

© Титова Н.Д., 2010

Н.Д. Титова

ВЫЯВЛЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ IN VITRO К ПИЩЕВЫМ КРАСИТЕЛЯМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Обследованы 68 детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. К пищевым красителям (E102, E110, E122, E124, E132) в сыворотке крови у 31 из 68 (45,6%) детей выявлены IgE-антитела, у 25 (36,8%) – IgG-антитела, у 26 (38,2%) – IgA-антитела. Сенсibilизация гранулоцитов к пищевым красителям в реакции выброса миелопероксидазы была найдена у 30 (44,1%) детей.

Ключевые слова: пищевые красители, бронхиальная астма, атопический дерматит, антитела IgA, IgG и IgE, гранулоциты, тесты in vitro.

68 children with bronchial asthma and with atopic dermatitis were examined. Determination of serum antibodies to food colors (E102, E110, E122, E124, E132) showed presence of IgE-antibodies in 31 (45,6%) of patients, IgG-antibodies in 25 (36,8%) of patients and IgA-antibodies in 26 (38,2%) of patients. Sensitization of granulocytes to food colors was determined by reaction of myeloperoxidase discharge and was positive in 30 (44,1%) of patients.

Key words: food colors, bronchial asthma, atopic dermatitis, antibodies IgA, IgG u IgE, granulocytes, in vitro tests.

Атопический дерматит (АД) и бронхиальная астма (БА) у детей имеют хроническое рецидивирующее течение и трудно поддаются излечению, что зависит от особенностей их этиопатогенеза [1, 2]. Среди причинных факторов в развитии АД первое место занимает пищевая аллергия, которая значима и для БА [1, 2]. Однако не всегда аллергенами служат собственно пищевые продукты, а часто аллергические реакции возникают на пищевые добавки, содержащиеся в них. Высокая частота положительного анамнеза о наличии непереносимости пищи (около 20% детей) и низкая (2–8% детей) встречаемость доказанной пищевой аллергии обусловлены, наряду с другими видами нетолерантности к пище, отсутствием диагностики аллергии к пищевым добавкам, среди которых красители занимают первое место [3, 4]. Нередко у детей на фоне ранних форм АД (младенческой экземы) в последующем формируется БА [1, 5]. Хотя истинная аллергическая пищевая астма – относительно редкое явление, пищевые добавки могут быть ее триггерами [1, 2, 6]. Связь развития БА с повышенной чувствительностью к пищевым

красителям была подтверждена провокационными тестами, а именно – бронхоконстрикцией, провоцируемой ими у больных БА [3, 6].

Для окраски пищевых продуктов широко используют следующие синтетические красители: желтые – тартразин (E102) и солнечный желтый (E110); красные – кармуазин (азорубин) (E122), понсо 4R (E124); синие – «индигокармин» (E132) и некоторые другие [4, 7, 8]. Эти красители относятся к группе моноазокрасителей и могут использоваться для окрашивания пищевых продуктов по отдельности, либо в комбинации и обеспечивают их окраску в любые цвета. Они применяются для окрашивания напитков, кондитерских изделий, мороженого, конфет, мясных и рыбных продуктов, сыров и колбас. Кроме того, контакт с синтетическими красителями может быть в быту, так как они входят в состав различных моющих средств (шампуней, пен для ванн и др.), а также текстильных красителей для шерсти и шелка (кроме индигокармина) [4, 8]. Наконец, эти же красители, к сожалению, безответственно широко используются в фармацевтической промышлен-

Контактная информация:

Титова Надежда Дмитриевна – к.м.н., докторант каф. аллергологии и профпатологии
Белорусской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 220000 г. Минск, ул. Бровки, 3

Тел.: (375029) 718-71-62, (375017) 268-74-71, E-mail: nadytitova@mail.ru

Статья поступила 16.11.10, принята к печати 26.01.11.

ности для окраски лекарств: антибиотик амоксицикар (оболочка капсулы) содержит E102, E110, E122, в состав макропена входит E110, кларикара – E102, сумамеда – E132, синупрет содержит E104, E132, имунорикс – E124, нитроксолин – E110. Наиболее частыми проявлениями непереносимости пищевых красителей являются дерматиты, крапивницы, ангиоотеки, пищевая аллергия, БА, гиперактивное поведение у детей [3, 6, 9].

Для диагностики непереносимости пищевых красителей используются кожные скарификационные тесты, прик-тесты, определение IgE-антител и другие методы. Однако, по данным зарубежных исследователей, кожные prick-тесты и аппликационные (patch) тесты к пищевым добавкам (тартразину, солнечному желтому, амаранту, бензоату натрия и др.) редко оказываются положительными и не совпадают с данными анамнеза и перорального тестирования [3, 5, 6, 9]. Провокационные тесты у больных при положительном результате являются одними из наиболее достоверных методов диагностики, однако они могут привести к развитию тяжелой системной реакции, а применяемые для провокации «чистые» красители не идентичны тем комплексам «краситель-продукт», которые возникают в пище, а поэтому пробы часто бывают ложноотрицательными [3, 6, 9].

Основными методами иммунодиагностики заболеваний служат тесты выявления в крови свободных IgE- и реже IgG-антител [10, 11]. Определение антител других классов (изотипов) и клеточной сенсibilизации к пищевым красителям проводится редко, что связано в основном с отсутствием доступных тест-систем и лабораторных методов диагностики [5, 12]. Кроме того, известно, что на поверхности гранулоцитов (базофилов, эозинофилов, нейтрофилов) имеются рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов (Fc-рецепторы), которые связывают иммуноглобулины-антитела из-за чего концентрация их в сыворотке крови может снижаться до неопределяемого уровня [10, 11]. С другой стороны, у больных аллергией повышена экспрессия рецепторов FcεRI на базофилах, на эозинофилах – FcεRII и FcγRI, FcγRII – на нейтрофилах, и поэтому они могут связывать не только IgG-, но и IgE-антитела и через них взаимодействовать с аллергенами, секретирова медиаторы и ферменты. При взаимодействии гранулоцитов, несущих антитела, с соответствующим антигеном или аллергеном, они выделяют медиаторы, в них повышается проницаемость мембран, возникают структурные изменения хроматина, его фрагментация, а в итоге – повреждение, выброс гранул с миелопероксидазой и другими ферментами [10–12]. На этой основе для диагностики аллергии разработана реакция выброса миелопероксидазы гранулоцитами, так как аллергены специфично стимулировали выде-

ление лейкоцитами больных аллергией данного фермента [13]. Поэтому мы использовали ее для выявления аллергии к пищевым красителям.

Целью настоящего исследования явилось выявление и сравнительный анализ клинического значения антител различных классов и сенсibilизации гранулоцитов к пищевым красителям у детей с БА и АД.

Материалы и методы исследования

Клинически и лабораторно были обследованы 68 детей: с atopической БА легкой и средней тяжести – 36 детей, с АД средней тяжести – 20 детей, их сочетание было у 12 детей в возрасте от 3 до 14 лет (36 мальчиков и 32 девочки). Дети получали базисную фармакотерапию БА: недокромил и хромогликат натрия, ингаляционные кортикостероиды.

Диагноз БА и АД устанавливали с учетом российских национальных согласительных документов [1, 14]. Тяжесть течения АД оценивали по индексу SCORAD: при величине до 19 баллов – легкое течение, 20–40 баллов – среднетяжелое. По данным заключительного обследования у всех детей имелась аллергия на бытовые, пищевые и/или эпидермальные аллергены. Со слов родителей непереносимость пищевых добавок (красителей) отмечалась у 24 (35,3%) детей. Контрольную группу составили 20 детей того же возраста, не имевших аллергических заболеваний, поступивших для плановых хирургических операций.

Определение IgE-, IgG- и IgA-антител к красителям в сыворотке крови детей проводили стандартным методом иммуноферментного анализа (ELISA) [12]. Результаты оценивали с помощью анализатора ADAP Anthos Labtec Instruments при длине волны 450/620 нм. Положительным считали результат в единицах оптической плотности (ЕОП) исследуемой сыворотки крови, превышающей контрольный уровень (0,300 ЕОП) более чем на 30% (0,390 ЕОП). Все пробы дублировали.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ MS Excel, Statsoft Statistica 7, критерий статистической значимости – при $p < 0,05$.

Сенсibilизацию лейкоцитов определяли в аллергенспецифическом тесте – реакции выброса миелопероксидазы (РВМ). Сущность РВМ заключается в том, что после инкубации лейкоцитов крови с аллергенами в надосадочной жидкости определяется прирост активности фермента миелопероксидазы, который выделяется из гранулоцитов после контакта аллергена с антителами, находящимися на их поверхности [13]. Этот метод позволяет выявлять IgG-, а также и IgE-антитела, связанные с гранулоцитами: нейтрофилами, эозинофилами и базофилами через Fcγ- и Fcε-рецепторы. По интенсивности окраски субстрат-хромогенной смеси определяли степень сенсibilизации гранулоцитов к аллергену: при оценке результатов на мультискане оптическая плотность опытной пробы должна превышать оптическую плотность пробы отрицательного контроля не менее чем вдвое и быть не менее 0,600 [13]. При

превышении оптической плотности опытной пробы по сравнению с пробой отрицательного контроля менее чем в 2 раза результат считали отрицательным [13].

Результаты и их обсуждение

Сводные данные о реакциях на пищевые красители у детей с БА и АД показали, что у 31 ребенка из 68 (45,6%) были IgE-антитела к какому-либо из испытанных красителей, у 25 из 68 (36,8%) детей обнаруживались IgG-антитела, у 26 из 68 (38,2%) – IgA-антитела и 30 из 68 детей (44,1%) имели сенсibilизацию гранулоцитов к какому-либо из красителей. IgE-антитела к пищевым красителям имелись всего у 31 ребенка, в то время как количество положительных IgE-зависимых реакций на разные красители было почти в 2 раза больше – 67. Это объясняется тем, что у 24 (35,3%) детей IgE-антитела и сенсibilизация гранулоцитов выявлялась сразу к 2–4 пищевым красителям, а IgE-антитела к какому-либо одному красителю выявлялась достоверно реже – только у 7 детей (критерий Фишера $p=0,002$). Всего у 19 из 68 (27,9%) детей с аллергическими заболеваниями не было ни антител (IgE, IgG, IgA), ни сенсibilизации гранулоцитов к пищевым красителям. Данные анамнеза положительно коррелировали с наличием IgE-антител к красителям ($r=0,794$, $p<0,05$).

Выявлены особенности спектра антител к разным красителям.

К тартразину IgE-антитела в сыворотке крови в значимом уровне определялись у 14 (20,5%) детей. IgG- и IgA-антитела к тартразину встречались соответственно у 10 (14,7%) и 8 детей (11,7%). Отмечалась умеренная корреляция между IgA- и IgG-антителами к тартразину ($r=0,447$; $p<0,05$). Сенсibilизация гранулоцитов в РВМ выявлялась у 16 (23,5%) детей и имела умеренную корреляцию с IgE-антителами ($r=0,515$; $p<0,05$) и с IgG-антителами ($r=0,494$; $p<0,05$).

К солнечному желтому IgE-антитела имелись у 8 (11,7%) детей, IgG- и IgA-антитела встречались с примерно одинаковой частотой – у 4 (5,9%) и 5 (7,4%) детей соответственно. Между IgE-IgG-антителами и IgE-IgA-антителами к солнечному желтому имела умеренная корреляционная взаимосвязь ($r=0,534$; $r=0,500$; $p<0,05$).

Сенсibilизация гранулоцитов в РВМ к солнечному желтому выявлялась у 10 (14,7%) детей и имела умеренную корреляцию с IgE-антителами ($r=0,647$; $p<0,05$) и IgG-антителами ($r=0,429$; $p<0,05$).

К индигокармину IgE-антитела и IgG-антитела встречались одинаково часто – у 11 (16,2%) и 10 детей (14,7%) соответственно. IgA-антитела к индигокармину выявлялись у 7 (10,3%) больных.

Сенсibilизация гранулоцитов в РВМ к индигокармину была у 9 (13,2%) детей и имела высокую степень корреляции (самую высокую при срав-

нении корреляционных взаимосвязей остальных красителей) с IgE-антителами ($r=0,893$; $p<0,05$) и умеренную – с IgG-антителами ($r=0,312$; $p<0,05$) и IgA-антителами ($r=0,382$; $p<0,05$).

Наиболее часто IgE-антитела обнаруживались к кармуазину – у 18 из 68 детей (26,4%; $p<0,05$). IgG-антитела к кармуазину выявлялись в 2 раза реже, чем IgE-антитела – у 9 детей (13,2%; $p=0,04$). Важно отметить, что IgA-антитела к кармуазину встречались с большей частотой – у 19 (27,9%) по сравнению с другими красителями ($p<0,05$). Значимый уровень IgE-антител к кармуазину встречался чаще, чем на другие красители, однако иммунный ответ на него сопровождался наличием IgA-антител – у 11 детей из 18. Известно, что выработка системной толерантности способствует местная толерантность, в развитии которой важная роль принадлежит секреторному IgA, а у лиц с его дефицитом чаще наблюдаются аллергические заболевания [10, 11]. Возможно, что относительно большая индукция IgA-антител по сравнению с IgE-антителами у больных на данный краситель, поступающий через кишечник, делает его потенциально менее опасным аллергеном в сравнении с другими красителями.

Сенсibilизация гранулоцитов в РВМ к кармуазину выявлялась у 15 детей (22,1%) и имела высокую степень корреляции с IgE-антителами ($r=0,893$; $p<0,05$).

К понсо IgE-антитела были обнаружены у 16 (23,5%) детей, IgG-антитела встречались у 12 (17,9%), IgA-антитела выявлялись достоверно реже IgE-антител – у 7 (10,3%) детей (критерий Фишера $p=0,032$). Сенсibilизацию гранулоцитов к понсо имели 12 детей (17,6%). Определялась умеренная положительная корреляционная взаимосвязь сенсibilизации гранулоцитов с IgE-антителами ($r=0,696$; $p<0,05$), слабая – с IgG-антителами ($r=0,316$; $p<0,05$) и IgA-антителами ($r=0,219$; $p<0,05$).

Интересно отметить, что из 14 детей с наличием IgE-антител к тартразину у 9 были антитела к индигокармину и у 7 – к кармуазину. Имела место умеренная положительная корреляция между IgE-антителами к тартразину и индигокармину ($r=0,406$; $p<0,05$), между IgE-антителами к тартразину и кармуазину ($r=0,521$; $p<0,05$). У этих детей (возраст 5–12 лет), страдающих АД с раннего возраста, отмечались высыпания на коже, зуд при приеме ярко окрашенных напитков, конфет, печенья. У 5 из них при каждом тестировании с пищевыми аллергенами (яйцо, молоко, хек, курица, свинина, говядина, рис, пшеница) выявлялась сенсibilизация к молоку и яйцу, а у 4 – все пробы с пищевыми аллергенами были отрицательными, что указывает на необходимость тестирования пищевых красителей. Частое присутствие в крови IgE-антител сразу к нескольким пищевым красителям, возможно, объясняется использованием

Таблица

Спектр антител на пищевые красители у детей с АД и БА

Красители	Антитела, PBM	АД (n=20)	БА (n=36)	АД+БА (n=12)	Контрольная группа (n=20)
Тартразин	IgE-антитела	8*	4*	2	0
	IgG-антитела	6**	3*	1	1
	IgA-антитела	2	5	1	1
	PBM	9**	5**	2	1
Солнечный желтый	IgE-антитела	5*	2*	1	0
	IgG-антитела	3*	0*	1	0
	IgA-антитела	5**	0**	0	0
	PBM	6*	3*	1	0
Кармуазин	IgE-антитела	11**	4**	3	0
	IgG-антитела	4	5	0	0
	IgA-антитела	11**	5**	3	0
	PBM	10**	3**	2	2
Понсо	IgE-антитела	6	8	2	0
	IgG-антитела	5	4	3	0
	IgA-антитела	5*	2*	0	1
	PBM	4	6	2	0
Индигокармин	IgE-антитела	5	5	1	0
	IgG-антитела	3	4	3	1
	IgA-антитела	1	5	1	0
	PBM	6*	3*	1	0

Достоверные различия показателей между детьми с АД и детьми с БА: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$; при сравнении показателей с контрольной группой $p < 0,05$.

в промышленности их смеси и, кроме того, возможностью перекрестных реакций между азокрасителями из-за сходной химической структуры. Между IgG-антителами к исследуемым красителям также определялась положительная корреляционная взаимосвязь от слабой – между IgG-антителами к тартразину и кармуазину, к индигокармину и понсо ($r=0,150$; $r=0,185$ соответственно, $p < 0,05$), до умеренной – между IgG-антителами к тартразину и индигокармину, понсо и кармуазинном ($r=0,522$; $r=0,447$; $p < 0,05$). В то же время подобные взаимосвязи между IgA-антителами были менее характерны (IgA-антитела тартразин–индигокармин $r=0,259$; $p < 0,05$; IgA-антитела тартразин–понсо – $r=0,130$; $p < 0,05$).

По наличию антител к красителям группы детей с БА и АД различались (см. таблицу). Так, IgE- и IgG-антитела, а также сенсibilизация гранулоцитов к тартразину у детей с АД встречались достоверно чаще, чем у детей с БА. В то же время между ними не было различий по IgA-антителам к тартразину. Краситель солнечный желтый тоже достоверно чаще вызывал индукцию IgE-, IgG- и IgA-антител и сенсibilизацию гранулоцитов у детей с АД по сравнению с детьми, больными БА. Аналогично чаще у детей с АД, чем у детей с БА, находили IgE-, IgA-антитела и сенсibilизацию гранулоцитов к кармуазину. Однако к понсо и индигокармину таких различий в частоте встречаемости IgE- и IgG-антител у детей с АД и БА не было, хотя IgA-антитела чаще встречались у детей

с АД. У них чаще обнаруживали сенсibilизацию гранулоцитов к индигокармину. Подобных различий между детьми, страдающими одновременно БА и АД, и группами детей с БА и АД выявлено не было. Таким образом, для детей с АД более характерно наличие антител и сенсibilизации гранулоцитов к тартразину, солнечному желтому и кармуазину по сравнению с детьми с БА. Можно предположить, что эти красители чаще служат аллергенами при АД.

Представляло интерес выяснить преобладание типа иммунного ответа (IgE-, IgG-, IgA-антител, гранулоцитарной сенсibilизации) на пищевые красители у каждого ребенка. Было выявлено, что у большинства детей преобладал смешанный IgE-зависимый вариант с наличием клеточной сенсibilизации. У 10 детей к пищевым красителям выявлялись только IgA-антитела, у 5 – только IgG-антитела. Следует отметить, что эти дети входили в группу детей, у которых по данным анамнеза не отмечались какие-либо реакции на пищевые добавки. Поэтому наличие IgA- и IgG-антител, вероятно, указывает на иммунную толерантность к красителям.

Из 20 детей контрольной группы IgE-антитела к красителям не выявлялись. Низкий уровень IgG-антител к индигокармину обнаружен у одного ребенка. IgA-антитела к тартразину и понсо выявлены по одному случаю. Следовательно, наличие IgE-антител было характерно для детей с аллергическими заболеваниями ($p < 0,05$). PBM была

положительной у одного ребенка на тартразин и у 2 – на кармуазин, что достоверно реже, чем у больных с аллергией ($p < 0,05$). В то же время у одного ребенка контрольной группы обнаружены IgE-антитела (I класс) к аллергенам молока и у одного – IgG-антитела к аллергенам трески.

В настоящее время механизм действия пищевых добавок точно не установлен, предполагается развитие типичных немедленных и замедленных аллергических реакций, а также индукция псевдоаллергических реакций в связи с прямым действием препаратов на чувствительные клетки, выделяющие медиаторы [1, 3, 9].

Лейкоциты больных АД после инкубации с раствором тартразина выделяли сульфидолейкотриены, что могло служить триггерным механизмом заболевания [15]. Наличие IgE-антител к тартразину впервые продемонстрировано Moneret-Vautrin и соавт. [16], что указывало на развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (I тип реакций). Vesely B. и соавт. [17], проведя провокационные тесты и RAST у 164 пациентов к красителю эритрозину, установили, что реакции на него в действительности являются IgE-обусловленными.

Побочные реакции к пищевым добавкам у детей регистрировались преимущественно по данным изучения пероральных провокационных тестов с красителями и консервантами [3, 6]. Распространенность побочных реакций к пищевым добавкам у детей школьников по опросам родителей составляла в среднем 16–22%, в то же время по данным двойных слепых провокационных пероральных тестов с «чистыми» препаратами (красителями и др.) была значительно меньше – в среднем 1,1% [18]. По другим исследованиям, 63,8% пациентов с хронической крапивницей имели положительные провокационные пробы на пищевые добавки, к тартразину – 47%, к солнечному желтому – 64,2% [19, 20]. Данные, полученные в ходе этих исследований, существенно различаются, как различаются дозировка и длительность применения пищевых добавок для провокационного тестирования. Применение «чистых» красителей для провокационных тестов не является оптимальным, так как больной получает их в виде комплексов с белками пищи («гаптен-носитель») и, по-видимому, именно такой комплекс запускает

аллергическую реакцию. В нашем исследовании антитела выявляли к красителям, сорбированным на человеческом сывороточном альбумине [12], что позволяло выявить весь их спектр.

Таким образом, у детей с БА и АД довольно часто встречаются как IgE-, IgG- и IgA-антитела к пищевым красителям, так и сенсibilизация гранулоцитов. Частота выявления и изотипический спектр антител на разные красители различаются. Так, к понсо IgA-антитела встречались достоверно реже, чем IgE-антитела, а к кармуазину IgG-антитела встречались достоверно реже, чем IgE-антитела, в то время как IgA- и IgE-антитела к понсо встречались с примерно одинаковой частотой. Спектр антител (IgE-, IgG- и IgA-антитела) к остальным красителям достоверно не отличался. Возможно, особенности иммунного ответа – наличие IgE-антител и сенсibilизации лейкоцитов на красители – указывают на степень их аллергоопасности, тогда как IgG- и IgA-антитела скорее свидетельствуют о толерантности.

Выводы

1. К пищевым красителям (тартразину, индигокармину, понсо, кармуазину, солнечному желтому) в сыворотке крови у 31 из 68 (45,6%) детей больных БА и АД присутствуют IgE-антитела, у 25 (36,8%) – IgG-антитела, у 26 (38,2%) – IgA-антитела, что достоверно чаще, чем в контрольной группе.

2. Как правило, у детей имеет место полисенсibilизация к 2–3 и более пищевым красителям. Наличие IgE-антител к красителям часто сочетается с сенсibilизацией гранулоцитов больных. Между этими показателями имеется положительная корреляционная взаимосвязь от умеренной до высокой степени выраженности ко всем исследованным пищевым красителям.

3. Дети с АД по сравнению с детьми с БА достоверно чаще имели IgE-антитела и сенсibilизацию гранулоцитов к тартразину, солнечному желтому и кармуазину.

4. Выявление IgE-антител и сенсibilизации гранулоцитов к пищевым красителям не только указывает на их клиническую значимость в развитии АД и БА, но и на необходимость тщательного исключения этих добавок из пищи и лекарств, особенно у детей с отягощенным аллергоанамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская аллергология. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 687 с.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
3. Weber RW. Food additives and allergy. Ann. Allergy. 1993; 70 (3): 183–190.
4. Болотов В.М., Нечаев А.П., Сарафанова Л.А. Пищевые красители: классификация, свойства, анализ, применение. СПб.: ГИОРД, 2008: 240 с.
5. Cantani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Springer, 2008: 706–760.
6. Dipalma JR. Tartrazine sensitivity. Am. Fam. Physician. 1990; 42 (5): 1347–1350.
7. Гигиенические требования к качеству и безопасности пищевых добавок и их применению: Санитарные правила и нормы 13–10 РБ 2002. Минск: Минздрав РБ, 2003.
8. Булдаков А.С. Пищевые добавки. М.: ДеЛи-принт, 2003: 436 с.
9. Титова Н.Д. Пищевые добавки как алиментарные аллергены. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008; 2: 41–46.
10. Поит А. и др. Иммунология. М.: Мир, 2000: 450 с.

11. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2009: 34–67.
12. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Выявление IgE- и IgG-антител к пищевому красителю тартразину в сыворотке крови больных. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2006; 1: 36–41.
13. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2002; 1: 63–68.
14. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. М.: «Фармус Принт», 2002: 192 с.
15. Morm M, Vieth W, Ehlers I, et al. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. Clin. Exp. Allergy. 2001; 31 (2): 265–273.
16. Moneret-Vautrin DA, Demange G, Selve C, et al. Induction of reaginic hypersensitivity to tartrazine in the rabbit immunization by ingestion of the covalent conjugate tartrazine-human serum albumin. Ann. Immunol. (Paris). 1979; 130 (3): 419–430.
17. Vesely B, Bodmer R, Guerin B, Girard JP. Clinical manifestations to erythrosin; Study of the role of hypersensitivity mechanisms. Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 1985; 25 (Issue 1): 7–11.
18. Puglsang G, Madsen C, Saval P. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. Pediatric Allergy and Immunology. 1993; 4: 123–129.
19. Jimenez-Aranda GS, Flores-Sandoval G, Gomez-Vera J, Orea-Solano M. Prevalence of chronic urticaria following the ingestion of food additives in a third tier hospital. Rev. Alerg. Mex. 1996; 43 (6): 152–168.
20. Martino M, Peruzzi M, Galli L, et al. Food-additive intolerance and its correlation with atopy in children with recurrent or intermittent urticaria-angioedema. Pediatric Allergy and Immunology. 1992; 3 (Issue 1): 33–38.

