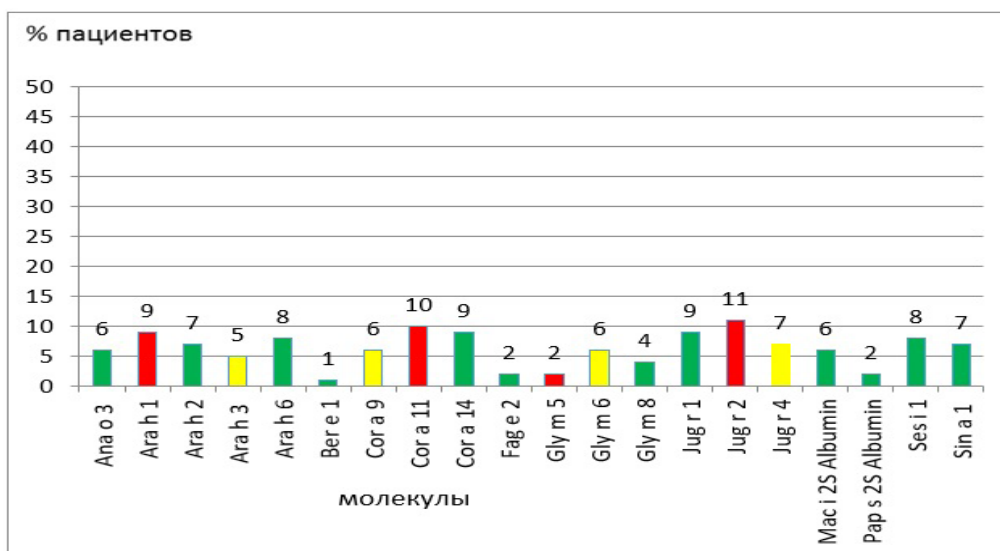


Рис. 1. Частота выявления (в %) IgE–aТ к различным молекулам белков хранения (n=163). Зеленый - 2S альбумины, красный - 7/8S глобулины, желтый - 11S глобулины.

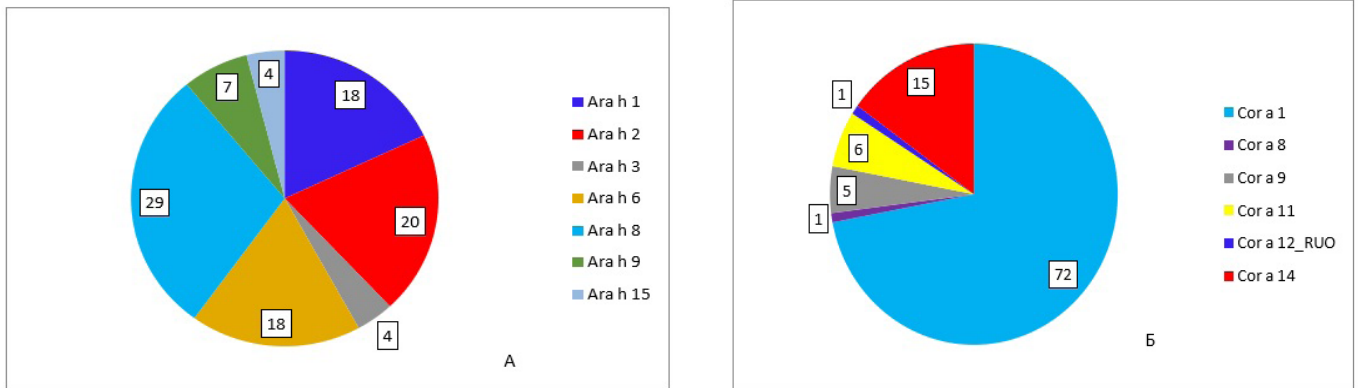


Рис. 2. Количественное соотношение (пациенты, %) IgE-aT к различным молекулам арахиса (А) и фундука (Б) у обследованных пациентов (n=163).

Данные, представленные на рис. 2, а,б, свидетельствуют о том, что молекулы Ara h 8 и Cor a 1 связывают наибольшее количество IgE-aT у обследованных пациентов - 29% и 72%, соответственно. Это белки гомологи PR-10 (Bet v1). Тогда как количество IgE-aT против белков хранения арахиса (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6) в 1,5-7,3 раз меньше, а к белкам хранения фундука (Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14) в 4,8-14,4 раза меньше, чем к белкам гомологам PR-10 (Bet v1) (см. рис.2). Таким образом, соотношение частоты выявления и концентрация IgE-aT к различным аллергенным молекулам орехов свидетельствует о том, что первичная сенсibilизация развивается на пыльцу, а не на белки хранения,

что и является, на наш взгляд, особенностью профиля сенсibilизации обследованных пациентов в средней полосе России.

Чаще всего у пациентов выявляли IgE-aT к небольшому числу молекул белков хранения - 1-3. Однако у шести пациентов (3,7%), зарегистрированы IgE-aT к 11-19 различным компонентам (рис. 3). Кроме того, у этих пациентов выявлены IgE-aT как к Ara h 2, так и Cor a 14. Именно эти пациенты демонстрируют тот вид сенсibilизации, которая может проявляться по типу тяжелых, жизнеугрожающих клинических симптомов, таких как ангионевротический отек, острая крапивница и анафилаксия.

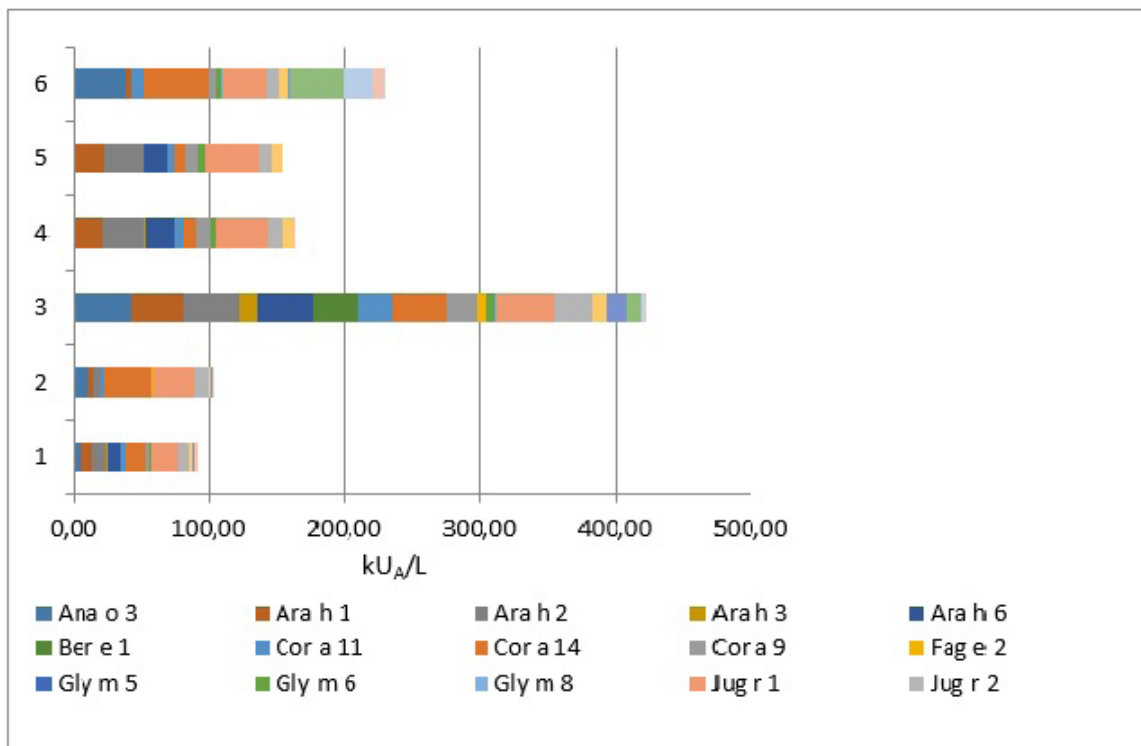


Рис. 3. Количественное соотношение IgE-aT (kU_A/L) к различным молекулам белков хранения у 6 пациентов.

Обсуждение. Белки хранения - высоко консервативные, не подверженные денатурации при воздействии высоких температур и ферментов молекулы. Содержатся, преимущественно, в орехах и семенах растений. Они представляют собой аллергены, провоцирующие тяжелые аллергические реакции по типу ангионевротического отека, крапивницы и анафилаксии. Реакции на белки хранения у пациентов с atopической патологией проявляются чаще всего при употреблении в пищу различных орехов и бобовых культур. В некоторых странах, например, США, аллергия на арахис является первой среди причин фатальной анафилаксии. Анализ профиля сенсибилизации пациентов на молекулы белков хранения позволяет предсказать возможность тяжелых реакций и предупредить их развитие с помощью элиминации опасных продуктов из рациона питания.

Наиболее аллергенной из всех признана молекула белков хранения арахиса Ara h 2. Доказано, что IgE-аТ к Ara h 2 в концентрации более 1,0 kU_A /L является биомаркером развития тяжелых системных реакций на арахис [10]. У взрослых пациентов одной из наиболее частых причин тяжелых аллергических реакций, помимо арахиса, являются также белки хранения фундука Cor a 9, Cor a 14 [10].

Однако сенсибилизирующий профиль у аллергических больных к белкам хранения имеет социально-экономические и географические особенности [11-16]. Так, в странах Южной и Северной Америки, где арахис и продукты, приготовленные из него (масло, паста), входят в повседневной рацион, аллергия на белки хранения арахиса представляет собой серьезную проблему национального здравоохранения. Кроме того, доказано, что при контакте с молекулами арахиса Ara h 1, 2, 3, находящихся в домашней пыли, в первые месяцы жизни повышается вероятность развития сенсибилизации к арахису в школьном возрасте у детей с atopией [12].

Известны географические особенности в IgE-сенсибилизации к различным белкам хранения. Так, в США пациенты чаще сенсибилизированы к молекулам белков хранения арахиса (Ara h 1, 2, 3). При этом частота выявления IgE-аТ у них варьирует от 56,7 до 90,0% [11]. Жители Испании наиболее часто имеют IgE-аТ к Ara h 9 (60%), а Швеции - к Ara h 8 (65,7%), которые являются nsLTP и гомологом Bet v 1 соответственно. При этом частота выявления IgE-аТ к белкам хранения Ara h 1, 2, 3 в Испании варьирует от 16 до 42%, а в Швеции - от 37,1 до 74,3% [11].

Сенсибилизация к белкам хранения фундука (Cor a 9, Cor a 14) также имеет географические особенности. Так, в США у детей уровень IgE-аТ к Cor a 9 и Cor a 14 достигала 90,1% и 39,3%, соответственно [14]. В Швеции частота выявления IgE-аТ к белкам хранения фундука была значительно ниже и варьировала от 5,6% до 7,6%, а к белкам хранения арахиса - от 9,1 до 13% [11]. Эти данные вполне сопоставимы с нашими результатами. Однако, когда эти исследования были ограничены пациентами, сенсибилизированными еще и к березе (Bet v 1), то частота выявления IgE-аТ к белкам хранения фундука возрастает до 91-94%, а белкам хранения арахиса - до 81-85% [15].

Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что частота выявления IgE-аТ к 20 аллергенным молекулам белков хранения, в первую очередь, различ-

ных орехов, составляла 21,5%, а на отдельные молекулы варьировала от 1 до 11%. Это вполне сопоставимо с данными, полученными в исследовании, проведенном в рамках программы EuroPrevall по 12 городам Европы, где изучали частоту выявления IgE-аТ к белкам хранения фундука. Так, средняя частота выявления IgE-аТ против Cor a 9 составляла 10%, Cor a 11 - 4%, а Cor a 14 - 6% [15]. В нашем исследовании несколько более часто выявляли IgE-аТ против Cor a 11 - 10%, и реже против Cor a 14 - 9% и Cor a 9 - 6%.

В России широкого использования арахиса, как, впрочем, и других орехов, в пищевом рационе нет. Вероятно, в этой связи, аллергические реакции на продукты, содержащие белки хранения, встречаются не так часто, как, например, в США. В отечественной литературе есть работы, посвященные сенсибилизации к орехам, свидетельствующие, что частота выявления IgE-аТ как к экстрактам, так и отдельным компонентам орехов невысока. Среди детей с пищевой аллергией преобладают пациенты с сенсибилизацией не к белкам хранения, а к термолабильным белкам гомологам Bet v 1 арахиса - Ara h 8 (12,3%) и фундука - Cor a 1 (8,8%) [16].

Представленные на рис. 2 результаты по распределению у пациентов IgE-аТ к молекулам белков хранения и другим клинически значимым белкам арахиса и фундука отражают доминирующую роль молекул гомологичных PR-10 (Ara h 8 и Cor a 1). PR-10 (патогенетически значимый белок группы 10) - мажорный компонент пыльцы березы Bet v 1 выступает как первичный сенсибилизатор, воздействующий непосредственно на верхние дыхательные пути. Для клиницистов особенно важно дифференцировать реакции на PR-10 от тяжелых системных реакций на белки хранения [17, 18]. Гомологи PR-10, преимущественно, находятся в ядре лесного ореха и провоцируют синдром оральной аллергии. Гомологи PR-10 - Ara h 8 и Cor a 1, содержащиеся в орехах арахиса и фундука, связывают IgE-аТ в сыворотках обследованных нами пациентов с сенсибилизацией к орехам в 29% и 72% случаев, соответственно. В отличие от белков хранения гомологи PR-10 легко денатурируют под воздействием термической обработки и ферментов, теряя при этом свои аллергенные свойства уже в ротовой полости. В этой связи орехи, как правило, не вызывают тяжелых аллергических реакций у жителей средней полосы России.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования получены важные для практического здравоохранения данные о частоте выявления IgE-аТ к различным молекулам белков хранения у пациентов с аллергическими заболеваниями. Особенность профиля сенсибилизации пациентов, проживающих в Москве и Московской области (средняя полоса России), заключается в том, что частота выявления IgE-аТ к молекулам белков хранения относительно невысока - 21,5%. Доминирующими аллергенами орехов для обследованных пациентов являются молекулы PR-10 (Ara h 8 и Cor a 1), на долю которых приходится значительно более высокая концентрация IgE-аТ - 29% и 72%, соответственно. Это позволяет пациентам в большинстве случаев избегать тяжелых аллергических реакций, ограничиваясь синдромом оральной аллергии. Однако у 3,7% (6 из 163) пациентов выявлена сенсибилизация к 11 и более молекулам белков хранения одно-

временно, включая 2S альбумины (Cor a 14 и Ara h 2), IgE-аТ, которые являются прогностическим маркером тяжелых, жизнеугрожающих клинических симптомов (ангионевротический отек, острая крапивница и анафилаксия).

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-15, 17, 18 см. REFERENCES)

16. Федорова О.С., Огородова Л.М., Федотова М.М., Евдокимова Т.А. Распространенность пищевой аллергии к арахису и фундуку у детей в Томской области. *Вопросы питания*. 2014; 83(1): 48-54.

REFERENCES

1. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27(23): 1-250. DOI: 10.1111/pai.12563.
2. Barre A., Jacquet G., Sordet C., Culerrier R., Rouge P. Homology modelling and conformational analysis of IgE-binding epitopes of Ara h 3 and other legumin allergens with a cupin fold from tree nuts. *Mol. Immunol.* 2007; 44(12): 3243-55. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.01.023.
3. Breiteneder H., Radauer C.. A classification of plant food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113(5): 821-30. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.779.
4. Moreno F.J., Clemente A. 2S Albumin storage proteins: what makes them food allergens? *Open Biochem. J.* 2008; 2: 16-28. DOI: 10.2174/1874091X00802010016.
5. Kesari P., Neetu, Sharma A., Katiki M., Kumar P., Gurjar B.R. et al. Structural, functional and evolutionary aspects of seed globulins. *Protein Pept. Lett.* 2017; 24(3): 267-77. DOI: 10.2174/0929866523666161220112641.
6. Scala E., Villalta D., Meneguzzi G., Giani M., Asero R. Storage molecules from tree nuts, seeds and legumes: relationships and amino acid identity among homologue molecules. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 50(4): 148-55. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.54.
7. McWilliam V., Koplin J., Lodge C., Tang M., Dharmage S., Allen K. The prevalence of tree nut allergy: a systematic review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15 (9): 54. DOI: 10.1007/s11882-015-0555-8.
8. Sicherer S.H., Furlong T.J., DeSimone J., Sampson H.A. The US peanut and tree nut allergy registry: characteristics of reactions in schools and day care. *J. Pediatr.* 2001; 138(4): 560-5. DOI: 10.1067/mpd.2001.111821.
9. Ballmer-Weber B.K., Lidholm J., Fernández-Rivas M., Seneviratne S., Hanschmann K.M. et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy.* 2015; 70(4): 391-407. DOI: 10.1111/all.12574.
10. Vetander M., Protudjer J.L., Lilja G., Kull I., Hedlin G., van Hage M., Östblom E., Bergström A., Wickman M. Anaphylaxis to foods in a population of adolescents: incidence, characteristics and associated risks. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46(12): 1575-87.
11. Vereda A., van Hage M., Ahlstedt S. **Авторы перечисляются до 6-ти полностью, затем и др.** (et al) et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(3): 603-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.010.
12. Brough H.A., Kull I., Richards K., Hallner E., Söderhäll C., et al. Environmental peanut exposure increases the risk of peanut sensitization in high-risk children. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48(5): 586-93. DOI: 10.1111/cea.13111.
13. Valcour A., Lidholm J., Borres M.P., Hamilton R.G. Sensitization profiles to hazelnut allergens across the United States. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122(1): 111-6. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.466.
14. Johnson J., Malinowski A., Lidholm J., Petersson C.J., Nordvall L., Janson C. et al. Sensitization to storage proteins in peanut and hazelnut is associated with higher levels of inflammatory markers in asthma. *Clin. Mol. Allergy.* 2020; 18(11): **Указать страницы!** DOI: 10.1186/s12948-020-00126-5.
15. Datema M.R., Zuidmeer-Jongejan L., Asero R., Barreales L., Belohlavkova S. et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(2): 382-91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1949.
16. Fedorova O.S., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Evdokimova T.A. Prevalence of food allergy to peanuts and hazelnuts in children in the Tomsk region. *Voprosy pitaniya.* 2014; 83(1): 48-54. (in Russian)
17. Fuhrmann V., Huang H.J., Akarsu A., Shilovskiy I., Elisyutina O., Khaitov M. et al. From allergen molecules to molecular immunotherapy of nut allergy: a hard nut to crack. *Front. Immunol.* 2021; 23(12):742732. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742732. PMID: 34630424; PMCID: PMC8496898.
18. Giannetti A., Ruggi A., Ricci G., Gianni G., Caffarelli C. Natural history of hazelnut allergy and current approach to its diagnosis and treatment. *Children (Basel).* 2023;10(3): 585. DOI: 10.3390/children10030585.PMID: 36980143.