



УДК 547.022;616-097

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАНАЛЛЕРГЕНЫ В РАЗВИТИИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ

© 2025 г. С. Ю. Петрова^{*,#}, С. В. Хлгатын^{*}, В. М. Бержец^{*}, Л. Н. Нестеренко^{*},
Г. И. Алаторцева^{*}, П. В. Самойликов^{*}

** ФГБНУ “Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова”,
Министерство науки и высшего образования Российской Федерации,
Россия, 105064 Москва, пер. Малый Казённый, 5а*

Поступила в редакцию 15.03.2025 г.

После доработки 21.03.2025 г.

Принята к публикации 22.03.2025 г.

Среди родственных белков растительного или животного происхождения, широко распространенных в природе, существуют семейства, способные вызывать в организме перекрестные IgE-опосредованные реакции. Такие семейства белков называют паналлергенами. Каждое семейство паналлергенов обладает своими физико-химическими и иммунобиологическими особенностями, что оказывает влияние на их аллергенные свойства. В настоящем обзоре описаны основные семейства паналлергенов, их структура, свойства, функции и возможные последствия сенсibilизации пациентов, а также современные методы молекулярной аллергодиагностики. В обзоре представлена сводная таблица по белковым семействам паналлергенов. Выбор способа лечения пациентов с аллергопатологией, подбор элиминационных мероприятий и аллерген-специфической иммунотерапии во многом зависят от точной и ранней диагностики аллергических заболеваний. Как и при любой патологии, при аллергических болезнях терапия эффективна только в том случае, когда она патогенетически обоснована, применяется комплексный подход и соблюдается последовательность в проведении лечебных мероприятий. Соответственно, знание семейств паналлергенов и их свойств позволяет более грамотно выявлять перекрестные реакции у пациентов с аллергопатологией и прицельно подбирать необходимое лечение.

Ключевые слова: паналлергены, аллергокомпоненты, сенсibilизация, аллергодиагностика

DOI: 10.7868/S1998286025060012

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	1012
2. ТЕРМОСТАБИЛЬНЫЕ ПАНАЛЛЕРГЕНЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	1012
3. ТЕРМОЛАБИЛЬНЫЕ ПАНАЛЛЕРГЕНЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	1017
4. ЖИВОТНЫЕ ПАНАЛЛЕРГЕНЫ	1018
5. ПЕРЕКРЕСТНО-РЕАГИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ, НЕ ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПАНАЛЛЕРГЕНАМ	1020
6. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	1021
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1023
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1023

Сокращения: nsLTP – неспецифические белки-переносчики липидов; БРГ – белки, регулируемые гиббереллином.

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

1. ВВЕДЕНИЕ

Диагностика IgE-опосредованных аллергических заболеваний – одна из актуальных проблем практической медицины. Поиск наиболее вероятных причинно-значимых аллергенов базируется на тщательном сборе аллергоанамнеза, на основе которого осуществляется предположительное выявление искомого аллергена, что в дальнейшем подтверждается или опровергается методами специфической клинической аллергодиагностики с использованием кожных тестов и/или лабораторного определения специфических IgE. Среди лабораторных методов можно выделить метод молекулярной аллергодиагностики [1, 2]. Для успешного проведения аллергодиагностики необходимо знание структуры и свойств различных семейств белков. Структурные биохимические особенности строения белков непосредственно оказывают влияние на их физико-химические свойства, что приводит к особенностям проявления аллергических и иммунологических реакций на них в организме [1, 3].

Среди родственных белков растительного или животного происхождения, широко распространенных в природе, есть семейства, способные вызывать в организме перекрестные IgE-опосредованные реакции. Такие семейства белков называют паналлергенами. Это связано с тем, что даже многие филогенетически далекие виды белков имеют IgE-связывающие эпитопы с гомологичной структурой, что и приводит к их перекрестной реактивности [1, 4, 5]. Изучение свойств паналлергенов позволит более обоснованно проводить аллергодиагностику.

2. ТЕРМОСТАБИЛЬНЫЕ ПАНАЛЛЕРГЕНЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Растительные термостабильные паналлергены, устойчивые к гидролизу пищеварительных ферментов, способны вызывать тяжелые системные и местные аллергические реакции. К данным паналлергенам относят белки хранения семян (белки запаса) [1, 5, 6], неспецифические белки-переносчики липидов [1, 6], полкальцины (кальций-связывающие белки) [5, 6], олеозины [3] и белки, регулируемые гиббереллином [3].

Белки хранения семян в качестве запасющих белков откладываются в семенах, орехах и

используются растениями в качестве источника питательных веществ во время их прорастания. Белки хранения также обладают антибактериальными и фунгицидными свойствами [7].

К паналлергенам среди данных белков относят 7S-глобулины (вицилины), 11S-глобулины (легумины) и 2S-альбумины. 2S-Альбумины демонстрируют высокий уровень полиморфизма. Эти белки, как правило, кодируются многогенным семейством, что приводит к образованию многочисленных изоформ, подвергающихся посттрансляционной модификации. При синтезе “типичного” 2S-альбумина вначале образуется более крупный полипептид-предшественник с молекулярной массой ~18–21 кДа, который затем превращается в полипептид с молекулярной массой ~12–14 кДа, состоящий из большой и малой субъединиц (~8–10 и 3–4 кДа, соответственно). 2S-Альбумин подсолнечника отличается от “типичных” 2S-альбуминов структурой и способом биосинтеза. Он состоит из одной полипептидной цепи, образовавшейся в результате отщепления от предшественника сигнального пептида без дальнейшего протеолитического расщепления на субъединицы [8].

Суперсемейство 7S- и 11S-глобулинов (структурно сходных белков) носит общее название – купины. 7S-глобулины состоят из субъединиц размером ~50 кДа, которые образуют структуры, состоящие из двух β -листов, окруженных выступающими на поверхность α -спиралями и неструктурированными петлями. Благодаря электростатическим взаимодействиям из данных субъединиц формируются стабильные тримеры (150–190 кДа) [3, 6].

11S-Глобулины состоят из двучепочечных субъединиц с молекулярной массой 50–60 кДа. Белки бобовых образуют гексамеры размером 300–450 кДа, состоящие из двух тримеров, расположенных друг над другом [3, 9, 10].

Среди аллергенов различают мажорные (главные, основные) и минорные (второстепенные). Мажорные – это высокоиммуногенные аллергены молекулы, IgE-антитела к которым встречаются более чем у половины пациентов с аллергией на источник аллергена. К минорным (второстепенным) аллергенам IgE-антитела выявляют менее чем у 50% пациентов [1, 10].

Мажорные 2S-альбумины: Ara h 2 из арахиса, Cor a 14 из фундука, Jug r 1 из грецкого ореха и Ana o 3 из кешью. Мажорные белки-аллергены вицилинов: Ara h 1 из арахиса, Gly m 5 из сои, Jug r 2 из грецкого ореха, Pis s 1 и Pis s 2 из гороха, Len c 1 из чечевицы, Lup an 1 из люпина, а Gly m 6 из сои – главный аллерген легуминов [3, 6, 8, 10] (табл. 1).

Процент гомологии белков хранения семян различных растений колеблется в широком диапазоне. Например, Ara h 2 имеет 50.6% сходства аминокислотных последовательностей с Ara h 6, а Cor a 14 – 58% сходства с Jug r 1. Для 11S-глобулинов (Cor a 9, Jug r 4, Gly m 6 и Ara h 3) характерна более высокая степень гомологии (53–71%). Молекулы Cor a 11, Jug r 2 и Ara h 1, относящиеся к 7S-глобулинам, имеют низкую степень гомологии, не превышающую 35% [7, 10].

Клиническое значение сенсibilизации к белкам хранения семян заключается, прежде всего, в том, что аллергические реакции на них отличаются тяжелыми, немедленно развивающимися системными симптомами, вплоть до анафилаксии. Сенсibilизация к арахису и фундуку возникает часто уже при первом контакте и с возрастом может сопровождаться тяжелыми жизнеугрожающими симптомами [6, 7, 10, 11].

Олеозины – это стабилизирующие структурные белки, обнаруживаемые в масляных тельцах растительных клеток. Масляные тельца не представляют собой органеллы клеток растений. Они состоят в основном из триацилглицеринов, окруженных однослойной мембраной из фосфолипидов и встроенных белков: калеозинов, стеролеозинов и олеозинов. Последние составляют 80–90% от общего количества белка. Масляные тельца содержатся в семенах, листьях и других частях растений с высоким содержанием масла. Согласно данным литературы, они были обнаружены в таких растениях, как арахис, грецкий орех, фундук, соя, кунжут, кукуруза, рапс и подсолнечник [3, 12].

Олеозины – липофильные белки (16–24 кДа), состоящие из трех доменов: N-концевой гидрофильной области переменной длины (30–60 а.о.), центрального гидрофобного домена (~70 а.о.) и C-концевой амфипатической области переменной длины (60–100 а.о.). С помощью различных методов прогнозирования, основанных на данных о первичной аминокислотной последовательности,

спектроскопии кругового дихроизма и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, была предложена вероятная модель общей структуры олеозинов. Предполагается, что центральный гидрофобный домен белка с преимущественно β -структурой встроен в неводную фазу липидных телец. Эта гидрофобная область окружена предполагаемыми α -спиральными структурами в полярных N- и C-концевых доменах, которые, вероятно, находятся уже в водной фазе за пределами липидных телец или на границе раздела сред [12]. Из-за липофильности данные белки пока невозможно использовать в стандартных диагностических тестах *in vitro* и *in vivo* на основе водных экстрактов [3].

У пациентов с тяжелыми пищевыми аллергическими реакциями на орехи, бобовые и семена часто исследуют уровень IgE к запасным белкам и/или белкам-переносчикам липидов, поскольку эти белки широко известны как потенциальные аллергены. Однако в настоящее время подтверждены аллергические реакции на олеозины из масел лесного ореха, арахиса и кунжута, варьирующиеся от контактного дерматита до анафилактического шока [13]. Десять аллергенов из четырех различных растительных источников (арахис, фундук, кунжут и гречневая крупа) задокументированы в базе данных по номенклатуре аллергенов ВОЗ Международного союза иммунологических обществ. Доказано, что после обжарки орехового и арахисового масла аллергенность олеозинов повышается по сравнению с сырыми семенами (табл. 1) [3, 12, 14].

Вероятность перекрестной реактивности олеозинов арахиса (Ara h 15) и фундука, рапса, сои, кунжута, миндаля может быть обусловлена высокой степенью гомологии их аминокислотных последовательностей, связывающих IgE, в C-концевой части олеозина [3, 15].

Неспецифические белки-переносчики липидов участвуют в биогенезе мембран и адаптации растений к абиотическим и биотическим стрессам. Они проявляют противомикробную активность, проникая через клеточную мембрану фитопатогенов. Более того, предполагается, что в присутствии липидов nsLTP активируют иммунную систему растений [6, 16–18].

Таблица 1. Паналлергены

Семейства паналлергенов	Аллергокомпоненты и их источники
Белки растительного происхождения, термостабильные и устойчивые к воздействию ферментов пищеварительного тракта	
Белки хранения семян [1, 3]	Бобовые: арахис (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 7), соя (Gly m 5, Gly m 6), горох (Pis s 1, Pis s 2), чечевица (Len c 1), люпин (Lup an 1) Орехи/семена: фундук (Cor a 9, Cor a 14), бразильский орех (Ber e 1), кешью (Ana o 3), грецкий орех (Jug r 1, Jug r 2, Jug r 4), кунжут (Ses i 3) Другое: горчица (Sun a 2)
Олеозины [3, 13, 15]	Бобовые: арахис (Ara h 10, Ara h 11, Ara h 14, Ara h 15) Орехи/семена: фундук (Cor a 12, Cor a 13, Cor a 15), кунжут (Ses i 4, Ses i 5) Зерновые: гречиха (Fag t 6)
Неспецифические белки-переносчики липидов [3, 5, 6]	Бобовые: арахис (Ara h 9, Ara h 17), чечевица (Len c 3), фасоль (Pha v 3) Пыльца: амброзия (Amb a 6), полынь (Art v 3), олива (Ole e 7), платан (Pla a 3), постенница иудейская (Par j 1, Par j 2), постенница лекарственная (Par o 1), конопля (Can s 3) Фрукты и ягоды: персик (Pru p 3), абрикос (Pru ar 3), черешня (Pru av 3), вишня (Pru c 3), слива (Pru d 3), виноград (Vit v 1), апельсин (Cit s 3), яблоко (Mal d 3), киви (Act d 10), золотой киви (Act c 10), лимон (Cit l 3), клубника (Fra a 3), банан (Mys a 3), гранат (Pun g 1), малина (Rub i 3) Овощи: томат (Lyc e 3), салат-латук (Lac s 1), спаржа (Aspa o 1), сельдерей (Api g 2), капуста (Bra o 3) Орехи/семена: фундук (Cor a 8), грецкий орех (Jug r 3), миндаль (Pru du 3), подсолнечник (Hel a 3) Зерновые: кукуруза (Zea m 14), пшеница (Tri a 14) Другое: плоды каштана (Cas s 8), латекс (Hev b 12)
Полкальцины [3, 5, 23]	Пыльца: береза (Bet v 3, Bet v 4), тимopheевка (Phl p 7), амброзия (Amb a 9, Amb a 10), полынь (Art v 5), олива (Ole e 3, Ole e 8), сирень (Syg v 3), бермудская трава (Cyn d 7), можжевельник колючий (Jun o 4), ольха (Aln g 4), ясень (Fra e 3), гусиная лапка (Che a 3)
Белки, регулируемые гиббереллином [3, 24, 25, 27]	Пыльца: кипарис (Cup s 7), горный кедр (Jun a 7), японский кедр (Cry j 7) Фрукты и ягоды: персик (Pru p 7), черешня (Pru av 7), апельсин (Cit s 7), японский абрикос (Pru m 7), гранат (Pun g 7) Пасленовые: картофель (Sola t 1), сладкий перец (Cap a 7)
Белки растительного происхождения, термолабильные, гидролизуются под воздействием ферментов пищеварительного тракта	
Протеины PR-10, гомологичные Bet v1 [1, 3, 5, 6, 29]	Пыльца: береза (Bet v 1), лещина (Cor a 1), ольха (Aln g 1), граб (Car b 1), дуб (Que a 1), бук (Fag s 1), тимopheевка (Phl p 1), свиной (Cyn d 1) Бобовые: арахис (Ara h 8), соя (Gly m 4), вигна лучистая (Vig r 1) Фрукты: киви (Act d 8), золотой киви (Act c 8), персик (Pru p 1), абрикос (Pru ar 1), яблоки (Mal d 1), груша (Pyr c 1), черешня (Pru av 1) Зонтичные: сельдерей (Api g 1), морковь (Dau c 1) Орехи: фундук (Cor a 1.04)

Таблица 1. (Продолжение)

Семейства паналлергенов	Аллергокомпоненты и их источники
Профиллины [1, 3, 5, 32]	Пыльца: береза (Bet v 2), лещина (Cor a 2), граб (Car b 2), тимopheевка (Phl p 12), амброзия (Amb a 8), полынь (Art v 4), олива (Ole e 2), кукуруза (Zea m 12), подсолнечник (Hel a 2) Фрукты: банан (Mus a 1), апельсин (Cit s 2), дыня (Cuc m 2), персик (Pru p 4), ананас (Ana c 1), груша (Pyr c 4), киви (Act d 9), клубника (Fra a 4), яблоки (Mal d 4), черешня (Pru av 4), виноград (Vit v 4) Пасленовые: томаты (Lyc e 1), картофель (Sola t 8), сладкий перец (Cap a 2) Бобовые: арахис (Ara h 5), соя (Gly m 3) Зонтичные: сельдерей (Api g 4), морковь (Dau c 4) Орехи: миндаль (Pru du 4), фундук (Cor a 2) Другое: латекс (Hev b 8)
Белки животного происхождения	
Тропомиозины [3, 6, 32]	Ракообразные: креветка (Pen a 1, Pen m 1, Pen i 1), омар (Hom a 1), крабы (Cha f 1), лангусты (Pan s 1) Моллюски: устрицы (Cra g 1) Головоногие: кальмар (Tod p 1), осьминог (Oct v 1) Насекомые: таракан (Bla g 7) Клещи домашней пыли (Der p 10, Der f 10)
Парвальбумины [1, 26, 32, 41, 43]	Рыба: карп (Cyp c 1), треска (Gad c 1), лосось (Sal s 1), тунец (Thu a 1), форель (Onc m 1), сельдь (Clu h 1), морской окунь (Seb m 1), сардина (San sa 1) Земноводные: крокодил (Cro p 1) Курица, яйцо (Gal d 8)
Липокалины [3, 6, 26, 32, 44]	Слюна, шерсть, перхоть животных: лошадь (Equ c 1, Ecu c 2), мышь (Mus m 1), собака (Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 6), кошка (Fel d 4, Fel d 7), корова (Bos d 2, Bos d 5), кролик (Ory c 1), крыса (Rat n 1), морская свинка (Cav p 1)
Сывороточные альбумины [3, 26, 32, 44]	Слюна, шерсть, перхоть животных: кошка (Fel d 2), собака (Can f 3), лошадь (Ecu c 3), морская свинка (Cav p 4) Пищевые белки: молоко и говядина (Bos d 6), свинина (Sus s 1), курица, яйцо (Gal d 5)

nsLTP представляют собой семейство распространенных, чрезвычайно стабильных, структурно высококонсервативных, присутствующих во всем растительном царстве белков, относящихся к суперсемейству проламинов. В соответствии с молекулярной массой их делят на два типа: LTP1 (9–15 кДа, ~90 а.о.) и LTP2 (6–7 кДа, ~70 а.о.). nsLTP1 чаще вызывают аллергические реакции. Стабилизированная четырьмя дисульфидными связями глобулярная α -спиральная структура nsLTP образует гидрофобную полость, которая служит местом связывания широкого спектра липидов и гидрофобных молекул [17, 18].

nsLTP присутствуют как в пыльце деревьев и сорняков, так и во фруктах и овощах (чаще всего в кожуре), что вызывает развитие широкого межвидового разнообразия перекрестных аллергических реакций. Проявления аллергии на nsLTP наиболее распространены в странах Средиземноморья, в регионах Северной Атлантики и в странах Северной Европы, где процветает выращивание растений, имеющих наиболее аллергеногенный по данному виду белков потенциал [6, 18–20]. Присутствие гомологичных белков обнаружено в большом количестве пищевых продуктов растительного происхождения, в подсемействе Prunoideae, к которому относятся прежде всего

персик, абрикос, слива и вишня; группе орехов (грецкий орех, фундук и арахис); среди злаков (пшеница, кукуруза) и т.д. (табл. 1) [20, 21].

Аллергические реакции на nsLTP носят разнообразный характер. Однако реакции на пыльцевые nsLTP чаще всего связаны с тяжелыми клиническими проявлениями (анафилаксия, бронхиальная астма). При этом именно во время пыления растений чаще всего проявляются симптомы перекрестной аллергии на фрукты в виде орального аллергического синдрома. Что интересно, вне периода пыления аллергические реакции на фрукты и овощи могут отсутствовать (табл. 1) [3].

Биологическая функция полкальцинов до сих пор неясна. Однако из-за их специфической локализации в пыльце и способности связывать кальций было высказано предположение, что они участвуют в контроле уровня внутриклеточного кальция во время созревания пыльцы и в сигнальных процессах при росте пыльцевой трубки [22]. Это небольшие молекулы (~8 кДа), которые имеют два кальций-связывающих домена (EF-hand-мотивы), состоящих из петли длиной 12 а.о., окруженной двумя α -спиралями [6, 23]. Данные белки обладают высокой термической и протеолитической стабильностью, а также способностью к рефолдингу. Во всех изученных видах растений полкальцины считаются минорными аллергенами [3, 6].

На примере Phl p 7 из *Phleum pratense* (тимopheвка луговая) известно, что данный полкальцин способен индуцировать высвобождение гистамина из базофилов и вызывать кожные реакции немедленного типа. Активные центры реагирования данного белка с IgE-антителами становятся доступными только в его открытой конформации (при его связывании с кальцием); это позволяет предположить, что распознавание IgE активируется только при данной форме белка [3, 23].

Однако полкальцины с высокой степенью гомологии обнаружены на настоящий момент только в пыльце растений, и, соответственно, проявление их перекрестной реактивности ожидают прежде всего у пациентов с респираторными симптомами аллергии [5] (табл. 1).

Белки, регулируемые гиббереллином (БРГ), известны своей антимикробной активностью и присутствуют в растительных продуктах питания и пыльце [3]. БРГ – это негликозилированные ка-

тионные мономерные белки с молекулярной массой ~7–8 кДа (63 а.о.) и pI ~9. Белок водорастворим, имеет гидрофобные участки и компактную, плотно свернутую глобулярную структуру. Обнаружены два участка: короткий *N*-концевой участок с низкой консервативностью последовательностей и высококонсервативный *C*-концевой участок, содержащий 12 цистеинов, образующих 6 дисульфидных мостиков, которые и придают белку стабильность и устойчивость к нагреванию и протеолизу. Белок свернут в три α -спирали, образующие в трехмерной структуре полость, формирующую активный центр, который связывает лиганды. Поскольку белок имеет высокую степень сворачивания, он демонстрирует конформационные IgE-эпитопы, которые исчезают после восстановления дисульфидных связей. Данная особенность может быть с пользой применена для выработки толерантности к этому семейству аллергенов [3, 24–27].

В отличие от nsLTP, присутствующих в основном в кожуре фруктов, БРГ (минорные аллергены) встречаются как в мякоти, так и в кожуре. Однако хотелось бы заметить, что содержание БРГ в разных сортах фруктов не всегда означает присутствие этих белков в разных партиях одного сорта. Очень часто сенсibilизация к БРГ во фруктах связана с аллергией на пыльцу семейства кипарисовых (Cupressaceae), что было показано для средиземноморского кипариса в Европе и для японского кедра в Японии. Степень гомологии последовательностей БРГ у Cupressaceae составляет ~90%, а у фруктов и овощей – 60%. Помимо персика (Pru p 7), аллергены БРГ были описаны в японском абрикосе (Pru m 7), черешне (Pru av 7), апельсине (Cit s 7), гранате (Pun g 7), болгарском перце (Cap a 7), клубнике (Fra a). БРГ могут вызывать тяжелые системные реакции как с кофакторами, так и без них [3, 25–27].

Несмотря на наличие перекрестной IgE-реактивности, вопрос о том, считается ли БРГ паналлергеном, остается открытым. В литературе пока нет единого мнения по данному вопросу, т.к. паналлергены – это широко распространенные белки, проявляющие IgE-реактивность и экспрессируемые в различных источниках с низкими структурными вариациями аминокислотной последовательности и/или структуры, допускающими перекрестную IgE-реактивность. Так, профилины, обнаруженные в 143 видах растений, полкальцины – в 51 или

ЛТР – в 92, считаются паналлергенами. БРГ соответствуют критериям: широкое распространение белка, высокий уровень гомологии. Однако не все растения, в которых зарегистрирован данный белок, аллергенны. До настоящего времени сообщалось, что из 250 видов растений со 100%-ной идентичностью последовательности белка БРГ только девять видов содержат аллергенные БРГ: пять из фруктов, один из овощей и три из пыльцевых деревьев, все они принадлежат к семейству Cupressaceae [24]. Именно поэтому на данный момент есть сомнения в возможности считать БРГ паналлергеном. Впрочем, дальнейшие исследования перекрестной реактивности, конформационных эпитопов и кофакторов, регулирующих аллергенность, позволит окончательно поставить точку в этом вопросе (табл. 1).

3. ТЕРМОЛАБИЛЬНЫЕ ПАНАЛЛЕРГЕНЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Термолабильные паналлергены быстро разрушаются при нагревании и подвержены гидролизу пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта. Причем устойчивость белковой молекулы к нагреванию у разных видов не одинакова. Некоторые молекулы белка могут оставаться в стабильном состоянии до 30–40 мин [6].

К данным семействам паналлергенов относятся протеины PR10, гомологичные Bet v1 [1], и профилины [1].

Протеины PR10, гомологичные Bet v1, – высококонсервативные растительные белки, которые синтезируются в ответ на абиотические и биотические стрессовые факторы. Несмотря на многочисленные исследования, функции данных белков плохо изучены. Поскольку они экспрессируются, когда растения сталкиваются с патогенами или неблагоприятными условиями окружающей среды, предполагается, что они выполняют защитную функцию. Однако важно отметить, что некоторые PR10 экспрессируются постоянно, что указывает на их более общую биологическую роль в развитии растений. Отмечают multifunctionality этих белков, которые эволюционировали в глубокой древности и успели приобрести мутации и различные функции в процессе, называемом “белковой неразборчивостью”. На сегодняшний день у однодольных и двудольных цветковых растений более чем 70 видов идентифицировано >100 про-

теинов PR10. Белки небольшие (154–163 а.о.), слабокислые. Как правило, PR-белки локализируются в вакуолях или находятся во внеклеточном пространстве, однако представители PR10 обычно находятся внутри клеток и в цитозоле [3, 28–30].

Структура PR10 состоит из консервативного, сильно изогнутого семицепочечного антипараллельного β -листа, охватывающего, подобно ладони, длинную C-концевую α -спираль ($\alpha 3$). Две дополнительные последовательные короткие спирали ($\alpha 1$, $\alpha 2$) дополняют каркас, создавая гидрофобную полость, формирующую активный центр, который связывает лиганды, в том числе фитогормоны, флавоноиды и алкалоиды. Край β -листа образованы цепями $\beta 1$ и $\beta 2$, которые соединены двумя короткими α -спиралями [29–31].

Протеины PR10, гомологичные Bet v1 в пыльце деревьев, относятся к отряду Fagales. Этот отряд включает семь различных семейств, из них пыльца деревьев двух семейств наиболее часто вызывает аллергию: Betulaceae, включая роды *Alnus* (ольха), *Betula* (береза), *Carpinus* (граб), *Corylus* (лещина) и *Ostrya* (хмелевой граб), и Fagaceae, включая роды *Castanea* (каштан), *Castanopsis* (чинквапин), *Fagus* (бук), *Lithocarpus* (таноак) и *Quercus* (дуб). Наибольшей аллергенной активностью из этого семейства обладает Bet v1 (мажорный аллерген пыльцы березы). Он связывает IgE-антитела более чем у 95% пациентов с аллергией на пыльцу березы [3, 6].

Высокая степень гомологии (49–96%) в структуре PR10-белков пыльцы деревьев способствует более длительному периоду весенней респираторной аллергии из-за того, что пики пыления разных видов деревьев отличаются [3].

PR10 встречаются не только в пыльце деревьев, но и у бобовых, пасленовых, зонтичных, а также в различных фруктах, орехах. Идентичность Bet v1 и растительных пищевых аллергенов ниже и составляет 17–68%. Оральный аллергический синдром в этой группе пациентов проявляется только на сырые продукты, и, как у nsLTP, вне периода пыления аллергические реакции на фрукты и овощи тоже могут отсутствовать [1, 5, 32]. В некоторых случаях при воздействии кофакторов (физическая нагрузка, прием нестероидных противовоспалительных средств, алкоголя) данные пищевые аллергены могут индуцировать развитие анафилаксии (табл. 1) [3, 6].

Профилины – это белки, которые присутствуют во всех эукариотических клетках и “отвечают” за перекрестную реактивность между растительной пылью, фруктами, овощами и латексом. Многие ткани растений содержат белки профилины, участвующие в поддержании формы (цитоскелета) и движении растений [33].

Профилин – цитозольный мономерный актин-связывающий белок (12–15 кДа). Структура состоит из центрального 6-цепочечного антипараллельного β -листа и двух α -спиралей, расположенных на N- и C-концах [3, 6].

На данный момент хорошо изучены три лиганда профилина: мономеры актина, мембранные полифосфоинозитиды и поли-L-пролин. Показана роль профилина не только как актин-связывающего белка, ингибирующего полимеризацию актина, но и как важного регулятора цитоскелета клетки. Кроме того, взаимодействие с компонентами цикла фосфатидилинозитола делает профилин важным звеном, через которое актиновый цитоскелет способен связываться с основными сигнальными путями клетки [34].

Профилины способны вызывать IgE-реакции у 10–60% пациентов с пыльцевой аллергией. В России по последним данным сенсibilизация к ним составляет 5–7%. Как правило, гиперчувствительность к профилинам появляется после сенсibilизации к основному аллергену пыльцы как расширение спектра аллергенов, т.к. все профилины относятся к минорным. В большинстве случаев причина гиперчувствительности к профилину – пыльца трав, но в зависимости от географических различий первичными сенсibilизирующими факторами может быть также пыльца березы (Bet v 2). Оценить клиническую значимость профилина как аэроаллергена довольно сложно, и на самом деле его редко изучают. На данный момент выявлен единственный зарегистрированный случай первичной сенсibilизации к профилину с длительными сезонными респираторными симптомами. Однако недавние исследования показали, что в определенных географических районах сенсibilизация к профилину представляет собой маркер более тяжелого течения респираторных видов аллергии, вероятно, потому что в большинстве случаев она возникает у пациентов с множественной пыльцевой сенсibilизацией [3, 35, 36].

Необходимо отметить, что профилины – термолабильные белки, и содержащие их пищевые продукты после кулинарной обработки не вызывают орального аллергического синдрома [1, 4] (табл. 1).

4. ЖИВОТНЫЕ ПАНАЛЛЕРГЕНЫ

Тропомиозины беспозвоночных – важный компонент мышечной системы. В сочетании с тропонином они регулируют сокращение мышц. Тропомиозин – белок массой 34–38 кДа (одна цепь тропомиозина) – термостабильный микрофибрилярный протеин. Его вторичная структура представляет собой спирально-скрученный белок, а третичная структура – гомо- или гетеродимер, состоящий из двух α -спиральных цепей, образующих структуру coiled-coil (68–76 кДа) [37, 38]. Тропомиозин – это паналлерген с гомологией аминокислотных последовательностей у ракообразных, таких как омары и крабы, а также у других членистоногих, таких как тараканы и домашние пылевые клещи [6, 39]. Данный белок ответствен за более чем 80% случаев аллергических реакций на креветок [40]. Аллергические реакции на тропомиозин включают классическую немедленную гиперчувствительность, такую как крапивница, отек, затрудненное дыхание и в некоторых случаях анафилаксию. Перекрестные аллергические реакции на клещей домашней пыли и тараканов при сенсibilизации к тропомиозину способствуют формированию круглогодичной бронхиальной астмы [3, 6].

Само по себе интересно исследование, продемонстрировавшее связывание IgE с тропомиозином креветок у ортодоксальных иудеев, которым запрещено употреблять моллюсков и ракообразных в пищу, что связано, скорее всего, с развитием у них перекрестной аллергии к тропомиозину клещей домашней пыли (табл. 1) [40].

Парвальбумины рыб играют важную роль в регулировании переключения Ca^{2+} в быстро сокращающихся мышцах позвоночных [40]. Парвальбумины – термостабильные небольшие цитозольные молекулы (10–12 кДа), состоящие из 107–110 а.о. Они относятся к семейству кальций-связывающих белков EF-hand, характеризующихся консервативной структурой. Эти белки имеют общие консервативные домены, состоящие из Ca^{2+} -связывающих пептидных петель, с обеих сторон которых расположены α -спирали. Эти структуры назы-

ваются EF-hand-мотивами, т.к. обе α -спирали расположены как большой и указательный пальцы руки. Парвальбумины рыб имеют три мотива EF-hand (AB, CD, EF), но только мотивы CD и EF функциональные и связывают двухвалентные катионы (Ca^{2+} , Mg^{2+}) [3, 6].

Парвальбумин – это мажорный аллерген рыбы, обладающий высокой перекрестной реактивностью между различными видами рыб и вызывающий IgE-опосредованный иммунный ответ у большинства пациентов. Большинство парвальбуминов рыб относятся к β -подтипу [3, 6, 41, 42], в то время как α -подтип преобладает в других организмах. Несмотря на общее структурное сходство β - и α -парвальбуминов, последние обычно считаются неаллергенными белками и имеют ограниченную перекрестную реактивность с β -парвальбуминами [3, 6].

β -Парвальбумин был впервые идентифицирован как рыбный аллерген в балтийской треске. Позже важность этого белка как рыбного паналлергена была подтверждена для широкого спектра часто употребляемых в пищу видов рыб, таких как лосось, карп, скумбрия, тунец и сардина. Мышцы костных рыб состоят из двух тканей: светлой и темной, различающихся по своим физиологическим функциям и составу. Экспрессия парвальбумина значительно выше в светлой мышечной ткани, чем в темной. Например, у тунца в основном темная мышечная ткань с низким содержанием парвальбумина. Это соответствует данным о низкой аллергенности тунца. В целом содержание парвальбумина значительно различается у разных видов рыб, и разное количество парвальбумина коррелирует с разной аллергенностью рыб. Было доказано, что уровень парвальбумина в карпе в 100 раз выше, чем в мышцах скумбрии или тунца. Кроме того, физические и химические воздействия при обработке продуктов могут изменять аллергенность рыбы в готовых блюдах за счет деградации парвальбумина, что может привести к уменьшению или увеличению количества IgE-связывающих эпитопов [43].

Данным белкам свойственен пищевой путь сенсibilизации. Также чувствительность к парвальбуминам может возникать через дыхательную систему при попадании аэроаллергенов рыбы или при контакте с кожей [3].

Распространенные клинические проявления аллергии – синдром оральной аллергии, ринит, боль в животе, диарея, крапивница, атопический дерматит, ангионевротический отек, астма, а в тяжелых случаях – даже опасная для жизни анафилаксия [4, 6, 43] (табл. 1).

Сывороточный альбумин – белок крови млекопитающих. Лигандами альбумина могут быть различные молекулы и ионы: вода, катионы металлов, жирорастворимые гормоны, свободные жирные кислоты, трансферрин, неконъюгированный билирубин, окись азота, аспирин и другие лекарственные средства, токсины [41, 44, 45]. Это глобулярный водорастворимый негликозилированный белок. Молекула сывороточного альбумина (~65 кДа) состоит из одной аминокислотной цепочки (альбумин человека 585 а.о., бычий альбумин 582 а.о.) [6]. Структура альбумина консервативна для всех млекопитающих: молекула состоит из трех гомологичных доменов, каждый из которых состоит из десяти спиралей и может быть разделен на два субдомена, А и В, содержащих шесть и четыре спирали соответственно; эти два субдомена соединены длинной петлей. Молекула содержит 17 дисульфидных связей и одну свободную тиоловую группу, которая определяет участие альбумина в окислительно-восстановительных реакциях [45]. Несмотря на то что сывороточные альбумины высококонсервативны как по аминокислотной последовательности, так и по трехмерной структуре, они восприимчивы к действию высоких температур и пищеварительных ферментов [1, 6].

Сывороточные альбумины – перекрестно-реактивные аллергены, содержащиеся в перхоти животных, мясе и молоке. В базе данных Подкомитета по номенклатуре аллергенов ВОЗ/Международной федерации иммунологии зарегистрировано семь компонентов: Bos d 6 (бычий), Can f 3 (собачий), Cav p 4 (морской свинки), Equ s 3 (лошадиный), Fel d 2 (кошачий) и Sus s 1 (свиной). Gal d 5, куриный сывороточный альбумин, имеет довольно низкую степень сходства с сывороточными альбуминами млекопитающих (42–46%). По оценкам, перекрестная реактивность встречается редко. Помимо официально названных сывороточных альбуминов, было показано, что ряд альбуминов, полученных от разных животных, связывается с IgE и обладает перекрестной реактивностью [44] (табл. 1).

В отличие от своей несущественной роли как респираторного аллергена, сывороточный альбумин в продуктах питания вызывает легкие, умеренные и тяжелые клинические симптомы [3, 6, 43]. Наиболее известны аллергические реакции на Bos d 6 как на один из компонентов молочной сыворотки. В составе белковых фракций молока его содержание составляет ~1% [6]. Была описана перекрестная реактивность на данный белок, содержащийся в молоке разных млекопитающих [1].

Липокалины представляют собой гидрофобные транспортные молекулы (переносчики липидов, стероидов, феромонов, ретиноидов и т. д.) [6, 41, 46]. Липокалины – это небольшие белки (16–25 кДа). Они имеют ограниченные области гомологии аминокислотных последовательностей и общую архитектуру третичной структуры. Структурно они представляют собой 8-цепочечные антипараллельные β -листы с повторяющейся топологией, охватывающие внутренний участок связывания лиганда. Хотя сходство аминокислотных последовательностей между липокалинами обычно составляет 20–30%, оно может быть значительным для отдельных видов [3, 6].

Липокалины – прежде всего ингаляционные аллергены пушистых домашних животных с невысокой перекрестной активностью. Это мажорные аллергены. Отличительная особенность липокалинов млекопитающих как аллергенов – их слабая способность стимулировать клеточный иммунитет человека или мыши. Тем не менее они вызывают выработку IgE у значительной части людей с аллергией при контакте с источником аллергена [3, 47, 48].

Поскольку липокалины вырабатываются секреторными железами и содержатся в коже, перхоти, моче, слюне, секрете потовых и сальных желез, они эффективно рассеиваются в помещениях. Липокалины вызывают респираторные виды аллергических реакций [41]. Аллергия на пушистых животных считается фактором риска развития астмы. Полисенсibilизация к нескольким компонентам одного источника аллергена и/или полисенсibilизация к компонентам нескольких пушистых животных связаны с более высоким риском астмы и ринита, а также служат средством прогнозирования тяжести заболевания [3, 6] (табл. 1).

5. ПЕРЕКРЕСТНО-РЕАГИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ, НЕ ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПАНАЛЛЕРГЕНАМ

Коровье молоко – полноценный источник питания и наиболее частый аллергенный триггер в раннем детском возрасте. Прежде всего аллергия на белки коровьего молока возникает у детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании, когда материнское молоко им недоступно. Несмотря на то что алергокомпоненты молока (кроме сывороточного альбумина) не относят к паналлергенам, перекрестные реакции между белками молока разных видов встречаются очень часто [4].

Основные алергокомпоненты молока – это белки: α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, сывороточный альбумин и казеины. Казеин содержит аминокислоты, углеводы и два неорганических элемента – кальций и фосфор. Казеиновая фракция очень устойчива к высоким температурам и сохраняет способность к сильному связыванию с IgE-антителами после 90 мин кипячения при температуре $>90^{\circ}\text{C}$. За исключением коротких α -спиральных участков, казеины практически не имеют вторичной или третичной структуры. Казеины коровьего молока существуют в форме коллоидных комплексов, называемых мицеллами. Мицеллы содержат аморфное мицеллярное ядро из фосфата кальция, окруженное оболочкой из казеина. Белковые молекулы казеинов гетерогенны. Наиболее важные казеины: αS1 (23.6 кДа), αS2 (25.2 кДа), β (4 кДа) и κ (19 кДа), составляющие, соответственно, 40, 12.5, 35 и 12.5% фракции казеина в молоке [49].

β -лактоглобулин (18.3 кДа) – липокалин [3, 41].

α -лактальбумин – мономерный глобулярный кальций-связывающий белок (14.2 кДа). В секреторных клетках молочной железы он выступает регулятором синтеза лактозы. Большинство α -лактальбуминов (в том числе белки человека, морской свинки, крупного рогатого скота, козы, верблюда, лошади и кролика) имеют 123 а.о. Нативный α -лактальбумин состоит из двух доменов: большого α -спирального домена и небольшого β -листа, которые соединены петлей, связывающей кальций [50].

У большинства детей раннего возраста, особенно с тяжелым течением атопического дерматита, от-

мечается сенсibilизация как к казеину, так и к α -лактальбумину и β -лактоглобулину. Они относятся к мажорным аллергенам коровьего молока [49]. Полагают, что пять IgE-связывающих эпитопов казеинов (два у α S1-казеина, один у α S2-казеина и два у κ -казеина) играют важную роль в формировании персистирующей аллергии, в связи с чем их считают основными аллергенами коровьего молока у взрослых [51].

По данным нашего исследования, в Москве и Московской области аллергия на белки коровьего молока встречается у 48.2% детей с IgE-опосредованными реакциями ($n = 253$). Анализ частоты встречаемости специфических IgE к протеинам молока показал, что основная часть детей имела аллергию к сывороточным белкам: α -лактальбумину (61.5%) и β -лактоглобулину (44.9%). Сенсibilизация к казеину была обнаружена у 43% пациентов, к бычьему сывороточному альбумину – у 23.1% [52].

Каждому из вышеперечисленных алергокомпонентов свойственны межвидовые IgE-перекрестные реакции. Исходя из вышеизложенного, при аллергии на коровье молоко не рекомендуется переводить детей на вскармливание адаптированными смесями молока другого вида животного. В таких случаях ребенка переводят на гидролизаты коровьего молока, а при более тяжелых аллергических реакциях – на аминокислотные смеси [1, 4, 51–53].

Растительные дефензины – это противомикробные пептиды [54, 55] – небольшие белки (10–19 кДа), богатые цистеином и состоящие из 45–54 а.о. Как правило, они содержат восемь консервативных остатков цистеина и имеют $\beta\alpha\beta$ -структуру с тремя антипараллельными β -листами и короткой α -спиралью. Стабилизированный дисульфидными связями $\alpha\beta$ -мотив обеспечивает компактную глобулярную структуру и высокую устойчивость к экстремальным значениям pH, температуре и воздействию протеаз [54, 55].

Показана перекрестная IgE-опосредованная реактивность дефензина полыни (*Art v 1*), амброзии (*Amb a 4*), сельдерея (*Api g 7*) и семян конского каштана (*Aes h 1*). Среди этих белков к мажорным аллергенам относятся только дефензины, обнаруженные в пыльце полыни [54].

Появляется все больше доказательств того, что дефензины – молекулы-возбудители пищевой

аллергии, связанной с респираторной аллергией к пыльце полыни. Однако пока в компетентных научных источниках данное семейство белков к паналлергенам не причислено [3, 54, 55].

6. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика IgE-опосредованных аллергических заболеваний – одна из актуальных проблем практической медицины. Несмотря на успешное развитие молекулярной аллергодиагностики, поиск наиболее вероятных причинно-значимых аллергенов по-прежнему остается непростой задачей. В настоящее время при наличии широкого спектра методов аллергодиагностики в схеме обследования пациента на первом месте стоит тщательный сбор аллергоанамнеза, на основе которого осуществляется предположительное выявление искомого аллергена, что в дальнейшем подтверждается или опровергается методами специфической клинической аллергодиагностики с использованием кожных тестов и/или лабораторного определения специфических IgE-антител [2].

Помимо сбора анамнеза не менее важные мероприятия – это диагностическая элиминационная диета, ведение пищевого дневника, использование в диагностике календаря пыления деревьев и трав (для своего региона) и провокационные пробы. Последние редко проводят, т.к. они связаны с высоким риском для пациента, к тому же провокационные пробы на территории России не сертифицированы [1, 2, 56]. Весь этот комплекс мероприятий позволяет установить тип аллергического заболевания и выявить сенсibilизацию к аллергену.

Наиболее широко для диагностики *in vivo* используется кожное тестирование. Это метод выявления специфической сенсibilизации организма реализуется путем введения различных экстрактов аллергенов из натурального сырья через кожу с последующей оценкой воспалительной реакции. Использование нативных многокомпонентных экстрактов того или иного вида аллергенов имеет много противопоказаний [2, 56]. По разным данным, чувствительность кожных проб к пищевым аллергенам зависит от вида аллергена и составляет 70–100%, но при проведении кожных проб могут быть получены как ложноположи-

тельные, так и ложноотрицательные результаты. Специфичность метода составляет 40–70% в сравнении с двойной слепой плацебо-контролируемой пробой и также отличается в зависимости от аллергена. Кроме того, не существует в клинической практике кожных тестов на отдельные аллергокомпоненты. Обычно кожные пробы ставят в период ремиссии аллергического заболевания. Несмотря на широкое применение кожных тестов, имеющиеся ограничения обуславливают применение в качестве альтернативных лабораторных методов аллергодиагностики, в которой объектом выступают кровь и сыворотка пациента [1, 2, 57, 58]. Одно из главных преимуществ лабораторной диагностики – это безопасность для пациента. Определение содержания в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов класса E имеет существенное и неоспоримое преимущество по сравнению с кожными пробами, т.к. оно проводится *in vitro* [56, 58]. Данные виды диагностики не требуют отмены терапии антигистаминными препаратами, стабилизаторами мембран тучных клеток, глюкокортикостероидами системного или местного применения [1].

В настоящее время существует широкий спектр лабораторных методов диагностики IgE-опосредованных заболеваний. Это может быть как скрининговое, так и масштабное (аллергочип) обследование по обнаружению специфических IgE-антител. Все эти методы обладают разной степенью чувствительности и специфичности, что во многом зависит от фирмы-производителя и технологических характеристик: форм используемых аллергенов, методов проведения анализа, систем автоматизации. Молекулярные методы аллергодиагностики позволяют выявлять сенсibilизацию к отдельным аллергокомпонентам, что особенно важно при формировании представления о спектре сенсibilизации пациента и возможных вариантах его перекрестной реактивности к аллергенам [58–60].

Необходимо помнить, что наличие или отсутствие специфических IgE-антител в сыворотке крови пациента не выступает абсолютным доказательством существования или отсутствия клинических проявлений аллергии к данному аллергену. До настоящего времени четкой взаимосвязи между уровнем специфических IgE-антител и клиническими проявлениями аллергических забо-

леваний не установлено. Следует учитывать, что IgE-антитела имеют высокую тропность к Fc-рецепторам на клетках иммунной системы, и их отсутствие в крови – еще не доказательство их отсутствия в органах-мишенях аллергии [1, 2]. На основании изложенного можно сделать заключение, что к диагностике аллергенных триггеров следует подходить комплексно, учитывая результаты различных методов исследования.

В настоящее время самый перспективный способ определения уровня специфических IgE-антител к аллергенам – метод иммуносорбентных аллергочипов, основанный на технологии “микроэпрей”, или ISAC (Thermo Fisher Scientific, США) [58–60]. Суть метода состоит в том, что для определения специфических IgE-антител используются рекомбинантные или натуральные аллергокомпоненты, иммобилизованные на твердой фазе (технология биочипов). Результаты анализа определяются в стандартизованных единицах с помощью сканера биочипов. Преимущества данного метода состоят в высокой чувствительности, в возможности использования минимального количества крови и в одновременном выявлении сенсibilизации к большому количеству аллергенов в одном исследовании, включая аллергокомпоненты, выступающие паналлергенами [61]. Метод ISAC позволяет выявлять истинную и перекрестную полисенсibilизацию у пациентов с аллергическими заболеваниями. Помимо несомненных преимуществ, данный тест имеет и недостатки, связанные с высокой стоимостью и сложностью интерпретации результатов, в частности нередко IgE-антитела не формируются у детей до полугода жизни, у некоторых пациентов может отсутствовать IgE-опосредованная форма аллергической реакции, специфические IgE-антитела реже встречаются у лиц азиатской национальности и в группе взрослых пациентов с атопическим дерматитом [1, 4, 17, 60, 61].

Помимо вышеописанных методов, в международную практику аллергодиагностики внедрен проточный цитофлуориметрический тест активации базофилов. Данный тест позволяет выявлять непосредственную реакцию базофилов крови на стимуляцию широким спектром аллергенов, включая лекарственные препараты. Для оценки активации базофилов в качестве маркера используют белок внутриклеточных гранул CD63. При де-

грануляции базофилов внутриклеточные везикулы сливаются с мембраной клетки, и белок CD63 презентуется на поверхности базофилов. Данный метод дает возможность моделировать взаимодействие базофилов с аллергенами в пробе крови (аналогично провокационной пробе только в условиях *in vitro*), что может служить хорошей альтернативной в тех случаях, когда кожные провокационные тесты пациенту противопоказаны. Чувствительность исследования варьирует в диапазоне 77–98%, специфичность теста составляет 75–100% [62, 63].

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор способа лечения пациентов с аллергопатологией, подбор элиминационных мероприятий и аллерген-специфической иммунотерапии во многом зависят от точной и ранней диагностики аллергических заболеваний. Как и при любой патологии, при аллергических болезнях терапия эффективна, только если она патогенетически обоснована, применяется комплексный подход и соблюдается последовательность в проведении лечебных мероприятий. Следовательно, знание семейств паналлергенов и их свойств позволяет более грамотно выявлять перекрестные реакции у пациентов с аллергопатологией и прицельно подбирать им необходимое лечение.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках темы № АААА-А19-119021890056-4 при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов. Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – СЮП, СВХ; написание статьи – СЮП, ПВС; анализ данных – СЮП, ЛНН; администрирование проекта – ВМБ, ГИА.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. // Основы патогенеза и аллергодиагностики атопического дерматита: учебно-методическое пособие. Москва: МОНИКИ, 2023. С. 1–26.
2. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. // Вестник РАМН. 2015. № 1. С. 41–46.
3. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F., de Las Vecillas L., Aalberse R.C., Acevedo N., Aglas L., Altmann F., Aruda K.L., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilo M.B., Blank S., Bossard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Bublin M., Campbell D., Caraballo L., Caubet J.C., Celi G., Chapman M.D., Chruszcz M., Custovic A., Czolk R., Davies J., Douladiris N., Eberlein B., Ebisawa M., Ehlers A., Eigenmann P., Gadermaier G., Giovannini M., Gomez F., Grohman R., Guillet C., Hafner C., Hamilton R.G., Hauser M., Hawranek T., Hoffmann H.J., Holzhauser T., Iizuka T., Jacquet A., Jakob T., Janssen-Weets B., Jappe U., Jutel M., Kalic T., Kamath S., Kespohl S., Kleine-Tebbe J., Knol E., Knulst A., Konradsen J.R., Korošec P., Kuehn A., Lack G., Le T.M., Lopata A., Luengo O., Mäkelä M., Marra A.M., Mills C., Morisset M., Muraro A., Nowak-Węgrzyn A., Nugraha R., Ollert M., Palosuo K., Pastorello E.A., Patil S.U., Platts-Mills T., Pomés A., Poncet P., Potapova E., Poulsen L.K., Radauer C., Radulovic S., Raulf M., Rougé P., Sastre J., Sato S., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., Schrama D., Sénéchal H., Traidl-Hoffmann C., Valverde-Monge M., van Hage M., van Ree R., Verhoeckx K., Vieths S., Wickman M., Zakzuk J., Matricardi P.M., Hofmann-Sommergruber K. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2023. V. 34. P. e13854. <https://doi.org/10.1111/pai.13854>
4. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. // Атопический дерматит. Москва: Геотар-Медиа, 2022. С. 1–55. <https://doi.org/10.33029/9704-6852-4-ATD-2022-1-168>
5. Hauser M., Roulias A., Ferreira F., Egger M. // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010. V. 6. P. 1. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-1>
6. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Несктеренко Л.Н., Алаторцева Г.И., Емельянова О.Ю. // *Рос. аллергол. журнал.* 2025. Т. 22. № 1. С. 44–57. <https://doi.org/10.36691/RJA16965>
7. Мокроносова М.А., Филимонова О.И., Желтикова Т.М. // *Клин. лаб. диагностика.* 2023. Т. 68. С. 680–685. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-680-685>
8. Moreno F.J., Clemente A. // *Open Biochem. J.* 2008. V. 2. P. 16–28. <https://doi.org/10.2174/1874091X0080201001>

9. *Shewry P.R., Napier J.A., Tatham A.S.* // *Plant Cell*. 1995. V. 7. P. 945–956.
<https://doi.org/10.1105/tpc.7.7.945>
10. *Guo F., Zhang Y., Howard A., Xu Y.* // *Plant Physiol. Biochem*. 2024. V. 210. P. 108653.
<https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.108653>
11. *Cianferoni A., Muraro A.* // *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2012. V. 32. P. 165–195.
<https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.10.002>
12. *Li M., Smith L.J., Clark D.C., Wilson R., Murphy D.J.* // *J. Biol. Chem*. 1992. V. 267. P. 8245–8253.
13. *Zuidmeer-Jongejan L., Fernández-Rivas M., Winter M.G., Akkerdaas J.H., Summers C., Lebens A., Knulst A.C., Schilte P., Briza P., Gadermaier G., van Ree R.* // *Clin. Transl. Allergy*. 2014. V. 4. P. 4.
<https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-4>
14. *van Odijk J., Sjölander S., Brostedt P., Borres M.P., Englund H.* // *Clin. Mol. Allergy*. 2017. V. 15. P. 18.
<https://doi.org/10.1186/s12948-017-0073-4>
15. *Ehlers A.M., Rossnagel M., Brix B., Blankestijn M.A., Le T.M., Suer W., Otten H.G., Knulst A.C.* // *Clin. Transl. Allergy*. 2019. V. 9. P. 32.
<https://doi.org/10.1186/s13601-019-0271-x>
16. *Scheurer S., Schülke S.* // *Front. Immunol*. 2018. V. 9. P. 1389.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01389>
17. *Мокроносова М.А., Коровкина Е.С.* // *Мед. иммунол*. 2013. Т. 15. С. 215–226.
18. *Skypala I.J., Asero R., Barber D., Cecchi L., Diaz Perales A., Hoffmann-Sommergruber K., Pastorello E.A., Swoboda I., Bartra J., Ebo D.G., Faber M.A., Fernández-Rivas M., Gomez F., Konstantinopoulos A.P., Luengo O., van Ree R., Scala E., Till S.J.* // *Clin. Transl. Allergy*. 2021. V. 11. P. 12010.
<https://doi.org/10.1002/clt2.12010>
19. *Romano A., Scala E., Rumi G., Gaeta F., Caruso C., Alonzi C., Maggioletti M., Ferrara R., Palazzo P., Palmieri V., Zeppilli P., Mari A.* // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. V. 42. P. 1643–1650.
<https://doi.org/10.1111/cea.12011>
20. *Sánchez-Monge R., Lombardero M., García-Sellets F.J., Barber D., Salcedo G.* // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1999. V. 103. P. 514–519.
[https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70479-3](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70479-3)
21. *Anagnostou A.* // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2023. V. 130. P. 413–414.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.01.033>
22. *Popescu F-D., Vieru M.* // *Romanian J. Rhinol*. 2016. V. 6. P. 19–22.
<https://doi.org/10.1515/rjr-2016-0002>
23. *Raith M., Zach D., Sonnleitner L., Woroszylo K., Focke-Tejkl M., Wank H., Graf T., Kuehn A., Pascal M., Muñoz-Cano R.M., Wortmann J., Aschauer P., Keller W., Braeuer S., Goessler W., Swoboda I.* // *Sci. Rep*. 2019. V. 9. P. 7802.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-44208-0>
24. *Iizuka T., Barre A., Rougé P., Charpin D., Scala E., Baudin B., Aizawa T., Sénéchal H., Poncet P.* // *Front. Allergy*. 2022. V. 3. P. 877553.
<https://doi.org/10.3389/falgy.2022.877553>
25. *Poncet P., Senechal H., Charpin D.* // *Exp. Rev. Clin. Immunol*. 2020. V. 16. P. 561–578.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1774366>
26. *James J.M., Burks W., Eigenmann Ph.* // *Food Allergy*. USA: Elsevier Inc., 2012. P. 241–262.
<https://doi.org/10.1016/C2009-0-42473-5>
27. *Inomata N.* // *Allergol. Int*. 2020. V. 69. P. 11–18.
<https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.10.007>
28. *Aglas L., Soh W.T., Kraiem A., Wenger M., Brandstetter H., Ferreira F.* // *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2020. V. 20. P. 25.
<https://doi.org/10.1007/s11882-020-00918-4>
29. *Morris J.S., Caldo K.M.P., Liang S., Facchini P.J.* // *Chembiochem*. 2021. V. 22. P. 264–287.
<https://doi.org/10.1002/cbic.202000354>
30. *Führer S., Unterhauser J., Zeindl R., Eidelpes R., Fernández-Quintero M.L., Liedl K.R., Tollinger M.* // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. P. 8252.
<https://doi.org/10.3390/ijms23158252>
31. *Kofler S., Asam C., Eckhard U., Wallner M., Ferreira F., Brandstetter H.* // *J. Mol. Biol*. 2012. V. 422. P. 109–123.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2012.05.016>
32. *Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С.* // *Практ. мед*. 2016. Т. 95. С. 7–12.
33. *Sohn R.H., Goldschmidt-Clermont P.J.* // *Bioessays*. 1994. V. 16. 465–472.
<https://doi.org/10.1002/bies.950160705>
34. *Valenta R., Duchêne M., Pettenburger K., Sillaber C., Valent P., Bettelheim P., Breitenbach M., Rumpold H., Kraft D., Scheiner O.* // *Science*. 1991. V. 253. P. 557–560.
<https://doi.org/10.1126/science.1857985>
35. *Желтикова Т.М., Ахапкина И.Г., Антропова А.Б., Конищева А.Ю., Мазурина С.А., Мокроносова М.А.* // *Рос. иммунол. журнал*. 2024. Т. 27. № 4. С. 907–912.
<https://doi.org/10.46235/1028-7221-16598-MPO>
36. *van Ree R., Fernandez-Rivas M., Cuevas M., van Wijngaarden M., Aalberse R.C.* // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1995. V. 95. P. 726–734.
[https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70178-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70178-8)
37. *Berzhets V.M., Alatorseva G.I., Nesterenko L.N., Khl-gatian S.V., Petrova S.Y., Petrova N.S., Vasilyeva A.V., Pishulina L.A., Emelyanova O.Y.* // *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2023. V. 49. P. 1043–1048.
<https://doi.org/10.1134/S1068162023050114>
38. *Невзоров И.А., Левицкий Д.И.* // *Усп. биол. химии*. 2011. Т. 51. С. 283–334.
39. *Faisal D., Vasiljevic T., Osaana D.* // *Int. J. Food Sci. Technol*. 2019. V. 54. P. 183–193.
<https://doi.org/10.1111/ijfs.13922>
40. *Shi Jm., Ren Fl., Zhang X., Yuan X., Zhong Q., Zhang J.* // *Eur. Food Res. Technol*. 2025. V. 251. P. 1070–1073.
<https://doi.org/10.1007/s00217-025-04848-1>
41. *Пампура А.Н., Варламов Е.Е.* // *Рос. аллергол. журнал*. 2019. № 1. С. 29–35.
<https://doi.org/10.36691/RJA18>

42. Čermáková E., Mukherjee S., Nováková D., Horák P., Zdeňková K., Demnerová K. // J. Agric. Food Chem. 2024. V. 72. P. 12788–12797. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c01410>
43. Kuehn A., Swoboda I., Arumugam K., Hilger C., Hentges F. // Front. Immunol. 2014. V. 5. P. 179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00179>
44. Hilger C., van Hage M., Kuehn A. // Curr. Allergy Asthma Rep. 2017. V. 17. P. 64. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0732-z>
45. Belinskaia D.A., Goncharov N.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2020. V. 46. P. 287–298. <https://doi.org/10.1134/S1068162020030036>
46. Virtanen T., Kinnunen T., Rytönen-Nissinen M. // Clin. Exp. Allergy. 2012. V. 42. P. 494–504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03903.x>
47. Koçali B., Ocak M., Şekerel B.E. // Turk. J. Pediatr. 2025. V. 67. P. 445–454. <https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2025.5754>
48. Saarelainen S., Rytönen-Nissinen M., Rouvinen J., Taivainen A., Auriola S., Kauppinen A., Kinnunen T., Virtanen T. // Clin. Exp. Allergy. 2008. V. 38. P. 374–381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02895.x>
49. Petrova S.Y., Khlgatian S.V., Emelyanova O.Y., Pishulina L.A., Berzhets V.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2022. V. 48. P. 273–280. <https://doi.org/10.1134/S1068162022020170>
50. Permyakov E.A., Berliner L.J. // FEBS Lett. 2000. V. 473. P. 269–274. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01546-5](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01546-5)
51. Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Фисенко А.П. // Пищевая аллергия у детей и подростков. Москва: ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России, 2021. С. 3–47.
52. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М. // Росс. аллергол. журн. 2018. Т. 15. С. 30–34. <https://doi.org/10.36691/RJA148>
53. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). https://library.mededtech.ru/rest/documents/klinicheskie_rekomendacii9/
54. Cosi V., Gadermaier G. // Curr. Allergy Asthma Rep. 2023. V. 23. P. 277–285. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01080-3>
55. Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K. // Planta. 2002. V. 216. P. 193–202. <https://doi.org/10.1007/s00425-002-0902-6>
56. Альбанова В.И., Пампура А.Н. // Атопический дерматит. 2-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 22–60. <https://doi.org/10.33029/9704-5640-8-АТП-2020-1-144>
57. Wagner N., Rudert M. // Clin. Transl. Allergy. 2019. V. 9. P. 8. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0248-9>
58. Мачарадзе Д.Ш. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96. С. 121–127.
59. Зуева Е.В., Хамитова И.В., Меличкина А.М., Лазаренко Л.Л., Баканина Л.А., Толоян А.А. // Мед. иммунология. 2019. Т. 21. С. 997–1004. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-5-997-1004>
60. Гамбаров С.С., Кцюн Л.А. // Трудный пациент. 2019. Т. 17. С. 47–49. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-10020>
61. Ebo D.G., Hagendorens M.M., Bridts C.H., Stevens W.J. // Exp. Rev. Clin. Immunol. 2012. V. 8. P. 9–11. <https://doi.org/10.1586/eci.11.73>
62. Boumiza R., Debarb A.L., Monneret G. // Clin. Mol. Allergy. 2005. V. 3. P. 9. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-3-9>
63. Бычкова Н.В. // Мед. иммунология. 2021. Т. 23. 469–482. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-BAT-2174>

Clinically Significant Panallergens in Development Sensitization and Methods of Their Diagnosis

**S. Yu. Petrova^{*, #}, S. V. Khlgatian^{*}, V. M. Berzhets^{*}, L. N. Nesterenko^{*},
G. I. Alatortseva^{*}, and P. V. Samoilikov^{*}**

[#] Phone: +7 (916) 463-32-97; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

^{*} Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Maly Kazenny per. 5a, Moscow, 105064 Russia

Among related proteins of plant or animal origin, which are widespread in nature, there are families capable of causing cross-IgE-mediated reactions in the body. Such families of proteins are called panallergens. Each family of these proteins has its own physico-chemical and immunobiological features, which affects their allergenic properties. This review describes the main families of panallergens, their structure, properties, functions and possible consequences of sensitization of patients, as well as modern methods of molecular allergodiagnosics. The review provides a summary table on the protein families of pan-allergens. The choice of the treatment method for patients with allergopathology, the selection of elimination measures, and especially allergen-specific immunotherapy largely depend on the accurate and early diagnosis of allergic diseases. As with any pathology, therapy is effective in allergic diseases only when it is pathogenetically justified, when an integrated approach is applied and the sequence of therapeutic measures is followed. Accordingly, knowledge of the families of panallergens and their properties makes it possible to more competently identify cross-reactions in patients with allergopathology and specifically select the necessary treatment for them.

Keywords: panallergens, allergenic components, sensitization, allergodiagnosics