



УДК 577.112.7

## СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ О КАЗЕИНАХ МОЛОКА

© 2022 г. С. Ю. Петрова\*, #, С. В. Хлгтян\*, О. Ю. Емельянова\*,  
Л. А. Пищулина\*, В. М. Бержец\*

\*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия, 105064 Москва, Малый Казённый переулок, 5а

Поступила в редакцию 23.05.2021 г.

После доработки 06.08.2021 г.

Принята к публикации 17.08.2021 г.

Коровье молоко — один из наиболее частых триггеров пищевой аллергии у детей. Полагают, что главную роль в развитии клинических симптомов аллергических реакций у взрослых играют белки казеины, входящие в состав молока. К настоящему времени изучены основные физико-химические и иммунобиологические свойства казеинов и определена их первичная структура. Однако вопрос об особенностях структурной организации казеиновых мицелл коровьего молока до сих пор вызывает много научных споров. Расшифровка конформационной структуры казеинов, поиск новых IgE-связывающих эпитопов позволят выявить механизмы снижения аллергенной активности казеинов коровьего молока. Цель данного обзора — обобщить имеющиеся данные о структуре и свойствах казеиновых белков молока и определить их роль в формировании сенсибилизации к молочным продуктам. В обзоре описаны молекулярные характеристики, физико-химические свойства и иммунобиологические функции казеинов коровьего молока, а также изложены основные теоретические знания о структуре казеиновой мицеллы. Детально разобрана первичная структура различных типов казеинов:  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ - и  $\kappa$ -казеинов. Проведен сравнительный анализ содержания аминокислотных остатков в полипептидных цепях казеинов вышеуказанных типов. Выявлены участки гликозилирования, гидрофобные и гидрофильные области молекул. Проведена сравнительная характеристика основных казеинов женского грудного ( $\beta$ -казеин,  $\kappa$ -казеин) и коровьего молока. Затронуты актуальные вопросы аллергенной активности казеинов коровьего молока и их перекрестной реактивности с белками молока других видов млекопитающих. Дальнейшее изучение физико-химических и иммунобиологических свойств казеинов будет способствовать разработке различных стратегий снижения аллергических реакций, вызванных потреблением молока. Одни подходы будут направлены на изменение структуры аллергена методом технологической обработки молока, другие — на снижение чувствительности к аллергенам молока с помощью иммунотерапии.

*Ключевые слова:* коровье молоко, грудное женское молоко, казеиновая мицелла,  $\beta$ -казеин,  $\kappa$ -казеин,  $\alpha$ 1-казеин,  $\alpha$ 2-казеин

DOI: 10.31857/S0132342322020178

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	207
ХАРАКТЕРИСТИКА КАЗЕИНОВ.....	208
СТРОЕНИЕ КАЗЕИНОВОЙ МИЦЕЛЛЫ.....	210
КАЗЕИНЫ ЖЕНСКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА.....	212
АЛЛЕРГИЯ НА БЕЛКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА.....	212
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	214

# Автор для связи: (тел.: +7 (916) 463-32-97; эл. почта: laball21@yandex.ru).

## ВВЕДЕНИЕ

Питание ребенка первого года жизни оказывает огромное влияние на созревание его иммунной системы, обеспечивает гармоничное физическое и психическое развитие. Женское грудное молоко признано “золотым стандартом” питания детей грудного возраста [1, 2]. При невозможности грудного вскармливания используют искусственные заменители материнского молока [2]. Основа большинства молочных смесей — коровье молоко. Начиная с первого года и в течение всей жизни, коровье молоко и производимые из него продукты составляют весомую часть пищевого рациона человека [3]. Аллергия на коровье молоко — это наиболее распространенная форма пищевой аллергии в раннем возрасте [4].

Сообщается, что в настоящее время 0.6–3.0% детей в возрасте до 6 лет, 0.3% детей старшего возраста и подростков и менее 0.5% взрослых страдают аллергией на коровье молоко. Интересно, что большинство детей с аллергией на молоко справляются, “перерастают” ее и в дальнейшем могут без вреда для здоровья потреблять молоко и молочные продукты. Однако у 15% детей аллергия на молоко сохраняется и во взрослой жизни [5].

В женском грудном молоке содержание белка составляет ~9 г/л, в то время как в коровьем – 32 г/л [2, 6]. В коровьем молоке преобладает казеиновая фракция, она составляет 76–86%, а на фракцию сывороточных белков приходится 14–24% от общего содержания белков в молоке. Иное соотношение казеиновых и сывороточных белков выявлено в женском грудном молоке, оно составляет 40 и 60% соответственно [6, 7]. Кроме того, имеются различия в соотношениях и содержании подклассов белков в составе коровьего и женского грудного молока [2]. Фракция  $\alpha$ S1 семейства  $\alpha$ -казеинов составляет самую большую долю в коровьем молоке. В отличие от коровьего, в женском грудном молоке преобладают  $\beta$ -казеины [6, 7]. Полагают, что пять IgE-связывающих эпитопов казеинов: два у  $\alpha$ S1-казеина, один у  $\alpha$ S2-казеина и два у  $\kappa$ -казеина – играют важную роль в формировании персистирующей аллергии, в связи с чем их считают основными аллергенами коровьего молока у взрослых [7].

Цель данного обзора заключается в обобщении имеющихся данных о структуре и свойствах казеиновых белков молока и определении их роли в формировании сенсibilизации к молочным продуктам.

### ХАРАКТЕРИСТИКА КАЗЕИНОВ

Казеины (от лат. *caseus* – сыр) – основная белковая фракция молока, они составляют ~80% от содержания всех белков молока. В созданную в последние годы информационную базу аллергенов включены аллергены коровьего молока. В официальном списке Всемирной организации здравоохранения и Подкомитета по номенклатуре аллергенов Союза иммунологических обществ аллергены коровьего молока обозначаются латинским названием источника аллергена – *bos domesticus* (корова домашняя) [8, 9]. Согласно официальному списку аллергенов, казеины классифицируются под общим обозначением Bos d 8 [9]. Однако, несмотря на это общее название, отдельные компоненты казеинов получили различные идентифицирующие названия. Наиболее важными являются  $\alpha$ S1- (Bos d 9),  $\alpha$ S2- (Bos d 10),  $\beta$ - (Bos d 11) и  $\kappa$ - (Bos d 12) казеины [8], составляющие 40, 12.5, 35 и 12.5% фракции казеина в мо-

локе соответственно. Казеины кодируются различными генами, расположенными в одной хромосоме [5]. Аллельный полиморфизм генов, кодирующих казеины молока, обуславливает их разнообразие [7]. Варианты полиморфизма представлены точечной заменой аминокислот, делецией пептидных фрагментов различного размера или посттрансляционными модификациями, такими как гликозилирование, фосфорилирование или частичный гидролиз, которые могут влиять на их свойства и аллергенный потенциал [10–12].

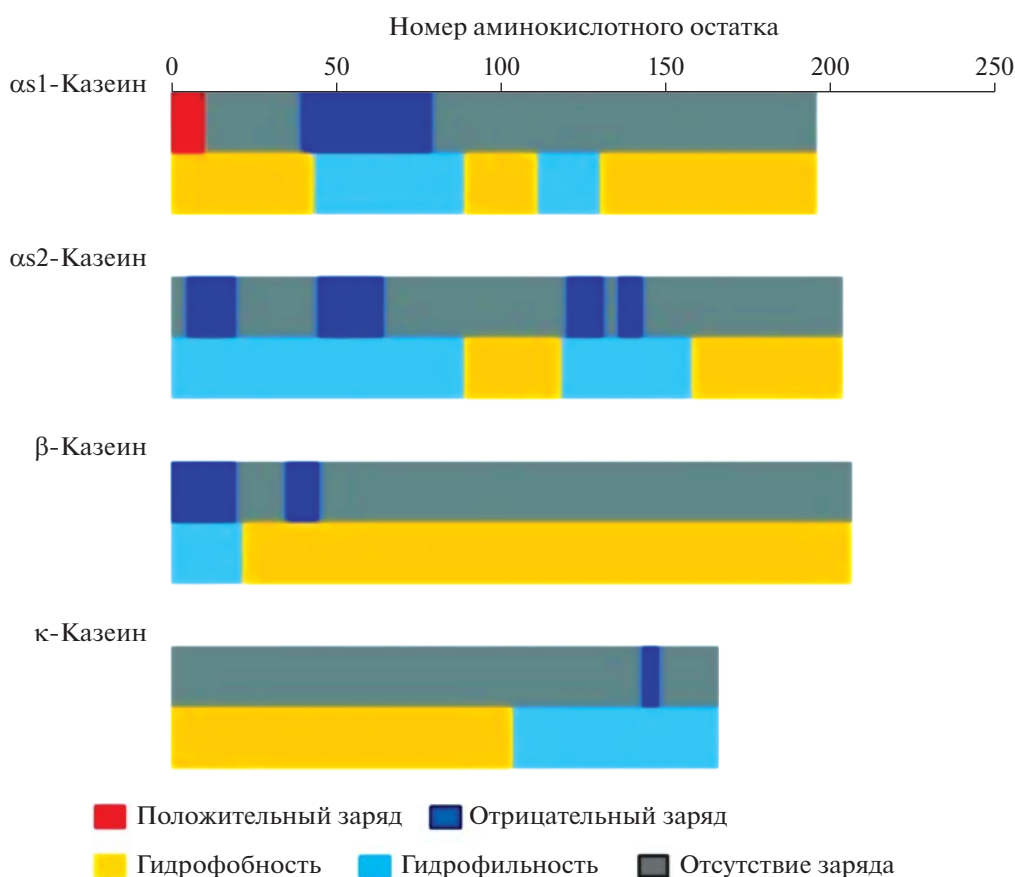
Казеины – фосфопротеины [7], они содержат 1–11 остатков фосфорной кислоты (органический фосфор), которые образуют сложноэфирную связь, главным образом, с гидроксигруппой серина. Содержание остатков серинфосфата в полипептидных цепях белка определяет его чувствительность к ионам кальция [6, 12–14]. По своей функции  $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2- и  $\beta$ -казеины – кальций-связывающие белки,  $\kappa$ -казеин – стабилизирующий белок [5].

Изучены физико-химические свойства и расшифрована первичная структура всех фракций казеина [11, 15]. Показано, что все казеины имеют молекулярную массу 19.0–25.2 кДа, изоэлектрическая точка (pI) 4.7. Первичная структура  $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2-,  $\beta$ - и  $\kappa$ -казеинов не имеет высокой гомологии [6, 15, 16]. Полипептидная цепь содержит большое количество пролина (17 Pro в  $\alpha$ S1; 10 Pro в  $\alpha$ S2; 35 Pro в  $\beta$ -казеине и 20 Pro в  $\kappa$ -казеине) [12]. Вторичные структуры, такие как  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -листы, встречаются нечасто, что делает казеины гибкими, развернутыми или случайными спиральными пептидами, способными создавать межмолекулярные взаимодействия, например, электростатические, водородные и гидрофобные. Третичная структура – рыхлая невыраженная глобула [7, 12, 17, 18]. Четвертичная структура казеина называется мицеллой [7, 16, 17]. Она характеризуется центральным гидрофобным ядром (чувствительные к кальцию  $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2- и  $\beta$ -казеины) и периферическим гидрофильным слоем ( $\kappa$ -казеин) [11, 17].

В молоке казеины имеют выраженные кислотные свойства. Свободные карбоксильные группы аминокислот и гидроксильные группы фосфорной кислоты легко взаимодействуют не только с ионами кальция, но и другими солями щелочных и щелочноземельных металлов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), образуя казеинаты [14].

$\alpha$ -Казеин – самая крупная фракция коровьего молока, включает в себя фосфопротеины, способные осаждаться при низких концентрациях кальция [12, 14, 19].

$\alpha$ S1-Казеин (Bos d 9) – основная фракция казеина с молекулярной массой 23.6 кДа, содержа-



**Рис. 1.** Принципиальная схема линейного распределения заряженных гидрофильных и гидрофобных областей при рН 6.6 в наиболее распространенных генетических типах казеинов коровьего молока (по данным Konrad T., 2017 [19]).

щая 199 а.о., из которых 8.4% представлены пролином [15]. Фрагмент белка, содержащий отрицательный заряд, расположен между 41 и 80 а.о. и содержит восемь кислых фосфосеринов. Три гидрофобные области молекулы располагаются между 1–40, 90–110 и 130–199 а.о. [16, 19] (рис. 1).

α1-Казеин встречается в четырех модификациях (А, В, С и D), из которых наиболее распространена модификация В. Молекула представляет собой неорганизованную структуру, описываемую как “случайный клубок”, в которой имеется небольшое количество α-спиралей и β-листов, главным образом, вокруг поворотов [12, 16].

В недавних исследованиях показано, что α1-казеины обладают свойством молекулярного шаперона. Они участвуют в сохранении и восстановлении правильной конформации некоторых внутриклеточных макромолекул в стрессовых условиях. α1-Казеины могут стабилизировать белковые молекулы молока, в частности β-казеин и сывороточные белки, такие как β-лактоглобулин и бычий сывороточный альбумин, предотвращая их денатурацию и выпадение в осадок [12].

α2-Казеины (Bos d 10) имеют молекулярную массу 25.2–25.4 кДа и содержат 207 а.о. Этот белок самый гидрофильный и имеет 10–13 остатков серинфосфата [15, 19]. Гидрофобные области расположены в диапазоне 90–120 и 160–207 а.о. [19] (рис. 1). Вторичная структура имеет мало α-спиралей и β-листов [12].

β-Казеин (Bos d 11) имеет молекулярную массу 24 кДа и содержит 209 а.о. Он представляет неорганизованный “случайный клубок”, в нем присутствуют структуры β-листа и β-поворотов [12, 19]. β-Казеин – наиболее гидрофобный из всех казеинов [19, 20]. Он встречается в пяти генетических вариантах: А (А1, А2 и А3), В, С, D и Е [11, 12, 21]. Бычий β-казеин обычно присутствует в виде одной формы с пятью фосфатами на остатках серина: Ser15, Ser17, Ser18, Ser19 и Ser35. Из них первые четыре образуют центр фосфорилирования [14, 20]. Только два генетических варианта данного белка (С и D), по-видимому, имеют измененные профили фосфорилирования [20]. β-Казеин имеет отрицательно заряженную гидрофильную N-концевую область (1–40 а.о.). Гидрофобные свойства белка возрастают от N- к C-концу с 136



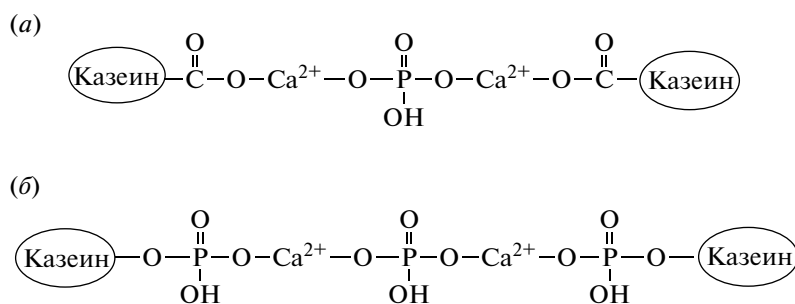


Рис. 3. Казеинат-кальций-фосфатный комплекс (по данным Рогожина В.В., 2014 [32]): (а) – связывание карбоксильных групп, (б) – связывание серинфосфатных групп.

важную биологическую роль. Фосфат кальция связывается с казеиновыми молекулами, чтобы предотвратить образование амилоидных фибрилл в ткани молочных желез. Это позволяет женщине кормить новорожденного без негативных последствий [19].

В классической теории мицелла состоит из субмицелл [7, 31]. Электронно-микроскопические методы исследования доказывают субмицеллярное строение мицелл казеина [16, 27]. Показано, что тело мицеллы состоит из дискретных блоков и имеет не совсем сферическую форму. Образование мицелл протекает поэтапно в аппарате Гольджи [31, 32]. В зависимости от типа казеина образовавшаяся полипептидная цепочка подвергается гликозилированию (т.е. осуществляется присоединение углеводов к поверхности белковой глобулы) или/и фосфорилированию [26, 31, 32].

Диаметр субмицелл составляет 12–15 нм. Белки казеина в субмицеллах ориентированы гидрофобной частью в центр мицеллы, а гидрофильной – наружу. Связи между молекулами в субмицеллах – водородные, гидрофобные и электростатические [6, 17]. Молекулы казеинов, содержащие значительное количество фосфатных эфиров, несут большой отрицательный заряд. По мере насыщения субмицелл ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатов, субмицеллы начинают сливаться, образуя мицеллы [31, 32]. Субмицеллы соединяются коллоидным фосфатом кальция, последний имеет свободную связь и может образовывать кальциевый мостик между карбоксильными и серин-фосфатными группами молекул казеина [11, 32]. При присоединении кальция к гидроксильной группе остатка фосфорной кислоты образуется казеинат-кальций-фосфатный комплекс [14, 31, 32] (рис. 3).

Таким образом, мицеллы казеина представляют собой упорядоченные белковые структуры, в образовании которых принимают участие ионы кальция и остатки фосфорной кислоты. При соединении кальция с остатками фосфорной кис-

лоты формируются кальций-фосфатные мостики, связывающие между собой молекулы казеина. В образовавшийся таким образом казеин-кальций-фосфатный комплекс могут входить и некоторые другие полярные соединения (лимонная и уксусная кислоты, витамины и др.) и ионы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  и др.) [27, 32].

κ-Казеин находится преимущественно на внешней стороне мицелл, что подтверждается электронной микроскопией [31]. Гидрофильная, обладающая электроотрицательным зарядом С-концевая часть большинства молекул κ-казеина торчит из мицеллы в виде гибких “волосков” [12, 22, 27]. Гидродинамическая толщина волосистого слоя составляет ~7 нм [16]. Мицеллы образуются при наличии стабилизирующего фактора (κ-казеина) и представляют собой коллоидную суспензию [33].

Образование казеиновых мицелл объясняет нанокластерная теория. Согласно данной теории, мицелла представляет собой гомогенную матрицу казеинов [11]. На однородность распределения массы внутри мицеллы казеина указывают исследования с помощью нейтронного и рентгеновского рассеяния света [12, 34]. Внутри гомогенной матрицы казеинов располагаются коллоидные нанокластеры фосфата кальция [12, 17, 31], диспергированные на очень мелкие (~2 нм) “вишневые косточки”, расстояние между которыми в среднем составляет 18.6 нм. К поверхности нанокластеров прикреплены центры фосфорилирования (3–5 соседних фосфорилированных остатков) казеинов. Данные центры сшивают белки, что приводит к образованию сетевой структуры мицеллы или матрицы [34]. Мицелла стабилизируется κ-казеином [17, 31, 34]. Известно, что отношение κ-казеина к другим компонентам казеина выше в маленьких мицеллах и ниже в больших мицеллах [35]. Агрегация мицелл предотвращается электростатическим и стерическим отталкиванием за счет κ-казеинового слоя [34].

Таким образом, несмотря на то, что третичная структура одиночной молекулы казеина представляет собой неорганизованный клубок, несколько белковых молекул казеина при ионном и гибком межмолекулярном взаимодействии образуют жесткую структуру — мицеллу, равновесие которой поддерживается благодаря наружному к-казеиновому слою, который препятствует дальнейшему росту мицеллы, реакции с ионами кальция и, соответственно, выпадению в осадок.

Функциональные особенности казеинов зависят напрямую от их структурной видоспецифичности и количественных соотношений в молоке. Главная физиологическая функция мицеллы казеина состоит в поставке белков, фосфатов и кальция новорожденным [16]. Кроме того, во время переваривания  $\beta$ -казеина и быка, и человека происходит образование  $\beta$ -казоморфинов, которые могут выступать лигандами к опиоидным рецепторам. В экспериментах на животных показано, что пероральное применение  $\beta$ -казоморфинов влияет на моторику пищеварительного тракта и проявляет анальгетический эффект [5, 21, 23, 36].

#### КАЗЕИНЫ ЖЕНСКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА

к-Казеин человека по своей структуре сходен с к-казеином быка и, подобно последнему, располагается на поверхности мицеллы и способствует ее стабилизации [36].

к-Казеин женского грудного молока представляет собой полипептидную цепь, состоящую из 158 а.о. Гидрофобный участок 1–93 а.о. содержит один цистеин (Cys4), что обуславливает образование димера — пара-к-казеина. Наличие в к-казеине быка двух остатков цистеина свидетельствует о его способности образовывать полимеры [35, 37, 38]. В к-казеине человека углеводный компонент составляет ~55% молекулы, а в к-казеине быка — только 5% [35, 36, 39]. Гидрофильный фрагмент 94–158 а.о. к-казеина человека представляет собой гликомакропептид, обладающий сильной антипатогенной и бифидогенной активностью [36, 40, 41]. Кроме того, показано, что к-казеины способны ингибировать адгезию *Helicobacter pylori* к клеткам слизистой оболочки желудка [36, 41].

Функциональные и структурные особенности разных типов казеинов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -, к-), их соотношения определяют основные отличия мицеллы женского грудного молока от коровьего [25]. Как и в коровьем молоке, казеины женского молока образуют с коллоидным фосфатом кальция устойчивый казеинат-кальций-фосфатный комплекс. В основе образования мицеллы лежат агрегационные свойства  $\beta$ -казеина [35]. Средний размер мицелл в коровьем молоке составляет 150–180 нм, в

женском — 60–80 нм [24, 30, 41, 42]. Проводимые исследования доказали, что  $\beta$ -казеины женского молока, имеющие меньше сайтов фосфорилирования [43], в большинстве случаев образуют полимеры меньшего размера. При увеличении групп фосфорилирования  $\beta$ -казеины агрегируют. Показано, что крупные мицеллы содержат наименьшее количество углеводов (~25%) в к-казеине. Таким образом, уровень гликозилирования к-казеина связан с размером мицелл [25, 35].

В женском грудном молоке также содержится множество специфических минорных белков, ассоциированных с мицеллой казеина. Методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в мицелле казеина идентифицированы 82 белка, 18 из которых не присутствуют в их сывороточной фракции; 32 белка, специфически связанные с мицеллой казеина, ранее не были идентифицированы в женском грудном молоке или молозиве [44].

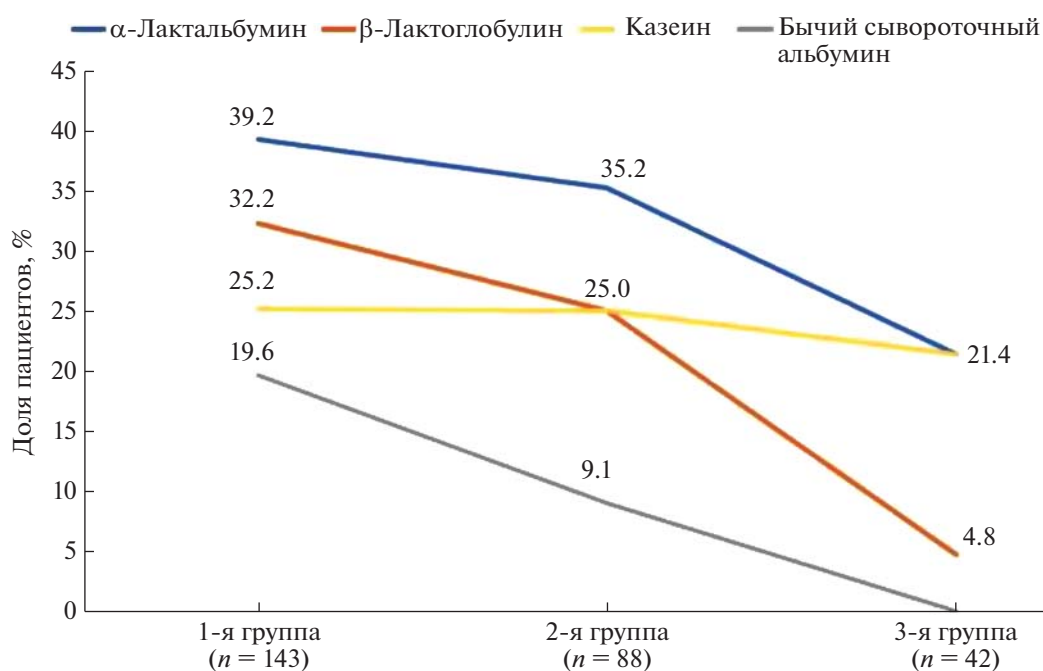
Полученные данные позволяют по-новому взглянуть на протеомный профиль мицеллы казеина грудного молока и его физиологическое значение.

#### АЛЛЕРГИЯ НА БЕЛКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

В связи с тем, что казеины имеют гибкую некомпактную структуру, их относят к слабым аллергенам [5]. Кроме того, они эффективно расщепляются в пищеварительном тракте. Некоторые пептидные фрагменты казеинов, присутствующие в молоке и образующиеся в результате протеолиза, представляют собой консервативные участки молекулы казеина. Именно они обуславливают аллергенность нативных белков [6]. Отсутствие четкой третичной структуры казеинов предполагает наличие преимущественно линейных эпитопов [11]. На современном этапе выявлено 33 IgE-связывающих эпитопов у казеинов: шесть у  $\alpha$ s1-казеина, десять у  $\alpha$ s2-казеина, девять у  $\beta$ -казеина и восемь у к-казеина [5].

Из восьми основных IgE-связывающих эпитопов, обнаруженных в к-казеине, три распознаются в 93% образцах сывороток крови пациентов с аллергией на коровье молоко, а именно IgE-связывающие области между 9–26, 21–44 и 47–68 а.о. Таким образом, область между остатками в позициях 9–68 (на N-конце) может играть важную роль в аллергенности этого белка [5].

Белки казеина, присутствующие в молоке различных видов жвачных животных, обладают высокой гомологией (>80–90%) и имеют сходные структурные, функциональные и биологические свойства [7, 11]. Например, последовательности



**Рис. 4.** Сенсibilизация к белкам коровьего молока в возрастных группах детей ( $n = 273$ ): 1-я группа (от 5 месяцев до 3 лет), 2-я группа (3–6 лет), 3-я группа (6–16 лет). По оси ординат представлена процентная доля пациентов с сенсibilизацией к белку коровьего молока от общего числа пациентов с IgE-опосредованной аллергией.

$\alpha$ s1-,  $\alpha$ s2- и  $\beta$ -казеинов коровы, козы и овцы имеют 87–98% гомологии [5].

Консервативные области казеинов, ответственные за IgE-перекрестную реактивность, включают участки с сериновыми остатками, по которым происходит фосфорилирование [10]. IgE-связывающие эпитопы  $\alpha$ -казеинов недоступны, т.к. локализованы в гидрофобной области молекулы. Поэтому антигенные свойства  $\alpha$ -казеинов проявляются только у расщепленных или денатурированных молекул. У детей с аллергией на коровье молоко выявлена сенсibilизация (93–98%) к казеину овцы и козы [5–7].

$\beta$ -Казеины человека и крупного рогатого скота имеют ~50%-ную гомологию [5, 11, 45]. Bernard et al. показали перекрестную IgE-реактивность  $\beta$ -казеина грудного и коровьего молока [7, 45]. В исследовании Nan et al. продемонстрировано существование двух потенциальных перекрестно-реактивных IgE-связывающих эпитопов к-казеинов человека и быка [46]. Данные факты позволяют предположить возможность формирования перекрестных видов пищевой аллергии даже к такому идеальному источнику питания, как женское молоко, особенно при использовании смешанного вида вскармливания или после начала введения прикорма.

В НИИВС им. И.И. Мечникова было проведено исследование 273 сывороток детей с IgE-опосредованными аллергическими реакциями на

средованными аллергическими реакциями на пищевые и респираторные аллергены. Диагностическая панель включала 20 основных респираторных и пищевых аллергенов, в том числе белки коровьего молока:  $\alpha$ -лактальбумин,  $\beta$ -лактоглобулин, казеин и бычий сывороточный альбумин. Сенсibilизация к белкам коровьего молока обнаружена в сыворотках 156 обследуемых детей (57.1%) [3].

Для выявления особенностей сенсibilизации к коровьему молоку дети ( $n = 273$ ) были распределены по возрастным группам: 1-я группа (от 5 месяцев до 3 лет,  $n = 143$ ), 2-я группа (3–6 лет,  $n = 88$ ), 3-я группа (6–16 лет,  $n = 42$ ). Обнаружено, что в отличие от большинства сывороточных фракций молока ( $\beta$ -лактоглобулина и бычьего сывороточного альбумина), сенсibilизация к которым существенно и достоверно уменьшается с возрастом, частота сенсibilизации к казеинам достоверно не изменяется в исследуемых возрастных группах пациентов (рис. 4) [3].

Для изучения особенностей сенсibilизации к белкам молока у детей исследовали сыворотки крови 156 детей (от 5 месяцев до 16 лет), у которых была обнаружена сенсibilизация к коровьему молоку. Необходимо отметить, что большинство обследованных пациентов имели полисенсibilизацию (множественную аллергию к двум и более белкам молока). Более чем у половины обследованных детей была выявлена сенсibilизация к

сывороточным белкам молока – 89 детей (57%). Одна треть пациентов проявляла повышенную чувствительность как к сывороточным, так и к казеиновым фракциям белков (53 ребенка, 34%), и лишь 14 детей (9%) – только к казеинам.

Сравнительный анализ частоты встречаемости сенсибилизации к протеиновым фракциям молока ( $n = 156$ ) показал, что основная часть детей имела специфические IgE к сывороточным белкам:  $\alpha$ -лактальбумину – 96 детей (62%) и  $\beta$ -лактоглобулину – 70 детей (45%). Количество сывороток со специфическими IgE к  $\alpha$ -лактальбумину статистически значимо превышало количество сывороток со специфическими IgE к  $\beta$ -лактоглобулину. Сенсибилизация к казеину была обнаружена у 67 пациентов (43%) и встречалась достоверно чаще, чем к БСА – у 33 пациентов (21%),  $p < 0.05$ . Достоверной разницы в частоте выявления аллергочувствительности между  $\beta$ -лактоглобулином и казеином выявлено не было ( $p > 0.05$ ) [3].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует лечения аллергии на молоко. Как только диагноз поставлен, профилактика аллергической реакции зависит в основном от элиминационных мероприятий. Тем не менее полное избегание потребления молока может вызвать снижение нутритивного статуса и повлиять на рост младенцев и детей. Преодолеть эту проблему можно с помощью оптимизации новых стратегий переработки молока с целью разрушения или модификации структуры аллергенных протеинов и, следовательно, снижения или устранения их аллергенности, а также разработки методов аллерген-специфической иммунотерапии данными аллергенами. Обнадёживает, что в пероральной иммунотерапии белками коровьего молока достигнуты определенные успехи [47, 48].

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Государственный источник финансирования плановой темы НИР “Разработка нативных и молекулярных форм аллергенов, предназначенных для диагностики и лечения аллергических заболеваний в педиатрической практике”.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов исследований.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nguyen T., Mathisen R., Tran H.* // *BMJ*. 2020. V. 371. P. 1–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4243>
2. *Лукоянова О.Л.* // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. Т. 11. С. 111–115.
3. *Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Пищулина Л.А., Васильева А.В.* // *Рос. аллергологич. журнал*. 2019. Т. 16. С. 38–44.
4. *Альбанова В.И., Пампура А.Н.* // *Атопический дерматит*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 94–95. <https://doi.org/10.33029/9704-5640-8-АТП-2020-1-144>
5. *Villa C., Costa J., Oliveira M., Mafra I.* // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2018. V. 17. P. 137–164. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12318>
6. *Hernell O.* // *Nestlé Nutrition Institute Workshop, Pediatric Program*. 2011. V. 67. P. 17–28. <https://doi.org/10.1159/000325572>
7. *Головач Т.Н., Курченко В.П.* // *Труды БГУ*. 2010. Т. 5. С. 1–55.
8. Allergen 2021. (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Sub-Committee. <http://www.allergen.org/>
9. Allergome 2021. Allergome – a database of allergenic molecules. <http://www.allergome.org/>
10. *Pilolli R., Nitride Ch., Gillard N., Huet A., Van Poucke Ch., Loose M., Tranquet O., Larre C., Adel-Patient K., Bernard H., Mills E.N., Monaci L.* // *Food Res. Int.* 2019. V. 128. P. 108747. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108747>
11. *Wal J.* // *Allergy*. 2001. V. 56. P. 35–38. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00911.x>
12. *Treweek T.* // *Milk Protein* / Ed. Hurley W. IntechOpen, 2012. P. 85–118. <https://doi.org/10.5772/48348>
13. *Богатова О.В., Догарева Н.Г.* // *Химия и физика молока. Учебное пособие*. Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. С. 1–137.
14. *Савелькина Н.А.* // *Биохимия и микробиология молока и молочных продуктов. Учебное пособие*. Брянск: Мичуринский филиал ФГБОУ ВО “Брянский государственный аграрный университет”, 2015. С. 1–129.
15. *Maity S., Bhat A.H., Giri K., Ambatipudi K.* // *J. Proteomics*. 2020. V. 215. P. 103648. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103648>
16. *Huppertz T., Fox P.F., Kelly A.L.* // *Proteins in Food Processing* (2nd ed.) / Ed. Yada R.Yu. Cambridge: Woodhead Publishing, 2018. P. 49–92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100722-8.00004-8>



17. *Horne D.S.* // *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* 2006. V. 11. P. 148–153.  
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.11.004>
18. *Kalyankar D., Khedkar C.D., Patil A.M., Deosarkar S.S.* // *Encyclopedia of Food and Health* / Eds. Caballero B., Finglas P., Toldrá F. Oxford: Academic Press, 2016. P. 741–747.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00463-3>
19. *Konrad T., Boratyński J.* // *Top. Curr. Chem.* 2017. V. 375. P. 71.  
<https://doi.org/10.1007/s41061-017-0158-z>
20. *Thompson A.* // *Milk Proteins. From Expression to Food* / Eds. Boland M., Singh H. London: Academic Press, 2014. P. 1–552.
21. *Ковалюк Н.В., Якушева Л.И., Шахназарова Ю.Ю., Кесем А.А.* // Сб. науч. трудов СКНИИЖ. 2019. Т. 8. С. 4–8.  
<https://doi.org/10.34617/4a9q-wn62>
22. *Regan J.O., Ennis M.P., Mulvihill D.M.* // *Handbook of Hydrocolloids* (2nd ed.) / Eds. Phillips G., Williams P. Cambridge: Woodhead Publishing, 2009. P. 298–343.  
<https://doi.org/10.1533/9781845695873.298>
23. *Portnaya I., Ben-Shoshan E., Cogan U., Khalfin R., Fass D., Ramon O., Danino D.* // *J. Agric. Food Chem.* 2008. V. 56. P. 2192–2198.  
<https://doi.org/10.1021/jf072630r>
24. *Cho Y., Jones O.G.* // *Adv. Food Nutr. Res.* 2019. V. 88. P. 47–84.  
<https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.01.002>
25. *Sood S.M., Erickson G., Slattery C.W.* // *J. Dairy Sci.* 2003. V. 86. P. 2269–2275.  
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73818-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73818-1)
26. *Шляпникова С.В., Батырова Э.Р.* // *Биомика.* 2017. Т. 9. С. 33–41.
27. *Dumpler J.* // *On the Heat Stability of Concentrated Milk Systems.* Heidelberg: Springer Spektrum, 2017. P. 143–179.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-658-19696-7>
28. *Farrell H.M., Malin E.L., Brown E.M., Qi P.X.* // *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2006. V. 11. P. 135–147.  
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.11.005>
29. *Livney Y.D.* // *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2010. V. 15. P. 73–83.  
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2009.11.002>
30. *Mirdha L., Chakraborty H.* // *Int. J. Biol. Macromolecules.* 2019. V. 131. P. 89–96.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.040>
31. *Rocha-Mendoza D., Jiménez-Flores R.* // In: *Encyclopedia of Dairy Sciences* (3rd ed.). Academic Press, 2022. P. 870–880.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00277-4>
32. *Рогожин В.В.* // *Биохимия сельскохозяйственной продукции.* Санкт-Петербург: ГИОРД, 2014. С. 393–446.
33. *Eskin N.A., Shahidi F.* // *Biochemistry of Foods* (3rd ed.). London: Academic Press, 2013. P. 319–323.
34. *de Kruif C.G., Huppertz T., Urban V.S., Petukhov A.V.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2012. V. 171–172. P. 36–52.  
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2012.01.002>
35. *Sood S.M., Erickson G., Slattery C.W.* // *J. Dairy Sci.* 2002. V. 85. P. 472–477.  
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74097-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74097-6)
36. *Demmelair H., Prell C., Timby N., Lönnerdal B.* // *Nutrients.* 2017. V. 9. P. 817.  
<https://doi.org/10.3390/nu9080817>
37. *Wakerley J.B.* // *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (3rd ed.) / Ed. Neill J.D. London: Academic Press, 2006. P. 3129–3191.
38. *Zhu J., Dingess K.A.* // *Nutrients.* 2019. V. 11. P. 1834.  
<https://doi.org/10.3390/nu11081834>
39. *Kim Y.J., Park S., Oh Y.K., Kang W., Kim H.S., Lee E.Y.* // *Protein Expression and Purification.* 2005. V. 41. P. 441–446.  
<https://doi.org/10.1016/j.pep.2005.02.021>
40. *Jauregui-Rincón J., Salinas E., Vela N., Jiménez M.* // In: *Whey – Biological Properties and Alternative Uses* / Ed. Gigli I. IntechOpen, 2018.  
<https://doi.org/10.5772/intechopen.82144>
41. *Vasques da Costa A., Purcell Goes C., Gama P.* // *Physiol. Rep.* 2021. V. 9. P. e14744.  
<https://doi.org/10.14814/phy2.14744>
42. *Dewettinck K., Herman L.* // *Food Control.* 2014. V. 42. P. 188–201.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.01.045>
43. *Sood S.M., Slattery C.W.* // *J. Dairy Sci.* 2001. V. 84. P. 2163–2169.  
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74662-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74662-0)
44. *Wang X., Zhao X., Huang D., Pan X., Qi Y., Yang Y., Zhao H., Cheng G.* // *Sci. Rep.* 2017. V. 27. P. 43020.  
<https://doi.org/10.1038/srep43020>
45. *Costa J., Villa C., Verhoeckx K., Cirkovic T., Schrama D., Roncada P., Rodrigues P., Piras C., Martín-Pedraza L., Monaci L., Molina E., Mazzucchelli G., Mafra I., Lupi R., Lozano-Ojalvo D., Larre C., Klüber J., Gelencser E., Bueno-Díaz C., Holzhauser T.* // *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2021.  
<https://doi.org/10.1007/s12016-020-08826-1>
46. *Han N., Järvinen K., Cocco R., Busse P., Sampson H., Beyer K.* // *Allergy.* 2008. V. 63. P. 198–204.  
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01539.x>
47. *Ebrahimi M., Gharagozlou M., Mohebbi A., Hafezi N., Azizi G., Movahedi M.* // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2017. V. 16. P. 183–192.
48. *Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T.* // *Allergol. Int.* 2017. V. 66. P. 248–264.  
<https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.02.0>

## Current Data about Milk Caseins

S. Yu. Petrova<sup>\*,#</sup>, S. V. Khlgtian<sup>\*</sup>, O. Yu. Emelyanova<sup>\*</sup>, L. A. Pishulina<sup>\*</sup>, and V. M. Berzhets<sup>\*</sup>

<sup>#</sup>Phone: +7 (916) 463-32-97; e-mail: laball@yandex.ru

<sup>\*</sup>*Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Maly Kazennyi pereulok 5a, Moscow, 105064 Russia*

Cow's milk is one of the most common triggers of food allergies in children. It is believed that the main role in the development of clinical symptoms of allergic reactions in adults is played by casein proteins, which are part of milk. To date, the main physicochemical and immunobiological properties of caseins have been studied and their primary structure has been determined. However, the question of the structural organization of the casein micelles of cow's milk still causes a lot of scientific controversy. Deciphering the conformational structure of caseins, the search for new IgE-binding epitopes allows us to identify mechanisms for reducing the allergenic activity of cow's milk caseins. The objective of this review is to summarize the available data on the structure and properties of milk casein proteins and to determine their role in the formation of sensitization to dairy products. This review describes the molecular characteristics, physicochemical properties and immunobiological functions of cow's milk caseins, as well as the basic theoretical knowledge about the structure of the casein micelle. The primary structure of different types of caseins ( $\alpha$ s1-,  $\alpha$ s2-,  $\beta$ -, and  $\kappa$ -caseins) is analyzed in detail. A comparative analysis of the content of amino acid residues in the polypeptide chains of caseins of the above types was carried out. Glycosylation sites, hydrophobic and hydrophilic regions of the molecules were identified. The comparative characteristics of the main caseins of female breast milk ( $\beta$ -casein,  $\kappa$ -casein) and cow's milk were carried out. The paper deals with topical issues of allergenic activity of cow's milk caseins and their cross-reactivity with milk proteins of other mammalian species. Further study of the physicochemical and immunobiological properties of caseins will contribute to the development of various strategies to reduce allergic reactions caused by milk consumption. Some approaches will be aimed at changing the structure of the allergen by the method of technological processing of milk, while others will be aimed at reducing the sensitivity to milk allergens using immunotherapy.

*Keywords: cow's milk, breast milk, casein micelle,  $\beta$ -casein,  $\kappa$ -casein,  $\alpha$ s1-casein,  $\alpha$ s2-casein*