

37. Stephen J, Dowling KJ, Lei Zhao, Erin Carnish, Emer M. Smyth. Regulation of Thromboxane Receptor Trafficking Through the Prostacyclin Receptor in Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 290–296.

38. O'ren H, Cingo'z I, Duman M, Yilmaz S, Irken G. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the Survival. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 22: 679–688.

39. Dairaku M, Sueishi K, Tanaka K. Disseminated intravascular coagulation in newborn infants. Prevalence in autopsies and significance as a cause of death. *Pathol. Res. Pract.* 1982; 174: 106–115.

40. Adrienne G Randolph, Russell J McCulloh. Pediatric sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 179–189. DOI: 10.4161/viru.27045.

41. Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SRG, Bates DW. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ.* 2014; 349: 5334–5341.

42. Rusicke E, Ayyören-Pürsün E. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion.* 2010; 5: 354–360.

43. Eamon P. Mc.Greal, Keziah Hearne O. Brad Spiller. Off to a slow start: Under-development of the complement system in

term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology.* 2012; 217: 176–186.

44. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (9): 3084–3087.

45. Daniel Schürmann, Eva Herzog, Elmar Raquet, Nolte MW, Frauke May, Müller-Cohrs J, Jenny Björkqvist, Gerhard Dickneite, Ingo Pragst. C1-esterase inhibitor treatment: preclinical safety aspects on the potential prothrombotic risk. *Thromb. and Haem.* 2014; 112 (5): 960–971.

46. Ueda Hiroshi, Nakanishi Akira, Ichijo Motohiko. Immunochemical Quantitation of Serum Complement Components in SFD and AFD Infants. *Tohoku J. Exp. Med.* 1980; 132: 111–116.

47. Poppelaars F, Damman J, de Vrij EL, Burgerhof GM, Saye J, Daha MR. New insight into the effect of heparinoids on inhibition by C1- inhibitor. *Clin. Exp. Immun.* 2016; 184: 378–388.

48. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2.

49. Capra V, Angiolillo J, Cattaneo M, Sakariassen KS. Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013; 12: 126–137.

© Макарова С.Г., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-194-201
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-194-201

С.Г. Макарова

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ «АЛЛЕРГИЯ НА СЛАДКОЕ»? – ОТВЕТ НА ВОПРОС С ПОЗИЦИЙ ГИПОТЕЗЫ «ЛОЖНОЙ ТРЕВОГИ»

ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» МЗ РФ, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



Представлен анализ результатов недавних эпидемиологических исследований связи питания с аллергическими заболеваниями (АЗ), в т.ч. данных по влиянию употребления свежего коровьего молока. Теория «ложной тревоги» дополняет более ранние гипотезы роста заболеваемости АЗ, увязывает воедино их некоторые аспекты, объясняет ряд полученных ранее данных о роли питания в развитии АЗ и вносит свой вклад в понимание механизмов, приводящих к продолжающемуся росту АЗ в мире. Эта гипотеза отвечает на целый ряд практических вопросов, в т.ч.: почему возникает «аллергия» на сладкое, а также дает педиатрам еще один аргумент в пользу поддержки грудного вскармливания и здорового питания во все периоды жизни, включая беременность и период кормления грудью.

Ключевые слова: дети, аллергия, питание, гликация, реакция Майяра, AGE.

Цит.: С.Г. Макарова. Существует ли «аллергия на сладкое»? – Ответ на вопрос с позиций гипотезы «ложной тревоги». *Педиатрия.* 2019; 98 (3): 194–201.

S.G. Makarova

IS THERE AN «ALLERGY TO SWEETS»? – ANSWER TO THE QUESTION FROM THE STANDPOINT OF «FALSE ALARM» HYPOTHESIS

Scientific Medical Research Center of Children's Health, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна – д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии НМИЦ здоровья детей МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62, стр. 1
Тел.: (926) 233-26-68, E-mail: sm27@yandex.ru
Статья поступила 6.02.19, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Makarova Svetlana Gennadievna – MD., head of Preventive Pediatrics Department, Scientific Medical Research Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2/62 b. 1
Tel.: (926) 233-26-68, E-mail: sm27@yandex.ru
Received on Feb. 6, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.

The article presents the analysis of the results of recent epidemiological studies on the relationship of nutrition with allergic diseases (AD), including data on the impact of fresh cow milk consumption. The theory of «false alarm» complements the earlier hypotheses of increasing the AD incidence, links together some of their aspects, explains a number of previously obtained data on the nutrition role in AD development and contributes to understanding the mechanisms leading to the continuing AD growth in the world. This hypothesis answers a number of practical questions, including: why there is a «allergy» to sweets, and also gives pediatricians another argument in favor of supporting breastfeeding and healthy nutrition throughout all periods of life, including pregnancy and breastfeeding.

Keywords: children, allergies, nutrition, glycation, Maillard reaction, AGE.

Quote: S.G. Makarova. Is there an «allergy to sweets»? – Answer to the question from the standpoint of «false alarm» hypothesis. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 194–201.

Всем педиатрам, имеющим дело в своей практике с детьми раннего возраста, страдающими пищевой аллергией (ПА), приходится сталкиваться с жалобами родителей на то, что кожные проявления аллергии или возникают, или усиливаются в тех случаях, когда ребенок съедает сладкие блюда или продукты. Причем реакции эти отмечаются несмотря на то, что эти блюда и продукты не содержат причинно-значимых аллергенов или явных гистаминолибераторов. И каждый раз возникает вопрос: а может ли вообще быть аллергия на сладости?

Ответ кажется бесспорным: нет, не может. Просто потому, что молекула моно- и дисахарида по определению не может содержать аллергенных детерминант.

Но факт остается фактом: у детей с кожными проявлениями аллергии сахар является очевидным триггером обострений.

Какие же возможные механизмы этих реакций?

По всей видимости, свет на природу «аллергических» реакций на сладкое проливает гипотеза «ложной тревоги» (false alarm hypothesis), выдвинутая в 2017 г. Р.К. Smith, – новая гипотеза, объясняющая рост распространенности аллергических заболеваний (АЗ) [1]. Можно было бы добавить: «пришедшая на смену предыдущим гипотезам», но это было бы неверно. Новая гипотеза не сменяет, а, как отмечает и сам автор, скорее дополняет предшествующие: «гигиеническую гипотезу аллергии», «гипотезу двойного барьера», «раннего программирования», «гипотезу недостаточности витамина D» и др. [2–4].

Цель настоящего обзора – рассмотреть ряд практических вопросов педиатрии и детского питания с позиций новой теории роста АЗ – гипотезы «ложной тревоги», идея которой сводится к воздействию на иммунную систему так называемых «поздних продуктов» гликирования [advanced glycation end-products, AGE]. AGE образуются в процессе реакции неферментативного гликозилирования, так называемой «реакции гликации», представляющей сложную серию химических реакций между карбонильными группами углеводов и аминоклассами белков и описанную в 1910-х годах французским химиком и врачом Майяр’ом (L.C. Maillard) [5]. Есть несколько промежуточных продуктов этой реакции: сначала образуются так называемые «основания Шиффа», затем – продукты

Амадори. Под AGE подразумевают гетерогенную группу соединений, которые образуются на еще более поздней стадии реакции [6].

AGE эндогенного происхождения в небольших количествах присутствуют в организме человека в норме. Уровень эндогенных AGE возрастает при повышении уровня глюкозы в крови, что становится ключевым механизмом повреждения тканей при сахарном диабете [7, 8]. Однако с пищей могут поступать несоизмеримо более значительные количества гликатов. В отношении гликированных белков пищи показано, что они хуже поддаются воздействию протеаз, чем неизмененные белки, менее активно всасываются в кишечнике и в большем объеме перенаправляются через пейеровы бляшки, что приводит к значительной презентации их иммунным клеткам. Кроме того, длительная их задержка в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) из-за сниженного протеолиза и всасывания влечет за собой изменение состава кишечной микробиоты (КМБ) [9].

AGE и иммунный ответ. Под действием AGE имитируется сигнал опасности и разворачиваются врожденные механизмы неадаптивного иммунного ответа. Суть их заключается в реагировании иммунной системы на незапрограммированную гибель клеток организма, которая имеет место при инфекции и воспалении. Одной из ключевых сигнальных молекул является так называемый high mobility group box 1 (HMGB1) – негистоновый хромосомный цитокиновый белок, который в настоящее время относят к группе сигнальных белков (аларминов) [10, 11].

Активированные дендритные клетки секретируют HMGB1, что приводит к активации и пролиферации Т-лимфоцитов [12]. HMGB1 может высвободиться из клеток во время воспаления или из-за стимуляции с участием патоген-ассоциированных молекулярных структур, таких как Toll-подобные рецепторы (TLR) [13]. HMGB1 связывается с рецепторами для поздних продуктов гликации (RAGE), что вызывает созревание дендритных клеток, а также активацию и миграцию моноцитов, макрофагов, нейтрофилов [14–16]. Связывание AGE с циркулирующими рецепторами (sRAGE) способствует выведению их из организма, а связывание их с мембранными рецепторами иммунных клеток (mRAGE) активирует процессы иммунного ответа с уча-

ствием дендритных клеток, Th2, интерлейкинов (TSLP, IL25, IL33) [12, 14, 15]. Интересно, что рецепторы для поздних продуктов гликации (RAGE) обнаруживаются только у млекопитающих [17].

Активация RAGE сигнальными молекулами HMGB1 запускает провоспалительные реакции, при этом активируется как адаптивный, так и неадаптивный иммунный ответ [18, 19]. На модели респираторной аллергии было показано, что агонизм TLR4 и HMGB1 усиливает аллергическую реакцию [17]. Напротив, блокада рецепторов AGEs в эксперименте снижает аллергические реакции на ингаляционные аллергены [20].

Осзурок и соавт. [21] показали, что RAGE активируют аллергическое воспаление дыхательных путей посредством стимулированной IL33 экспрессии лимфоидных клеток 2-го типа в дыхательных путях. В отношении ПА механизмы активации Th2-ответа под действием AGE до конца не раскрыты, и пока нет прямых доказательств того, что они вызывают аллергическую реакцию именно через взаимодействие с RAGE [21].

AGE, технологии и компоненты пищи. Значительная часть рациона так называемого западного типа состоит из технологически переработанной пищи. Методы, используемые для обработки пищевых продуктов – это обычные термические методы, включая пастеризацию, стерилизацию, сушку и жарку, и нетепловые – новые методы, к которым относятся обработка под высоким давлением, электрическим полем и другие физические методы воздействия [9]. При этом происходят химические и физические изменения пищевых белков, разрушается часть конформационных эпитопов, а за счет агрегации белковых молекул могут возникать новые, что влияет на иммуногенные и аллергенные свойства белка [9].

Содержание в пище AGE также значительно возрастает при высокотемпературной обработке продуктов, содержащих белки и углеводы. Продукты реакции гликации в большом количестве обнаруживаются в хрустящих корочках после обжаривания и «подрумiania» блюд при готовке, при сверхвысоком нагревании при жарке и приготовлении в микроволновой печи [22]. Так, в обжаренном мясе (говядине, баранине, курице) содержание AGE в 2–3,5 раза выше, чем в отварном или тушеном, а в жареном картофеле – в 40 раз выше, чем в вареном [22].

В результате, так называемый западный тип питания, с использованием жареных блюд, может способствовать значительному возрастанию пула AGE в крови. Показано, что до 10% AGE, поступающих с пищей, оказываются в системном кровотоке, около 70% из них сохраняются в организме и, по-видимому, становятся неотличимыми для иммунной системы от эндогенных AGE [18, 22]. Желудочно-кишечная абсорбция AGE пищи была подтверждена в экс-

периментах на животных моделях и в исследованиях по изучению влияния питания на человека [23, 24].

Из крови продукты реакции гликации попадают также и в грудное молоко (ГМ). Определение концентрации карбоксиметиллизина (КОМЛ) – одного из поздних продуктов гликирования, в ГМ 32 здоровых матерей показало, что КОМЛ присутствовал во всех образцах ГМ, и его концентрация колебалась в довольно широком диапазоне – 54–436 нг/мл, но была при этом ниже, чем в сыворотке крови матерей [25].

В работе К. Sebekova и соавт. [26] КОМЛ также был обнаружен во всех исследованных 56 образцах ГМ и 16 образцах детских молочных смесей (ДМС). При этом содержание его в ДМС было значительно выше, чем в ГМ (медиана: в 70 раз; диапазон: от 28 до 389 раз). При сравнении уровня КОМЛ в плазме и моче 6-месячных детей было показано, что в зависимости от вида вскармливания [на грудном вскармливании (ГВ) – 34 ребенка, на искусственном (ИВ) – 25] у детей на ИВ уровень КОМЛ в плазме был на 46% выше ($p < 0,01$), а экскреция с мочой – в 60 раз выше ($p < 0,001$), чем в группе детей, получавших ГВ. Авторы пришли к выводу, что КОМЛ пищевого происхождения всасывается в систему кровообращения и быстро выводится с мочой [26].

Помимо особенностей технологической обработки, на уровень AGE в продукте влияют другие компоненты пищевой матрицы. Так, некоторую роль в деградации AGE могут играть флавоноиды пищи. Флавоноиды, которые обнаруживаются в зеленом чае, яблоках, сое, блокируют метилглиоксаль – один из предшественников AGE [27–29]. В экспериментальных исследованиях было показано протективное действие флавоноидов в отношении аллергии на овальбумин и арахис [30, 31]. Профилактические эффекты флавоноидов объясняют, в первую очередь, снижением активирующего влияния AGE на дендритные клетки, хотя определенную роль также может играть их антиоксидантное действие [32, 33].

Исследования по изучению влияния различных технологических процессов обработки пищи показывают, что варка, за жаривание, запекание, ферментирование и даже очистка фруктов от кожуры так или иначе влияют на аллергенность пищевых белков, что проявляется в активности связывания антигенов с IgG и IgE. При этом потенциально значимо снизить аллергенность возможно только в процессе ферментации и гидролиза [34, 35].

В отношении аллергенов арахиса имеется достаточно большое количество работ, в которых показано более активное связывание IgE с аллергеном жареного арахиса. У пациентов с аллергией на арахис оно было примерно в 90 раз активнее, чем с аллергеном необработанного арахиса того же сорта [33].

Urribarri и соавт. [36] показали, что кулинарные приемы, которые применяются в сред-

земноморской и азиатской кухнях, способствуют снижению AGE в рационе по сравнению с так называемой западной кулинарной практикой, где широко используется поджаривание на огне и в масле. Изучается также связь между потреблением традиционных для азиатской кухни соевых блюд (особенно из ферментированной сои, наиболее богатой изофлавонами) и низкой частотой хронических неинфекционных заболеваний [37, 38]. В связи с этим интересно отметить, что побочные продукты брожения при ферментации сои ингибируют образование в готовой пище КОМЛ, одного из хорошо известных AGE [39].

AGE, КМБ и пробиотики. Как уже отмечалось, снижение протеолиза и всасывания гликированных белков может приводить к изменению состава КМБ [9]. Показано, что при высоком потреблении гликированных продуктов происходит снижение содержания «здоровой микробиоты» и увеличение количества предположительно вредных бактерий [40]. Интересные данные получены при исследовании влияния продуктов гликации на бактериальную популяцию *in vitro* – под влиянием гликированного бычьего сывороточного альбумина происходил избыточный рост клостридий, бактериоидов и сульфат-редуцирующих бактерий, тогда как число бифидобактерий (ББ) и лактобактерий (ЛБ) снижалось. Интересно, что КМБ больных неспецифическим язвенным колитом была более восприимчива к воздействию гликированного белка. Также было показано, что бактериальная ферментация гликированного белка приводит к образованию ряда гнилостных метаболитов различной токсичности – цитотоксичности и генотоксичности [40]. Так что не исключено, что микробный фактор, который широко обсуждается в гигиенической гипотезе аллергии, «работает» в т.ч. и за счет влияния КМБ на «ось AGE–RAGE».

Существует и обратная связь – КМБ может вносить определенный вклад в уровень эндогенных AGE. Показано, что *Escherichia coli* продуцирует в процессе жизнедеятельности AGE, что способствует воспалительной реакции [41]. Напротив, ЛБ являются источником фермента глиоксалазы [42], под действием которого происходит деградация AGE, и было показано, что присутствие про- и пребиотиков в молочном продукте может приводить к снижению в нем AGE. Кроме того, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в модели искусственного ЖКТ человека способствовали деградации гликоконъюгатов β-лактоглобулина и казеина. Ряд продуктов гликации достаточно быстро разрушался под действием бактерий, при этом был показан штамм-зависимый эффект [43].

На общий пул гликированных продуктов в крови, таким образом, влияют потребление AGE и прогликирующих сахаров (особенно фруктозы) с пищей, содержание в пище продуктов, сдерживающих гликацию, а также особенности КМБ.

AGE и аллергия. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что воздействие продуктов реакции гликации белков предрасполагает к аллергическим реакциям на пищу [44, 45], а также способствует более частым реакциям на ингаляционные аллергены, проявляющиеся как ринит и астма.

Собственно, ключевым моментом гипотезы «ложной тревоги» является то, что так называемая западная диета – рацион, характерный для городского населения большинства экономически развитых стран, включает высокое содержание AGE, которые связываются с RAGE, что и приводит к срабатыванию «ложной тревоги» и активации как адаптивного, так и неадаптивного иммунного ответа по провоспалительному типу.

Согласно концепции гипотезы «ложной тревоги», ПА может оказаться первым проявлением чрезмерной активации RAGE, при этом наибольшее воздействие AGE и гликирующих сахаров должно отмечаться непосредственно в ЖКТ. Однако нездоровое питание может вносить свой вклад и в «атопический марш», проявляющийся развитием ринита и астмы у детей в более старшем возрасте. Так, в ходе 3 международных эпидемиологических исследований по изучению астмы и аллергии в детском возрасте была показана связь между потреблением фаст-фуда (как фактора риска) и риском риноконъюнктивита, экземы и астмы у детей. И, напротив, высокое содержание в рационе фруктов, овощей и рыбы продемонстрировало защитный эффект [46–48]. В популяционном исследовании, проведенном в Лос-Анжелесе, в которое была включена 1201 пара мать/ребенок, было показано, что регулярное потребление фаст-фуда матерью во периоде беременности увеличивает риск ранних аллергических респираторных проявлений, таких как «свистящее дыхание» («wheezing») у ребенка [49].

Следует отметить, что избыток диетической фруктозы обеспечивает условия для реакции с аминокислотными группами белков бактериального происхождения и для эндогенного образования AGE, которые могут имитировать «сигнал тревоги» для иммунной системы, и было показано, что избыточное потребление свободной фруктозы в составе фруктовых соков и безалкогольных напитков было связано с повышенным риском развития астмы [50]. Так, в исследовании, проведенном в США с участием 1961 ребенка в возрасте от 2 до 9 лет, при частоте потребления соков и/или сладких напитков 5 и более раз в неделю риск астмы увеличивается более чем в 5 раз по сравнению с детьми, получавшими их не чаще 1 раза в месяц (OR=5.29, p=0.012) [50]. В исследовании Z. Shi и соавт., проведенном в Австралии и включавшем 16 907 участников в возрасте 16 лет и старше, было обнаружено, что высокие уровни потребления безалкогольных напитков были положительно связаны с заболеваемостью бронхиальной астмой и хронически-

ми обструктивными болезнями легких (ХОБЛ). После корректировки на социально-демографические факторы отношение шансов (ОШ) для астмы составило 1,26 (95% ДИ 1,01–1,58), а для ХОБЛ – 1,79 (95% ДИ 1,32–2,43) у тех, кто потреблял более 0,5 л сладкого безалкогольного напитка в день, по сравнению с теми, у кого не было их в рационе [51]. В другом исследовании оценка связи частоты астмы у детей 6–7-летнего возраста в 53 странах показала корреляционную связь с уровнем потребления сахара в стране в даты, соответствующие перинатальному периоду для обследованной популяции детей [52].

Хотя авторы гипотезы «ложной тревоги» предполагают, что основной точкой приложения «ложного сигнала» являются все же клетки неадаптивного (врожденного) иммунного ответа, есть данные, что под действием AGE происходит стремительная (в течение 20 с) дегрануляция тучных клеток, при этом эффект носит дозозависимый характер [53].

На экспериментальной модели ПА показано, что в ответ на воздействие на дендритные клетки гликированного овальбумина отмечается более слабый Th1- и более выраженный Th2-цитокинный ответ, чем на неизмененный овальбумин, что и способствует более тяжелой аллергической реакции [45].

Подобное же усиление иммунного ответа опосредованно через активацию RAGE было продемонстрировано в исследованиях по изучению аллергенности гликированных аллергенов арахиса – Ara h 1 и Ara h 3 (но не Ara h 2). Поскольку гликирование белков в ходе реакции Майяра не влияло на связывание аллергенов с IgE, сделан вывод, что гликация белков арахиса не влияет непосредственно на их аллергенность, а именно изменяет реакцию на них иммунной системы за счет смещения баланса в сторону Th2 [54]. После варки, напротив, снижается связывание IgE с аллергеном арахиса Ara h 1, что снижает его аллергенность уже за счет других механизмов [55].

Известно, что при проживании в сельской местности риск ПА ниже, что во многом объясняется с позиций гигиенической гипотезы аллергии [56, 57]. Однако в то же время дети в сельской местности потребляют меньше сахара (в 2 раза, по некоторым данным), чем в городе [58–60]. Также показано, что проживание в «продовольственных пустынях» городов, т.е. в районах с отсутствием доступа к супермаркетам и высоким потреблением фаст-фуда населением, сопряжено с более высокой частотой ПА (ОШ=1,56) [61].

Любопытно, что гипотеза «ложной тревоги» нашла точку соприкосновения с гипотезой дефицита витамина D, которая связывает рост АЗ с дефицитом инсоляции. Так, в исследованиях *in vitro* показано, что экспрессия RAGE в эндотелиальных клетках пуповины человека подавляется кальцитриолом [62]. Таким образом, можно

предположить, что, помимо непосредственного влияния кальцитриола на иммунокомпетентные клетки [63], определенный вклад во взаимосвязь «низкая обеспеченность витамином D – аллергия» могут вносить механизмы, опосредованные рецепторами AGE.

Также с позиций гипотезы «ложной тревоги» можно по-новому взглянуть на широко обсуждаемые в настоящее время данные о профилактической роли употребления «сырого» (не подвергнувшегося температурной обработке) коровьего молока как протективного фактора в отношении аллергии. Следует отметить, что свежее молоко в норме имеет очень низкое содержание AGE, но оно возрастает при температурной обработке, а при высокотемпературной сушке в процессе производства сухого молока уровень AGE увеличивается многократно – до 670 раз [26, 64, 65].

В исследовании с участием 8334 детей школьного возраста в Германии потребление сырого молока было обратно связано с астмой [скорректированное отношение шансов (aOR) 0,59 (95% ДИ 0,46–0,74)], атопией [(aOR 0,74; 95% ДИ 0,61–0,9)] и поллинозом [(aOR 0,51; 95% ДИ 0,37–0,69)] [66]. Эта связь не зависела от других факторов, таких как проживание непосредственно на ферме. Общее количество жизнеспособных бактерий и общее содержание жира в молоке не были достоверно связаны с риском астмы или других проявлений атопии. При этом кипяченое фермерское молоко не проявляло защитного эффекта [66].

Аналогичные результаты были получены в польском исследовании: потребление непастеризованного молока на первом году жизни было обратно пропорционально связано с атопией и астмой, как среди жителей города: aOR для атопии 0,46 [95% ДИ 0,37–0,52] и астмы 0,51 [95% ДИ 0,32–0,74], так и среди жителей деревни: aOR для атопии 0,59 [95% ДИ 0,44–0,7] и астмы 0,59 [95% ДИ 0,42–0,74]. Авторы исследования пришли к выводу, что потребление непастеризованного молока в раннем возрасте обладает защитным эффектом в отношении атопии и астмы независимо от места проживания [67].

Механизмы протективного действия термически необработанного коровьего молока изучаются; возможно, часть из них относится к механизмам гигиенической теории аллергии, т.е. осуществляется за счет полезных бактерий. Однако важная роль принадлежит и изменению структуры термолабильных белков альбуминовой фракции в процессе термической обработки [68]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что растворимые альбумины молока легко всасываются кишечным эпителием, однако после пастеризации происходит агрегация β-лактоглобулина и α-лактальбумина, поглощение которых клетками кишечного эпителия значительно ниже. Кроме того, агрегаты перенаправляются в пейеровы бляшки, что способствует значительно более высокой Th2-

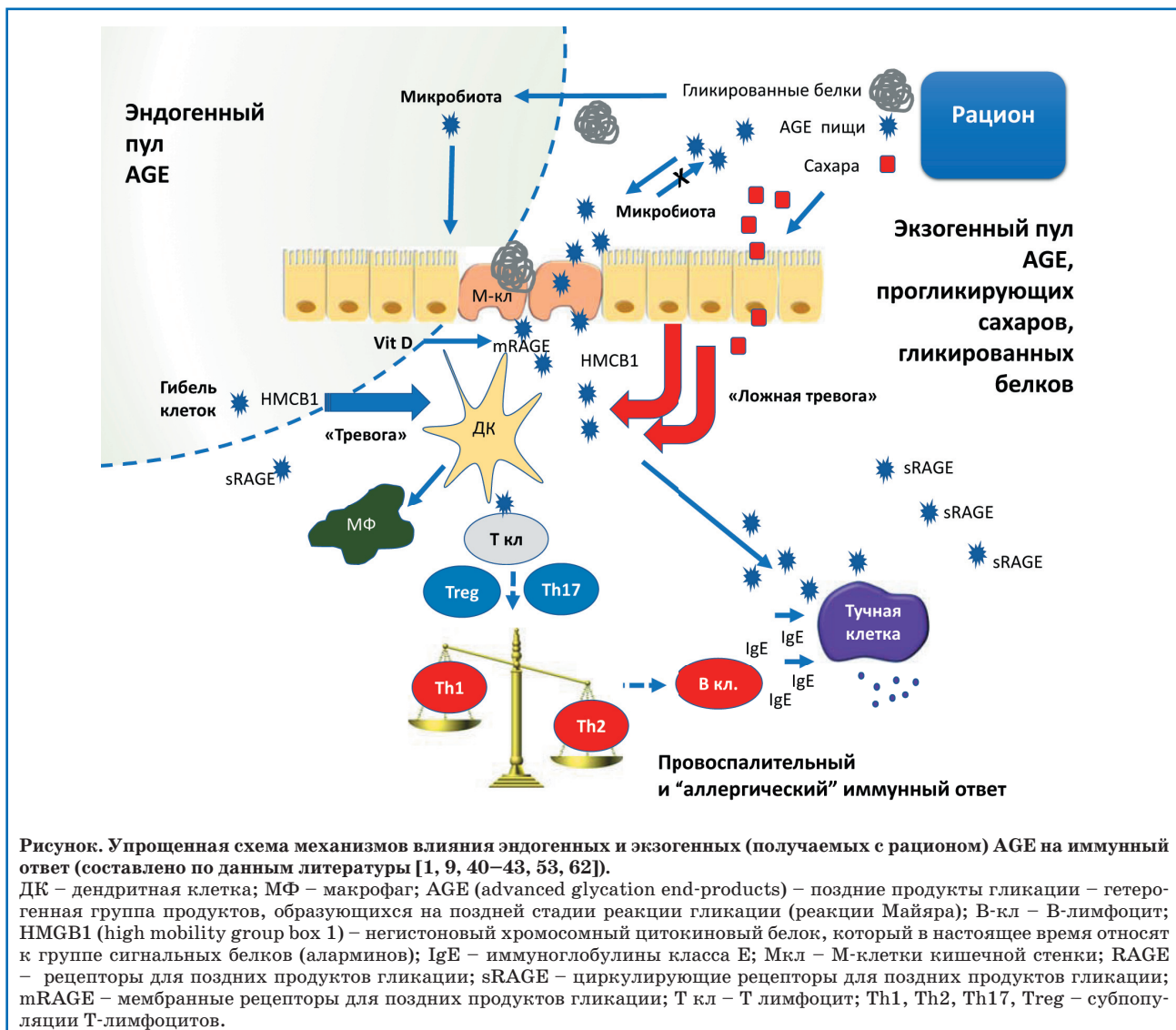


Рисунок. Упрощенная схема механизмов влияния эндогенных и экзогенных (получаемых с рационом) AGE на иммунный ответ (составлено по данным литературы [1, 9, 40–43, 53, 62]).

ДК – дендритная клетка; МФ – макрофаг; AGE (advanced glycation end-products) – поздние продукты гликации – гетерогенная группа продуктов, образующихся на поздней стадии реакции гликации (реакции Майяра); В-кл – В-лимфоцит; HMGB1 (high mobility group box 1) – негистоновый хромосомный цитокиновый белок, который в настоящее время относят к группе сигнальных белков (аларминов); IgE – иммуноглобулины класса E; Мкл – М-клетки кишечной стенки; RAGE – рецепторы для поздних продуктов гликации; sRAGE – циркулирующие рецепторы для поздних продуктов гликации; mRAGE – мембранные рецепторы для поздних продуктов гликации; Т кл – Т лимфоцит; Th1, Th2, Th17, Treg – субпопуляции Т-лимфоцитов.

ассоциированной выработке антител и цитокинов [7].

Интегрированная схема влияния AGE на иммунный ответ представлена на рисунке.

Важно, что теория «ложной тревоги» не только дополняет ранее обсуждаемые гипотезы роста распространенности АЗ, но и увязывает воедино их некоторые аспекты, объясняет ряд полученных ранее данных о роли питания в развитии АЗ. Гипотеза активации иммунного ответа под действием продуктов гликации может не только внести вклад в понимание механизмов роста заболеваемости АЗ в развитых странах, но и пролить свет на некоторые практические вопросы:

- так, с позиций этой теории может объясняться эффективность так называемой неспецифической гипоаллергенной диеты, которая широко используется в клинической практике на диагностическом этапе до выявления причинно-значимых пищевых аллергенов и подразумевает под собой, помимо исключения основных триггеров аллергических реакций, также и жирных, жареных, копченых продуктов, что может значительно снизить содержание AGE в рационе;

- возрастанием уровня AGE в крови с активацией иммунного ответа по провоспалительному типу можно объяснить те «необъяснимые» обострения кожного аллергического процесса, которые возникают в ответ на прием ребенком с атопическим дерматитом сладких продуктов и блюд;

- высокая частота аллергии на белки коровьего молока у детей раннего возраста также может быть связана не только с ранним контактом с аллергенами молочных белков, но отчасти и с тем, что ребенок получает эти белки в составе ДМС, где они присутствуют в гликированном виде наряду с AGE, образовавшимися в процессе высокотемпературной обработки. Поэтому еще больше усилий необходимо прилагать к тому, чтобы дети получали ГВ;

- большая частота неIgE-опосредованных реакций на пищевые белки у детей первого года жизни отчасти может быть связана именно с неспецифической активацией иммунного ответа по Th2-типу под действием AGE и гликированных протеинов;

- данные о том, что содержание AGE в кисломолочных продуктах может быть снижено за счет действия пробиотических бактерий, также могут

стать научным подкреплением укоренившегося представления о полезности кисломолочных продуктов в профилактике и лечении аллергии.


Однако в отношении вышесказанного важно подчеркнуть, что при уже имеющейся сенсibilизации и аллергической реакции на определенный белок просто снижения содержания AGE в питании недостаточно для купирования симптомов и выработки толерантности, и необходима элиминационная диета с полным исключением причинно-значимых белков, а снижение AGE в диете позволяет быстрее добиться ремиссии и снизить вероятность обострений заболевания.

Заключение

Гипотеза «ложной тревоги» не только вносит свой вклад в понимание механизмов, приво-

дящих к продолжающемуся росту АЗ в мире, и отвечает на целый ряд практических вопросов, в т.ч.: «почему возникает «аллергия» на сладкое?», но и дает педиатрам еще один аргумент в пользу поддержки ГВ, а также обоснования рекомендаций здорового питания во все периоды жизни, включая беременность и период кормления грудью. Исследования влияния AGE на здоровье человека в целом должны стимулировать развитие новых технологий обработки пищи для снижения содержания в ней продуктов гликации.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: не указан.
Makarova S.G.  0000-0002-3056-403X

Литература

1. Smith PK, Sampson HA. The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 429–437. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.040.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989; 299: 1259–1260.
3. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez LM, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 803–813. doi: 10.1056/NEJMoA1414850.
4. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 1187–1197. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.036.
5. Maillard LC. Formation of melanoidins in a methodical way. *Compt. Rend.* 1912; 154: 66–68.
6. Liu P, Lu X, Li N, Zheng Z, Qiao X. Characterization, Variables and Antioxidant Activity of the Maillard Reaction in a Fructose Histidine Model System. *Molecules.* 2019; 24 (1): 56. doi: 10.3390/molecules24010056.
7. Николаев А.А. Биологическая химия. 3-е изд. М.: МИА, 2004: 415–416.
8. Zhang HY, Ruan LB, Li Y, Yang TR, Liu WJ, Jiang YX, Li TR, Quan J, Xuan W. ICOS/ICOSL upregulation mediates inflammatory response and endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (24): 8898–8908. doi: 10.26355/eurrev_201812_16659.
9. Teodorowicz M, van Neerven J, Savelkoul H. Food Processing: The Influence of the Maillard Reaction on Immunogenicity and Allergenicity of Food Proteins. *Nutrients.* 2017; 9 (8): 835. doi: 10.3390/nu9080835.
10. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, Manogue KR, Faist E, Abraham E, Andersson J, Andersson U, Molina PE, Abumrad NN, Sama A, Tracey KJ. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999; 9: 285 (5425): 248–251. PMID 10398600.
11. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Салль Т.С. Алармин1 (HMGb1) и возрастная патология. Эпигенетические механизмы регуляции. *Успехи физиологических наук.* 2017; 48 (4): 40–55. УДК 612.67, 577.24.
12. Dumitriu IE, Baruah P, Valentini B, Voll RE, Herrmann M, Nawroth PP, Arnold B, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T-cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *J. Immunol.* 2005; 174: 7506–7515.
13. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81: 1–5.
14. Price CL, Sharp PS, North ME, Rainbow SJ, Knight SC. Advanced glycation end products modulate the maturation and function of peripheral blood dendritic cells. *Diabetes.* 2004; 53: 1452–1458.
15. Ge J, Jia Q, Liang C, Luo Y, Huang D, Sun A, Wang K, Zou Y, Chen H. Advanced glycosylation end products might promote atherosclerosis through inducing the immune maturation of dendritic cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (10): 2157–2163.
16. Agresti A, Bianchi ME. HMGB proteins and gene expression. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2003; 13: 170–178.
17. Sessa L, Gatti E, Zeni F, Antonelli A, Catucci A, Koch M, Pompilio G, Fritz G, Raucci A, Bianchi ME. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is only present in mammals, and belongs to a family of cell adhesion molecules (CAMs). *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86903. doi: 10.1371/journal.pone.0086903.
18. Bierhaus A, Schiekofe S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, Hong M, Luther T, Henle T, Klötting I, Morcos M, Hofmann M, Tritschler H, Weigle B, Kasper M, Smith M, Perry G, Schmidt AM, Stern DM, Häring HU, Schleicher E, Nawroth PP. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes.* 2001; 50: 2792–2808.
19. Ullah MA, Loh Z, Gan WJ, Zhang V, Yang H, Li JH, Yamamoto Y, Schmidt AM, Armour CL, Hughes JM, Phipps S, Sukkar MB. Receptor for advanced glycation end products and its ligand high-mobility group box-1 mediate allergic airway sensitization and airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 440–450. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1035.
20. Milutinovic PS, Alcorn JF, Englert JM, Crum LT, Oury TD. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181: 1215–1225. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
21. Oczypok EA, Milutinovic PS, Alcorn JF, Khare A, Crum LT, Manni ML, Epperly MW, Pawluk AM, Ray A, Oury TD. Pulmonary receptor for advanced glycation end-products promotes asthma pathogenesis through IL-33 and accumulation of group 2 innate lymphoid cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 747–756. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.011.
22. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppia M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2005; 1043: 461–466.
23. Gupta A, Uribarri J. Dietary Advanced Glycation End Products and Their Potential Role in Cardiometabolic Disease in Children. *Horm. Res. Paediatr.* 2016; 85 (5): 291–300. doi: 10.1159/000444053.
24. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, Macias-Cervantes MH, Markowicz Bastos DH, Medrano A, Menini T, Portero-Otin M, Rojas A, Sampaio GR, Wrobel K, Wrobel K, Garay-Sevilla ME. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv. Nutr.* 2015; 15; 6 (4): 461–473. doi: 10.3945/an.115.008433.
25. Dittrich R, Hoffmann I, Stahl P, Muller A, Beckmann MW, Pischetsrieder M. Concentrations of Nepsilon-carboxymethyllysine in human breast milk, infant formulas, and urine of infants. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 54: 6924–6928.
26. Sebekova K, Saavedra G, Zumpe C, Somoza V, Klenovicsova K, Birlouez-Aragon I. Plasma concentration and urinary excretion of N epsilon-(carboxymethyl) lysine in breast milk- and formula-fed infants. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2008; 1126: 177–180.
27. Lv L, Shao X, Chen H, Ho CT, Sang S. Genistein inhibits advanced glycation end product formation by trapping methylglyoxal. *Chem. Res. Toxicol.* 2011; 24: 579–586. doi: 10.1021/tx100457h.

28. *Bhuiyan MN, Mitsuhashi S, Sigetomi K, Ubukata M.* Quercetin inhibits advanced glycation end product formation via chelating metal ions, trapping methylglyoxal, and trapping reactive oxygen species. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017; 81 (5): 882–890. doi: 10.1080/09168451.2017.1282805.
29. *Shao X, Bai N, He K, Ho CT, Yang CS, Sang S.* Apple polyphenols, phloretin and phloridzin: new trapping agents of reactive dicarbonyl species. *Chem. Res. Toxicol.* 2008; 21: 2042–2050.
30. *Okada Y, Oh-oka K, Nakamura Y, Ishimaru K, Matsuoka S, Okumura K, Ogawa H, Hisamoto M, Okuda T, Nakao A.* Dietary resveratrol prevents the development of food allergy in mice. *PLoS One.* 2012; 7: e44338. doi: 10.1371/journal.pone.0044338.
31. *Masilamani M, Wei J, Bhatt S, Paul M, Yakir S, Sampson HA.* Soybean isoflavones regulate dendritic cell function and suppress allergic sensitization to peanut. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 1242–1250. e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.009.
32. *Buttari B, Profumo E, Facchiano F, Ozturk EI, Segoni L, Saso L, Riganò R.* Resveratrol prevents dendritic cell maturation in response to advanced glycation end products. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013; 2013: 574029. doi: 10.1155/2013/574029.
33. *Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP.* The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 763–768.
34. *Verhoeckx KCM, Vissers YM, Baumert JL, Faludi R, Feys M, Flanagan S, Herout-Guicheney C, Holzhauser T, Shimojo R, van der Bolt N, Wichers H, Kimber I.* Food processing and allergenicity. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 80: 223–240. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.005.
35. *Cabanillas B, Novak N.* Effects of daily food processing on allergenicity. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 11: 1–12. doi: 10.1080/10408398.2017.1356264.
36. *Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H.* Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J. Am. Diet. Assoc.* 2010; 110: 911–916. e12. doi: 10.1016/j.jada.2010.03.018
37. *Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR.* Nutrition and Atherosclerosis. *Arch. Med. Res.* 2015; 46 (5): 408–826. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.010.
38. *Messina M, Rogero MM, Fisberg M, Waitzberg D.* Health impact of childhood and adolescent soy consumption. *Nutr. Rev.* 2017; 75 (7): 500–515. doi: 10.1093/nutrit/nux016.
39. *Ye X-J, Ng TB, Nagai R.* Inhibitory effect of fermentation by products on formation of advanced glycation end-products. *Food Chem.* 2010; 121: 1039–1045.
40. *Mills DJ, Tuohy KM, Booth J, Buck M, Crabbe MJ, Gibson GR, Ames JM.* Dietary glycated protein modulates the colonic microbiota towards a more detrimental composition in ulcerative colitis patients and non-ulcerative colitis subjects. *J. Appl. Microbiol.* 2008; 105: 706–714. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.03783.x.
41. *Cohen-Or I, Katz C, Ron EZ.* AGEs secreted by bacteria are involved in the inflammatory response. *PLoS One.* 2011; 6: e17974. doi: 10.1371/journal.pone.0017974.
42. *Kant R, Blom J, Palva A, Siezen RJ, de Vos WM.* Comparative genomics of *Lactobacillus*. *Microb. Biotechnol.* 2011; 4: 323–332. doi: 10.1111/j.1751-7915.2010.00215.x.
43. *Corzo-Martinez M, Avila M, Moreno FJ, Requena T, Villamiel M.* Effect of milk protein glycation and gastrointestinal digestion on the growth of bifidobacteria and lactic acid bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* 2012; 153: 420–427. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.12.006.
44. *Buttari B, Profumo E, Capozzi A, Facchiano F, Saso L, Sorice M, Riganò R.* Advanced glycation end products of human beta(2) glycoprotein I modulate the maturation and function of DCs. *Blood.* 2011; 117: 6152–6161. doi: 10.1182/blood-2010-12-325514.
45. *Hilmenyuk T, Bellinghausen I, Heydenreich B, Ilchmann A, Toda M, Grabbe S, Saloga J.* Effects of glycation of the model food allergen ovalbumin on antigen uptake and presentation by human dendritic cells. *Immunology.* 2010; 129: 437–445. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03199.x.
46. *Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF.* Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *ISAAC Phase One Study Group.* *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 436–443.
47. *Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP.* Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax.* 2010; 65: 516–522. doi: 10.1136/thx.2009.128256.
48. *Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, Nagel G;* ISAAC Phase III Study Group. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax.* 2013; 68: 351–360. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202285.
49. *Von Ehrenstein OS, Aralís H, Flores MES, Ritz B.* Fast food consumption in pregnancy and subsequent asthma symptoms in young children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 571–577. doi: 10.1111/pai.12433.
50. *De Christopher LR, Uribarri J, Tucker KL.* Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2–9 years. *Public. Health Nutr.* 2016; 19: 123–130. doi: 10.1017/S1368980015000865.
51. *Shi Z, Dal Grande E, Taylor AW, Gill TK, Adams R, Wittert GA.* Association between soft drink consumption and asthma and chronic obstructive pulmonary disease among adults in Australia. *Respirology.* 2012; 17 (2): 363–369. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02115.x.
52. *Thornley S, Stewart A, Marshall R, Jackson R.* Per capita sugar consumption is associated with severe childhood asthma: an ecological study of 53 countries. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 75–78. doi: 10.4104/perj.2010.00087.
53. *Shi E, Brehin S, André P, Coupin G, Landry Y, Taheda K, Gies JP.* Advanced glycation end products (AGEs) activate mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 161 (2): 442–455. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00905.x.
54. *Mueller GA, Maleki SJ, Johnson K, Hurlburt BK, Cheng H, Ruan S, Nesbit J B, Pomés A, Edwards LL, Schorzman A, Deterding LJ, Park HJ, Tomer KB, London RE, Williamset JG.* Identification of Maillard reaction products on peanut allergens that influence binding to the receptor for advanced glycation end products. *Allergy.* 2013; 68: 1546–1554. doi: 10.1111/all.12261.
55. *Tian Y, Rao H, Zhang K, Tao S, Xue W-T.* Effects of different thermal processing methods on the structure and allergenicity of peanut allergen Arah 1. *Food Sci. Nutr.* 2018; 6 (6): 1706–1714. doi: 10.1002/fsn3.742.
56. *Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team.* Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358: 1129–1133.
57. *Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr.* Socio-economic status, geographic remoteness and childhood food allergy and anaphylaxis in Australia. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40: 1523–1532. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03573.x.
58. *Steyn NP, Myburgh NG, Nel JH.* Evidence to support a food-based dietary guideline on sugar consumption in South Africa. *Bull World Health Org.* 2003; 81: 599–608.
59. *McNaughton S, Crawford D, Campbell K, Abbott G, Ball K.* Eating behaviours of urban and rural children from disadvantaged backgrounds. *Deakin University.* Available at: https://www.deakin.edu.au/_data/assets/pdf_file/0017/307007/book-6.pdf. (Accessed July 28, 2016).
60. *Gupta RS, Springston EE, Smith B, Warrier MR, Pongracic J, Holl JL.* Geographic variability of childhood food allergy in the United States. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2012; 51: 856–861.
61. *Humphrey AL, Wilson BC, Reddy M, Shroba JA, Ciaccio CE.* An association between pediatric food allergy and food deserts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: AB255.
62. *Zitman-Gal T, Golan E, Green J, Bernheim J, Benchevrit S.* Vitamin D receptor activation in a diabetic-like environment: potential role in the activity of the endothelial pro-inflammatory and thioredoxin pathways. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012; 132: 1–7.
63. *Poole A, Song Y, Brown H, Hart PH, Zhang GB.* Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *J. Cell Mol. Med.* 2018; 22 (7): 3270–3277. doi: 10.1111/jcmm.13607.
64. *Delatour T, Hegele J, Parisod V, Richoiz J, Maurer S, Steven M, Buettler T.* Analysis of advanced glycation endproducts in dairy products by isotope dilution liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. The particular case of carboxymethyllysine. *J. Chromatogr. A.* 2009; 1216: 2371–2381. doi: 10.1016/j.chroma.2009.01.011.
65. *Pischetsrieder M, Henle T.* Glycation products in infant formulas: chemical, analytical and physiological aspects. *Amino Acids.* 2012; 42: 1111–1118. doi: 10.1007/s00726-010-0775-0.
66. *Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, Weber J, Sozanska B, Danielewicz H, Horak E, van Neerven RJ, Heederik D, Lorenzen PC, von Mutius E, Braun-Fahrlander C; GABRIELA study group.* The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (4): 766–773.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.048.
67. *Sozanska B, Pearce N, Dudek K, Cullinan P.* Consumption of unpasteurized milk and its effects on atopy and asthma in children and adult inhabitants in rural Poland. *Allergy.* 2013; 68 (5): 644–650. doi: 10.1111/all.12147.
68. *Abbring S, Hols G, Garssen J, van Esch BCAM.* Raw cow's milk consumption and allergic diseases – The potential role of bioactive whey proteins. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 12; 843: 55–65. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.11.013.