

## Пищевые аллергены и способы получения гипоаллергенных пищевых продуктов



Д. А. Громов\*<sup>ORCID</sup>, А. В. Борисова<sup>ORCID</sup>, В. В. Бахарев<sup>ORCID</sup>

Самарский государственный технический университет<sup>ORCID</sup>, Самара, Россия

Дата поступления в редакцию: 15.12.2020

Дата принятия в печать: 17.03.2021



\*e-mail: [aneztio@yandex.ru](mailto:aneztio@yandex.ru)

© Д. А. Громов, А. В. Борисова, В. В. Бахарев, 2021

### Аннотация.

**Введение.** Пищевая аллергия – широко распространенная проблема, оказывающая значительное влияние на человека. Среди огромного разнообразия веществ, входящих в состав пищевого сырья и образующихся при его переработке, присутствуют соединения, обладающие аллергенными свойствами. Целью данной работы являлось обобщение данных по источникам пищевых аллергенов, опыта по способам снижения аллергенности компонентов пищевого сырья и производства гипоаллергенных пищевых продуктов.

**Объекты и методы исследования.** Отечественная и зарубежная научная литература по теме исследования за последние двадцать лет. В качестве методов исследования использовали анализ, систематизацию и обобщение полученных данных. **Результаты и их обсуждение.** В работе представлены основные источники пищевых аллергенов, дана краткая характеристика основных аллергенных белков растительного и животного происхождения, описаны классы пищевых аллергенов по их стабильности и способности сохранять антигенные свойства при различной обработке, приведены способы снижения аллергенности компонентов пищевого сырья и производства гипоаллергенных пищевых продуктов.

**Выводы.** В данный момент разработано большое количество методов снижения аллергенности пищевого сырья (например, использование ферментативной активности микроорганизмов, химическая модификация аллергенных белков и т. д.), но по-прежнему широко применяют термическую и ферментативную обработку. В перспективе возможно использование комбинированных методов, совмещающих, например, ферментативную обработку с различными видами физического воздействия (высоким давлением, ультразвуком), комплексообразование с полифенолами и антоцианами и др. Перспективны генетические манипуляции с сырьем (модификация, селекция генотипов и генетических маркеров низкой аллергенности, селективный отбор низкоаллергенных видов). Однако подобные методики все еще сложны, трудоемки, недостаточно изучены и нуждаются в клинических испытаниях.

**Ключевые слова.** Пищевая аллергия, аллергены растительного происхождения, аллергены животного происхождения, маркировка, гипоаллергенные продукты, ферментативная обработка, термическая обработка

**Для цитирования:** Громов Д. А., Борисова А. В., Бахарев В. В. Пищевые аллергены и способы получения гипоаллергенных пищевых продуктов // Техника и технология пищевых производств. 2021. Т. 51. № 2. С. 232–247. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2021-2-232-247>.

Original article

Available online at <http://fptt.ru/eng>

## Food Allergens and Methods for Producing Hypoallergenic Foods

Danil A. Gromov\*<sup>ORCID</sup>, Anna V. Borisova<sup>ORCID</sup>, Vladimir V. Bakharev<sup>ORCID</sup>

Samara State Technical University<sup>ORCID</sup>, Samara, Russia

Received: December 15, 2020

Accepted: March 17, 2021



\*e-mail: [aneztio@yandex.ru](mailto:aneztio@yandex.ru)

© D.A. Gromov, A.V. Borisova, V.V. Bakharev, 2021

### Abstract.

**Introduction.** Healthy nutrition is one of the global problems that humanity is facing today, of which food safety and food allergies are the most relevant issues. A lot of chemicals used as food raw materials possess allergenic properties. Food producers are only beginning to realize the scale of this problem. As a result, hypoallergenic products and methods of food allergy prevention are at an early stage of development.

*Study objects and methods.* The paper is a review of twenty years of research on food allergy.

*Results and discussion.* The article describes the main sources of food allergens and allergenic proteins of plant and animal origin. It also gives various classifications of food allergens in terms of their stability and ability to maintain antigenic properties after processing, as well as provides methods for allergenicity reduction and hypoallergenic food production.

*Conclusion.* Thermal and enzymatic processing are currently the most popular methods of reducing allergenicity of food raw materials. New approaches are based on enzymatic activity of microorganisms, the chemical modification of allergenic proteins, and the removal of allergenic proteins by binding them into complexes. The combination of enzymatic processing with high hydrostatic pressure or high-intensity ultrasound is the most promising direction in the production of hypoallergenic raw materials. Other promising methods are based on the enzymatic activity of microorganisms, chemical modification of allergenic proteins, and complexation with polyphenols, anthocyanins, etc. The future lies with genetic modification, which, however, still remains too complex, time-consuming, and understudied. Most novel methods need clinical trials to confirm the possibility of their use for commercial hypoallergenic food production.

**Keywords.** Food allergy, plant food allergens, animal food allergens, labeling, hypoallergenic products, enzymatic treatment, heat treatment

**For citation:** Gromov DA, Borisova AV, Bakharev VV. Food Allergens and Methods for Producing Hypoallergenic Foods. Food Processing: Techniques and Technology. 2021;51(2):232–247. (In Russ.). <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2021-2-232-247>.

## Введение

Одной из глобальных проблем, с которой столкнулось человечество, является проблема питания. На фоне нарастающих экологических проблем все острее проявляется проблема безопасности пищевых продуктов и проблема пищевой аллергии. По данным статистики, в крупных городах с каждым годом увеличивается количество людей с аллергией на различные пищевые продукты [1]. Производители продуктов питания постепенно осознают всю масштабность этой проблемы. Поэтому разработка новых видов гипоаллергенных продуктов и методов снижения аллергенности пищевого сырья только начинает осуществляться или находится на стадии планирования разработок. Производство гипоаллергенных продуктов технически осуществимо. Однако в настоящее время имеется ряд проблем и ограничений, которые не дают абсолютной уверенности в том, что аллергенность у продукта отсутствует, а не замаскирована или, наоборот, усилена.

Среди огромного разнообразия химических веществ, входящих в состав пищевого сырья и образующихся в процессе его переработки при получении продуктов питания, присутствуют соединения с высокими аллергенными свойствами. При употреблении таких продуктов возникает патология, называемая пищевой аллергией. Пищевая аллергия – это реакция гиперчувствительности, характеризующаяся неблагоприятными и воспроизводимыми реакциями на аллергены, источниками которых служит пища. Наиболее распространенный тип пищевой аллергии связан с иммуноглобулином E (IgE), который выявляется после приема пищи у чувствительных к специфическим аллергенам людей. Кроме того, выделяют не-IgE-зависимые аллергические реакции на пищу, к которым относятся иммуноглобулин G/иммуноглобулин M(IgG/IgM)-зависимые и T-зависимые реакции [2, 3].

Проявления IgE-зависимых аллергических реакций могут варьироваться от кожных реакций, отеков и желудочных расстройств до легкой и тяжелой анафилаксии, которая может быть опасна для жизни. Подобным образом проявляются и не-IgE-зависимые аллергические реакции, но они протекают несколько мягче. В виде приступов удушья пищевая аллергия проявляется примерно в 3 случаях из 100 [2, 4].

За последние десятилетия распространенность пищевой аллергии возросла в развитых странах и начинает повышаться в развивающихся. Это связано со снижением качества еды и заменой многих натуральных пищевых продуктов их дешевыми аналогами [5]. В зону риска пищевой аллергии входят дети. Самым распространенным типом пищевой аллергии, возникающей у детей, является аллергия на молоко, которая проявляется примерно у 1 % новорожденных, питающихся лишь материнским молоком. В дальнейшем около 70 % пациентов приобретают толерантность к молоку в возрасте 1 года, 90 % – к третьему году жизни [6]. С учетом других пищевых аллергенов (яиц, занимающих второе место по аллергенности среди детей, глютена, сои и др.) пищевая аллергия затрагивает 5–10 % новорожденных, около 5 % детей младшего возраста и 4,5 % детей школьного возраста [6–8]. Таким образом, сильнее всего пищевой аллергии подвержены новорожденные. Затем, по мере укрепления и развития иммунитета, количество аллергиков снижается вдвое. Некоторые исследователи считают, что причиной возникновения аллергии у новорожденных детей является медленный синтез иммуноглобулинов A, M, G и повышенный синтез иммуноглобулина E [9]. Пищевая аллергия на многие продукты сохраняется и у взрослых людей [10].

Помимо врожденной пищевой аллергии существует и приобретенная аллергия, вызванная попаданием в организм человека экзогенных веществ, вызывающих иммунный ответ. Появляются

психосоматические аллергии, вызванные сильными стрессами и депрессиями. Подобный тип аллергий является наиболее распространенным и чаще всего проявляющимся у взрослого населения [11]. Возможны аллергии, вызываемые продуктами питания, широко распространенными в том или ином регионе. Например, у людей, живущих в приморских районах, аллергия на морепродукты проявляется гораздо чаще, чем у жителей других регионов. Подобные аллергии можно объяснить психосоматическими расстройствами [8]. С другой стороны, пищевая аллергия может являться перекрестной реакцией на ингаляционные аллергены, т. е. сопутствовать сезонной аллергии на пыльцу растений (поллинозу). Распространенность подобного типа аллергии сильно зависит от климато-географических регионов и от источников пыльцы. В России к наиболее распространенным аллергенным растениям относятся цветущие деревья (прежде всего береза, тополь, липа и др.), злаковые и сорные растения [2, 12]. Еще одним типом перекрестной аллергии является аллергия, вызванная сочетанием аллергенов сходных и несходных пищевых источников. Термостабильные аллергены лимона имеют перекрестные реакции как с аллергенами других цитрусовых (апельсинов, мандаринов, грейпфрутов), так и с аллергенами орехов (арахиса, кешью и грецкого ореха), что связано с аллергенами косточек [13].

Единственным полноценным методом предотвращения и лечения пищевой аллергии является полный отказ от продуктов, содержащих аллергены, что практически недостижимо. Однако возможно проведение профилактики и назначение специализированных диет, снижающих аллергические симптомы и нормализующих общий аллергический фон. Аллергология постепенно движется в направлении разработки персонализированных гипоаллергенных диет, назначаемых после полного изучения клинической картины пациента [14, 15]. В связи с этим особую актуальность приобретают научные исследования и разработки по созданию гипоаллергенных продуктов для массового питания.

В работе приведены обобщенные данные по источникам пищевых аллергенов, классификация пищевых аллергенов по их стабильности и способности сохранять антигенные свойства при ферментативном и термическом воздействии, а также обобщен отечественный и международный опыт по способам снижения аллергенности компонентов пищевого сырья и производства гипоаллергенных пищевых продуктов.

#### **Объекты и методы исследования**

Объектами исследований послужили научные публикации за последние двадцать лет, посвященные вопросам пищевых аллергенов различного происхождения, способам снижения аллергенности пищевого сырья и получения гипоаллергенных

продуктов питания. В работе применяли методы анализа, систематизации и обобщения накопленных данных отечественных и зарубежных исследователей в области пищевой аллергии и методов борьбы с ней.

#### **Результаты и их обсуждение**

##### *Источники аллергенов и их классификация.*

Человек постоянно подвергается воздействию большого количества пищевых белков. Однако только их малая часть действует как активирующие факторы, вызывающие сенсибилизацию, приводящую к выработке IgE и возникновению аллергических реакций у чувствительных людей. В настоящее время считается, что за значительные аллергические реакции ответственны семь продуктов питания: орехи, молоко, яйца, рыба, моллюски, соя и пшеница [16]. В связи с этим пищевые аллергены, по своему типу являющиеся экзоаллергенами, можно разделить по типу пищевого сырья на аллергены растительного и животного происхождения [17]. Достаточно полная на настоящее время классификация пищевых аллергенов дана в работе В. А. Ревякиной [18]. В данной работе предпринята попытка классифицировать пищевые аллергены по источнику их происхождения, по типам белков растительного и животного происхождения и по стабильности этих белков.

##### *Аллергены растительного происхождения.*

Большинство растительных пищевых аллергенов могут быть объединены в несколько семейств и суперсемейств. Наиболее распространенными являются аллергены суперсемейства проламина (2S-альбумины, неспецифические белки-переносчики липидов, ингибиторы  $\alpha$ -амилазы, протеазы, трипсина,  $\alpha$ -глобулины и др.) и суперсемейства купина (гермины, вицилины, легумины). Часть растительных пищевых аллергенов гомологична белкам, участвующим в защите растений от факторов окружающей среды, и белкам устойчивости растений. Существуют несвязанные семейства белков (профилины, олеозины), которые содержат несколько растительных пищевых аллергенов [19–21].

Аллергены суперсемейства проламина получили свое название благодаря запасному белку злаков – проламину. Такие аллергены обнаруживаются в злаковых, в орехах (арахисе, лесном и грецком орехе, фундуке, фисташках и др.), бобовых (сое, чечевице, горохе, фасоли и др.), в некоторых фруктах (персиках, абрикосах, яблоках) и во многих других семенах и плодах. Наиболее распространенными представителем проламинового суперсемейства являются 2S-альбумины, обеспечивающие сенсибилизацию при употреблении арахиса, лесных орехов, бобовых и семян, и неспецифические белки-переносчики липидов, отвечающие за аллергенность фруктов [3, 16]. Большинство аллергенов, принадлежащих к суперсемейству проламинов, обладают высокой

устойчивостью к температурному воздействию, рН и желудочно-кишечным ферментам благодаря своей небольшой и компактной структуре. Это затрудняет создание гипоаллергенной продукции на основе подобных сырьевых источников [4, 20].

Аллергены суперсемейства купина представлены герминами (глобулинами с константой седиментации меньше 7S), вицилинами (7S-глобулинами), легуминами (11S-глобулинами) и другими белками, классифицированными на 57 семейств. Шире всего купины представлены в качестве запасных белков семян. Представители этого суперсемейства обнаруживаются в орехах (арахисе, грецком и бразильском орехе, кешью, фундуке), бобовых (сое, чечевице), косточковых плодах (яблоках, винограде, физалисе, томатах) и др. [3, 22].

Белки, связанные с патогенезом растений, представлены 14 группами, восемь из которых являются аллергенами (белки групп PR-1, PR-2, PR-3, PR-4, PR-5, PR-8, PR-10 и PR-14) [23]. Данные белки выполняют функцию защиты растений и вырабатываются в ответ на различные стрессовые ситуации, такие как патогенные инфекции, повреждения, химические воздействия, воздействия фитогормонов, металлов, ультрафиолетового излучения или неблагоприятных условий роста. Они ответственны за аллергенность некоторых розоцветных (яблок, персиков, абрикосов), зонтичных (моркови, сельдерея) и плодов (дыни, вишни, каштанов и др.). Некоторые из групп подобных белков участвуют в перекрестной реактивности иммуноглобулина Е между растительной пищей и пылью березы, трав и др. [16, 24]. Например, в России яблоки часто считают гипоаллергенным продуктом и нередко включают в рацион аллергиков. Однако они являются одними из самых частых аллергенных продуктов среди фруктов за счет содержания защитных белков, купинов и перекрестной реактивности [25].

Профилины, олеозины и дефинзины не относятся ни к каким суперсемействам, но являются аллергенами орехов, бобовых, зерновых, плодовых и др. Белки семейства профилинов связаны с перекрестной сенсibilизацией и встречаются в сельдерее, дыне, персиках, орехах и др. Олеозины встречаются в арахисе, а дефинзины, отвечающие за защиту растений от бактерий, – в сое, картофеле и др. [3, 20, 26].

*Аллергены животного происхождения.* Наиболее сильные пищевые аллергены животного происхождения присутствуют в молоке, яйцах, ракообразных, моллюсках и рыбе. Ученые выделяют для пищевых аллергенов животного происхождения 11 белковых семейств, среди которых семейства тропомиозина, казеина и парвальбумина [27].

Тропомиозин – это основной аллергенный белок, встречающийся у беспозвоночных. Он отвечает за регуляцию сокращения мышц, устойчив к тепловым воздействиям и ферментам желудочно-кишечного тракта. Он встречается в крабах, омарах, раках и

креветках [28]. Аллергенами некоторых видов рыб являются парвальбумины, связывающие кальций и отвечающие за работу мышц [29].

Аллергенные белки молока млекопитающих принадлежат к трем семействам и представлены  $\alpha$ -лактальбумином,  $\beta$ -лактоглобулином и казеином.  $\alpha$ -лактальбумин является кальций-связывающим белком, участвующим в синтезе лактозы.  $\beta$ -лактоглобулин действует в качестве переносчика липидов, гормонов, стероидов и т. д. Казеин, присутствующий в коровьем, козьем и овечьем молоке, является кальций-связывающим белком, который реагирует с иммуноглобулином Е. Белки молока наиболее сильно воздействуют на организм новорожденных, вызывая аллергические реакции. Аллергены молока легко подвержены ферментативному и термическому разрушению. При этом возможно их частичное удаление посредством сепарирования [30].

Аллергенами в яйцах являются овомукоид, овальбумин, овотрансферрин и лизоцим, которые находятся в яичном белке, и  $\alpha$ -ливетин, содержащийся в желтках. Овомукоид устойчив к термической и ферментативной обработке. Другие белки менее стабильны и легче разрушаются, теряя аллергенность. Пищевая аллергия на яйца занимает второе по распространенности место после аллергии на молочные продукты и сильно затрагивает детей младшего возраста [31].

Другим классификационным признаком пищевых аллергенов является их стабильность и способность сохранять антигенные свойства при ферментативном и термическом воздействии:

– класс I – пищевые белки, устойчивые к перевариванию (ферментативной обработке) и термической обработке. Их аллергенность проявляется в желудочно-кишечном тракте, затрагивает его нормальное функционирование и приводит к желудочным расстройствам. К ним относятся белки молока, яиц, рыбы, арахиса и других пищевых источников, содержащих липид-переносящие белки [26].

– класс II – пищевые белки, легко подверженные температурному и ферментативному воздействию, аллергенность которых не прямая, а опосредованная и сопряженная с перекрестной реакцией на ингаляционные аллергены растительного происхождения. К подобным пищевым аллергенам относятся белки овощей, фруктов и в малой степени белки животного происхождения. Аллергенность подобных продуктов питания увеличивается до максимума при их употреблении в сыром виде, а действие таких аллергенов и симптомов аллергии ограничивается полостью рта и горла [16, 27].

*Маркировка пищевых аллергенов.* Аллергические реакции на пищу, в отличие от других побочных реакций, могут быть вызваны минимальным количеством аллергена. Для правового регулиро-

вания маркировки пищевых аллергенов в 1963 г. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместными усилиями разработали «Кодекс Алиментариус» (англ. Codex Alimentarius) или «Продовольственный кодекс». Он регламентирует, какие аллергены должны быть указаны на этикетках пищевых продуктов. Соответствующая комиссия обеспечивает контроль за странами, находящимися в ведении ФАО и ВОЗ. Комиссия отвечает за создание правительствами стран необходимых правил для маркировки продуктов питания, которые различаются в разных странах [32].

В России принята обязательная маркировка пищевых продуктов, регламентируемая Техническим регламентом таможенного союза ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» и «Указаниями по маркировке пищевых аллергенов, пищевых добавок и формату даты» (2004 г.), установленными Россельхознадзором. Согласно этим законодательным актам компоненты пищевой продукции, способные вызывать аллергию, указываются в составе независимо от их количества. Помимо непосредственно пищевых источников аллергенов, маркировке подлежат добавленные к пищевым продуктам химические вещества (антиокислители, красители, ароматические и др. вещества), которые могут выступать как в виде аллергенов, так и в виде дополнительных факторов аллергенности. В соответствии с техническим регламентом не производится деление по источникам аллергенности, а выделяются отдельные сырьевые и связанные с ними источники (например, арахис, злаки, содержащие глютен, молоко и продукты их переработки и др.).

В целях повышения безопасности потребителей при маркировке продуктов питания необходимо указывать возможные аллергенные компоненты, не предусмотренные рецептурой продукта. Такая маркировка, согласно ТР ТС 022/2011, включает в себя дополнительные строки: «Данный продукт может содержать следы...» и т. д.

*Производство гипоаллергенных продуктов.* Одним из основных способов профилактики и борьбы с пищевой аллергией является производство гипоаллергенных продуктов, обладающих вкусовыми качествами, сопоставимыми со вкусовыми качествами натуральных аллергенных продуктов. Юридически для термина «гипоаллергенные продукты» не существует определения или стандартов. Но его применяют для продуктов, которые почти не вызывают аллергических реакций у человека. Также гипоаллергенные продукты определяются как продукты, у которых *in vivo* значительно снижена способность вызывать аллергическую реакцию по сравнению с природными продуктами [33].

В настоящее время выгодным с экономической точки зрения является производство гипоаллергенных продуктов, в которых аллергенное сырье замещено на гипоаллергенное или ферментативно измененное аллергенное сырье. Так, помимо ферментированной лактозы и гидролизатов молочных белков, применяют ферментированный яичный белок, содержащий в себе значительное количество свободных аминокислот и сою [34, 35]. Замена соей многих видов аллергенного сырья – одна из самых распространенных производственных стратегий. Например, разработаны технологии создания безглютеновых хлебобулочных изделий, в которых зерновые культуры заменены на сою [36]. Часто соя является заменителем в мясных изделиях. Хотя это лишает их аллергенов животного происхождения, у потребителей может проявляться аллергия на белки сои [37]. Поэтому применение сои как замещающего сырья должно строго регламентироваться, а товары должны быть соответствующе маркированы.

Перспективной является идея создания комплексных гипоаллергенных продуктов питания, все компоненты которых являются сами по себе гипоаллергенными. Например, создание мясных паштетов, в которых аллергенные свинина и говядина заменены на гипоаллергенные баранину, конину, мясо перепелов, куриную печень и другие компоненты [38, 39]. Но данная идея ограничена спектром существующего гипоаллергенного сырья и требует разработки новых подходов к созданию гипоаллергенных источников продуктов питания. Однако в настоящее время большинство производителей находится на стадии разработки алгоритмов создания гипоаллергенных продуктов для их применения в будущем [40]. В связи с этим представляет практический интерес обзор существующих технологий и новых тенденций, исследований и разработок получения гипоаллергенного пищевого сырья.

Принцип гипоаллергенизации заключается в блокировании, уменьшении или устранении способности аллергенов вызывать новую сенсибилизацию или аллергические реакции у сенсибилизированных людей. Для устранения или уменьшения содержания аллергенных белков используется широкий спектр технологий обработки пищевых продуктов. Например, влажное и сухое термическое воздействие, ферментативный гидролиз, модификации белков, сбраживание, воздействие облучения, ультразвука, обработка высоким гидростатическим давлением, а также методы генной инженерии [41–43].

Обработка пищевых продуктов вызывает разнообразные физические и биохимические изменения белков, такие как денатурация, разрушение до низкомолекулярных структур, агрегация и деградация. Это приводит к различным обратимым и необратимым изменениям на уровнях четвертичных, третичных

и вторичных структур, а также расщеплению или образованию внутри- и/или межмолекулярных ковалентных и нековалентных взаимодействий. Взаимодействие белков во время обработки с другими компонентами пищевого сырья, такими как углеводы и полисахариды, липиды, полифенолы и антоцианы, может привести к дополнительным модификациям [44]. Таким образом, через оказание на белки различного воздействия, IgE-эпитопы на аллергене могут быть либо разрушены, либо модифицированы или замаскированы, тем самым нарушая его способность распознаваться иммуноглобулином E [45].

Термическое воздействие является наиболее широко используемым видом технологической обработки. Оно подразумевает бланширование, пастеризацию, стерилизацию, варку, выпечку, жарку, паровую обработку и т. д. В настоящее время доказано, что термическая обработка может привести к значительным изменениям в структуре аллергена посредством денатурации, агрегации, фрагментации и реакции Майяра. Характер и степень таких изменений зависят от вида тепловой обработки, температуры и продолжительности, а также от внутренних характеристик белка и физико-химических условий его среды, приводя к повышенной, пониженной или неизменной IgE-связывающей активности пищевых аллергенов [45, 46]. Однако на многие аллергены тепловая обработка не оказывает существенного влияния из-за устойчивости их структуры. Это отчетливо видно на примере различных орехов (арахиса, фундука, миндаля, кешью): тепловая обработка не дает положительных результатов. При варке происходит вымывание аллергенов в воду без потери ими сенсибилизирующей активности. Умеренные формы термообработки (температура менее 80 °С) сохраняют аллергенные свойства яичных и молочных белков [4, 47]. Частичное снижение аллергенности путем термообработки достигается путем разрушения конформационных эпитопов, в то время как сенсибилизация к линейным эпитопам сохраняется [45].

Эффективным и специфическим воздействием на аллергенные белки является ферментативная обработка. Чаще всего применяется ферментативный гидролиз, в основе которого лежит разрушение пептидных связей и образование низкомолекулярных пептидов и аминокислот. Это ведет к нарушению структуры эпитопов, присутствующих в пищевых аллергенах. Степень гидролиза сильно зависит от аминокислотной последовательности, вторичной структуры, модификаций белка и специфичности фермента. Для этих целей используются различные ферменты микробного и растительного происхождения: трипсин, пепсин, химотрипсин, папаин, алкалаза, проназа и др. [46, 48]. Недостатком ферментативной обработки является возможность образования новых

аллергенных эпитопов вместо существующих. Кроме того, ферментативная обработка может не затронуть целевые участки аллергена, оставить фрагменты белка с сохраненным IgE-связыванием.

В настоящее время, благодаря ферментативной обработке, получают гипоаллергенные молочные продукты. Например, используя прямую ферментативную активность бактерий совместно с применением протеолитической активности ферментов (например, β-галактозидазы), получают низколактозное мороженое, насыщенное аминокислотами и другими метаболитами [49, 50]. Хотя непереносимость лактозы (гиполактазия) по факту не является аллергией, для снижения аллергенности молока применяются методы разрушения молочных аллергенов (α-лактальбумина, β-лактоглобулина и казеина) при помощи ферментов. Например, при помощи пептидазы, выделенной из желудка бабочек вида *Danaus plexippus*, проводился гидролиз казеина и сывороточных белков молока, после которого не происходила выработка антител. При этом аллергенность сывороточных белков проявлялась очень слабо [51]. В других исследованиях осуществлялось окисление ароматических соединений и цистеина при помощи лакказ, выделенных из *Trametes hirsute*, окисление тирозина при помощи тирозиназ, выделенных из *Trichoderma reesei*, и окисление ароматических соединений при помощи бактериальных пероксидаз. Это снижало аллергенность молочных продуктов. Также проводилось сшивание аминокислотных остатков глутамина и лизина, содержащихся в казеине, при помощи трансглутаминазы, сопровождаемое снижением аллергической реакции на эти аминокислоты и казеин в целом [52]. Обработка трансглутаминазой гидролизатов арахисового белка, полученных действием папаина, фицина или бромелаина, позволяет снизить на 85–95 % аллергенность при полном сохранении функциональных свойств этого вида пищевого сырья [53].

Путем ферментной обработки продуктов, содержащих аллергены, получают белковые гидролизаты из зернового сырья, молока и его компонентов. В дальнейшем они используются при создании функциональных продуктов питания (например, йогурт со сниженной аллергенностью сывороточных белков) или терапевтических средств (например, гипоаллергенный казеиновый гидролизат, применяемый для пероральной иммунотерапии на основе пептидов при аллергии на коровье молоко) [54–56].

Наряду с обработкой непосредственно ферментами появилось новое перспективное направление – использование ферментативной активности микроорганизмов для получения гипоаллергенного пищевого сырья и пищевых компонентов. Использование молочнокислых

бактерий *Lactococcus lactis* и *Lactobacillus delbrueckii* позволяет существенно снизить аллергенность  $\beta$ -лактоглобулинов молока и сыворотки [57–59]. Применение *Kluyveromyces marxianus* в сочетании с предварительной ультразвуковой обработкой снижает аллергенность  $\alpha$ - и  $\beta$ -лактоглобулинов сыворотки [60]. Гречиха, ферментированная грибами *Rhizopus oligosporus*, может стать основой для создания новых гипоаллергенных продуктов [61].

Новым подходом к гипоаллергенизации пищевого сырья и продуктов является частичное или полное удаление аллергенных белков путем их селективного связывания каким-либо активным компонентом. Например, осаждение  $\beta$ -лактоглобулина из молочной сыворотки хитозаном. Преимуществом метода является возможность регенерации хитозана с его последующим повторным применением. Обработанная молочная сыворотка является продуктом с пониженной аллергенностью. Это позволяет использовать ее в продуктах функционального назначения, как и в случае с белковыми гидролизатами [62]. Исследования показывают, что перспективными комплексообразователями для аллергенных белков могут выступать эпигаллокатехин-3-галлат и хлорогеновая кислота для тропомиозина креветок и  $\alpha$ - и  $\beta$ -лактоглобулинов сыворотки, кофейная, хлорогеновая и феруловая кислоты, экстракты черники и клюквы, содержащие полифенолы, для аллергенных белков арахиса [63–68].

Химическая модификация аллергенных белков представляет собой перспективный подход в получении гипоаллергенных пищевых компонентов. Модификация  $\beta$ -лактоглобулина молока путем гликозилирования галактозой в сочетании с ультразвуковой обработкой сопровождается изменением вторичной и третичной структур белка, что снижает способность связывания с иммуноглобулином E и G [69]. Модификация  $\alpha$ -лактальбумина путем гликозилирования, фосфорилирования и ацетилирования приводит к изменению конформационной структуры белка и снижению аллергенности молочной сыворотки [70]. Модификация аллергенных белков гречихи обыкновенной (*Fagopyrum esculentum*) полисахаридами арабиногалактаном и ксиланом по реакции Майера привела к снижению аллергенности этих белков [71]. Несмотря на то, что эти результаты являются многообещающими, они нуждаются в обосновании и клинических испытаниях, чтобы окончательно подтвердить возможность их использования для производства гипоаллергенных продуктов питания.

Перспективными направлениями получения гипоаллергенных компонентов могут быть такие способы обработки пищевого сырья, как прямое воздействие высокого гидростатического давления, микроволнового, ультрафиолетового и гамма-излучения, фокусированного ультразвука высокой

интенсивности [43, 45]. Показано, что обработка креветок ультразвуком высокой интенсивности приводит к значительному снижению уровня тропомиозина [72]. Описано несколько примеров влияния высокого гидростатического давления на аллергенность таких продуктов, как молочный  $\beta$ -лактоглобулин, проростки сои и продукты тофу, белки колбасного фарша [73–75]. Экструзионная обработка соевого белка и кукурузной муки с влажностью 20 % приводит к получению низкоаллергенного сырья [76].

Разработка комбинированных методик получения гипоаллергенного сырья ведется уже длительное время. Предпринимаются попытки применять комбинации из уже известных классических методик (термической и ферментативной обработки) с различными физическими и химическими способами обработки. Комбинации разных типов процессов и видов обработки, которые могут действовать синергетически, оказываются эффективными в достижении снижения аллергенности белка. Применение этих технологий приводит к более глубокому разрушению аллергенов или модификации структуры белка и к частичному или полному снижению аллергенности пищевого продукта [77]. В исследовании, объединяющем влияние высокого давления и ферментативного гидролиза, было показано, что гидролизаты  $\beta$ -лактоглобулина молока, полученные посредством воздействия высокого давления (400 МПа) и ферментов (пепсина и хемотрипсина), не вызывали аллергии у мышей с аллергией на молоко. В данном случае высокое давление изменяло конформацию белка и облегчало его ферментацию [78]. Гидролиз сывороточных белков при помощи пепсина под давлением 400 МПа позволяет получать гипоаллергенный гидролизат, который может использоваться для лечения аллергии на молоко у диагностированных пациентов [79]. Использование комбинации высокого давления и ферментативного гидролиза препаратом Flavourzyme приводит к значительному снижению аллергенности соевых белков и может применяться для получения низкоаллергенных соевых ингредиентов [80]. Имеются исследования, в которых было изучено совместное влияние высокого давления и температуры. Обработка экстрактов креветочного тропомиозина при помощи давления в 500 МПа при 55 °С в течение 10 мин снижала аллергическую реакцию на белок у лабораторных мышей, а обработка при 650 МПа и 100 °С в течение 15 мин снижала аллергенность грецкого ореха [77, 81].

Современным подходом к созданию гипоаллергенного сырья является генетическая модификация сырья с целью подавления нативных генов, кодирующих аллергенные белки, селекция с использованием генотипов и генетических маркеров низкой аллергенности и селективный отбор низкоаллергенных сортов. Важной составляющей этого подхода является выделение и анализ

структуры эпитопов, ответственных за связывание с иммуноглобулином Е и установление структуры комплементарной ДНК, кодирующей эти белки [82, 83].

С использованием генетической модификации были получены сорта сои, лишённые части аллергенных белков, и сорт пшеницы, лишённый гена, кодирующего образование глиадина [45, 84–86].

Для создания гипоаллергенного сырья растительного происхождения может применяться сайт-направленный мутагенез. Этот метод молекулярной биологии используется для внесения специфических и преднамеренных изменений в последовательность ДНК гена для получения гипоаллергенных мутантов специфического пищевого аллергена. Они могут применяться в иммунотерапии с небольшим количеством побочных реакций. Подход заключается в мутантном изменении последовательности IgE-связывающих эпитопов или изменении вторичной структуры белка посредством перекрытия (смещения одного или двух положений аминокислот), замены или разрушения дисульфидных мостиков в домене белка. Полученный гипоаллергенный вариант белка экспрессируется в *Escherichia coli* и тестируется на пониженную иммунореактивность IgE. Успешные результаты наблюдались в отношении яичных аллергенов: разрушение двух из девяти цистеин-цистеиновых мостиков посредством сайт-направленного мутагенеза позволило получить гипоаллергенный вариант белка Gal d 1 (овомукоида) [87]. Подобные эксперименты проводились с аллергенами креветок (белка Pen a 1) и арахиса (белков Ara h 1, Ara h 2 и Ara h 3). Однако их результаты не были апробированы клинически [88, 89]. Использование технологии *CRISPR/Cas9* для получения куриных яиц с мутантным геном основного аллергенного белка – овомукоида – открывает перспективы создания гипоаллергенного варианта этого пищевого сырья [90]. Выделена комплементарная ДНК Ara h 3-im, родственная Ara h 3, кодирующей основной аллергенный белок арахиса. Белок арахин, кодируемый этой ДНК, обладает низкими аллергенными свойствами и потенциально может позволить выращивать менее аллергенный арахис [91]. Однако подобные генетические манипуляции затруднены многими законодательными актами и в России пока не нашли широкого распространения.

### Выводы

В статье приведена классификация пищевых аллергенов по источникам их происхождения. Приведены основные аллергенные белки растительного и животного происхождения. Приведены два класса пищевых аллергенов по их стабильности и способности сохранять антигенные свойства при термической и ферментативной обработке.

Поскольку в настоящее время не определены пороговые значения основных аллергенов в продуктах

питания, производитель обязан указывать на этикетке компоненты пищевой продукции, способные вызывать аллергию независимо от их количества.

В настоящее время наиболее широко применяемыми методами получения гипоаллергенных компонентов пищевого сырья и продуктов питания являются ферментативная и термическая обработка. В последние годы появился ряд новых подходов снижения аллергенности компонентов пищевого сырья и получения гипоаллергенных продуктов. Ферментативную обработку комбинируют с такими видами физического воздействия на пищевое сырьё, как высокое гидростатическое давление и ультразвук высокой интенсивности. Использование ферментативной активности микроорганизмов вместо обработки ферментами – новое перспективное направление в получении гипоаллергенного сырья.

Достижения протеомики открывают новые подходы к снижению аллергенности пищевого сырья, такие как химическая модификация аллергенных белков (гликозилирование, фосфорилирование, ацилирование) и комплексообразование с полифенолами, антоцианами и другими соединениями.

Наиболее перспективным подходом получения гипоаллергенного сырья считается его генетическая модификация с целью подавления нативных генов, кодирующих аллергенные белки, селекция с использованием генотипов и генетических маркеров низкой аллергенности и селективный отбор низкоаллергенных сортов. Однако современные методики гипоаллергенизации посредством генетических изменений все еще сложны, трудоемки и недостаточно изучены.

Несмотря на то, что по всем описанным подходам результаты являются многообещающими, они нуждаются в обосновании и клинических испытаниях, чтобы окончательно подтвердить возможность их использования для производства гипоаллергенных продуктов питания.

### Критерии авторства

В. В. Бахарев руководил проектом. Д. А. Громов и А. В. Борисова выполнили основной литературный обзор.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Contribution

V.V. Bakharev supervised the project. D.A. Gromov and A.V. Borisova reviewed the available scientific articles.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.



### Список литературы

1. Food allergy in adults: Substantial variation in prevalence and causative foods across Europe / S. A. Lyons [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019. Vol. 7. № 6. P. 1920–1928. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.044>.
2. Сидорович О. И., Лусс Л. В., Цыпкина Е. А. Пищевая аллергия как проявление перекрестной реакции на ингаляционные аллергены // *Астма и аллергия*. 2017. № 1. С. 26–32.
3. Грищенко Е. А. Базовые понятия аллергологии (часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016. Т. 47. № 4. С. 37–44. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2016-00023>.
4. Sicherer S. H., Sampson H. A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 141. № 1. P. 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>.
5. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis / B. I. Nwaru [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 69. № 8. P. 992–1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>.
6. Japanese guidelines for food allergy 2020 / M. Ebisawa [et al.] // *Allergology International*. 2020. Vol. 69. № 3. P. 370–386. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.03.004>.
7. Prevalence and correlates of food allergy among medicaid-enrolled United States children / L. A. Bilaver [et al.] // *Academic Pediatrics*. 2021. Vol. 21. № 1. P. 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2020.03.005>.
8. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe / S. A. Lyons [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020. Vol. 8. № 8. P. 2736–2746. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.020>.
9. Кцюн Л. А., Бабакехвян Т. М. Современные взгляды на патогенез аллергических заболеваний // *Трудный пациент*. 2016. Т. 14. № 8–9. С. 34–39.
10. Частота встречаемости и особенности течения аллергических реакций у взрослых / Г. С. Жумабекова [и др.] // *Медицина и экология*. 2017. Т. 84. № 3. С. 74–77.
11. Food allergy is associated with depression and psychological distress: A web-based study in 11,876 Japanese / S. Hidese [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. 2019. Vol. 245. P. 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.119>.
12. Лабораторные предикторы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией / О. А. Ерешко [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2017. Т. 96. № 2. С. 41–46.
13. Прилуцкий А. С., Лыгина Ю. А. Аллергия к лимону: обзор литературы // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019. Т. 59. № 4. С. 4–14. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00017>.
14. Использование индивидуально подобранной гипоаллергенной диеты в лечении больных с воспалительными заболеваниями кишечника / О. А. Крюкова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. Т. 162. № 2. С. 28–35. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-28-35>.
15. Крюкова О. А., Матышева Н. Н., Дрыгин А. Н. Применение гипоаллергенных диет в лечении больных с воспалительными заболеваниями кишечника // *Медицина: теория и практика*. 2019. Т. 4. № 1. С. 205–213.
16. Food allergens: Classification, molecular properties, characterization, and detection in food sources / L. Monaci [et al.] // *Advances in food and nutrition research*. Vol. 93 / F. Toldra editor. Elsevier, 2020. P. 113–146. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2020.03.001>.
17. Беркетова Л. В., Христинина Е. В. Аллергены в продуктах питания // *Бюллетень науки и практики*. 2018. Т. 4. № 12. С. 197–207. <https://doi.org/10.5281/zenodo.2256763>.
18. Ревякина В. А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89. № 4. С. 186–192. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052>.
19. Агафонова Е. В., Решетникова И. Д., Фассахов Р. С. Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии // *Практическая медицина*. 2016. Т. 95. № 3. С. 7–12.
20. Фенотипы пищевой аллергии у детей / В. А. Ревякина [и др.] // *Вопросы питания*. 2016. Т. 85. № 1. С. 75–80. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00009>.
21. Гамбаров С. С., Кцюн Л. А. Реалии современной аллергологии, аллергодиагностики // *Трудный пациент*. 2019. Т. 17. № 3. С. 47–50. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10020>.
22. Fruit allergies: Beware of the seed allergens! / A. Barre [et al.] // *Revue Française d'Allergologie*. 2018. Vol. 58. № 4. P. 308–317. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.01.009>.
23. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families / M. Sinha [et al.] // *The Scientific World Journal*. 2014. Vol. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/543195>.
24. Pathogenesis related proteins: A defensin for plants but an allergen for humans / R. Arora [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 157. P. 659–672. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.223>.

25. Ткаченко К. Е., Прилуцкий А. С. Сенсibilизация к антигенам различных сортов яблока у лиц взрослого возраста // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19. № 5.
26. Грищенко Е. А. Базовые понятия аллергологии (часть 2) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017. Т. 48. № 1. С. 36–48. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2017-00006>.
27. Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности / Т. А. Евдокимова [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. № 2. С. 6–11.
28. Cow's milk allergens: Screening gene markers for the detection of milk ingredients in complex meat products / C. Villa [et al.] // *Food Control*. 2020. Vol. 108. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106823>.
29. Mikita C. P., Padlan E. A. Why is there a greater incidence of allergy to the tropomyosin of certain animals than to that of others? // *Medical Hypotheses*. 2007. Vol. 69. № 5. P. 1070–1073. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.12.060>.
30. Molecular characterization of B-cell epitopes for the major fish allergen, parvalbumin, by shotgun proteomics, protein-based bioinformatics and IgE-reactive approaches / M. Carrera [et al.] // *Journal of Proteomics*. 2019. Vol. 200. P. 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.04.005>.
31. Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований / М. М. Федотова [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17. № 2. С. 156–166. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-156-166>.
32. Cheng C. Codex Alimentarius Commission // *Encyclopedia of food security and sustainability* / P. Ferranti, E. M. Berry, J. R. Anderson editors. Elsevier, 2019. P. 50–55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22376-7>.
33. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: Amendment to previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology / A. Høst [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008. Vol. 19. № 1. P. 1–4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00680.x>.
34. Зорин С. Н., Сидорова Ю. С., Мазо В. К. Ферментативные гидролизаты белков молочной сыворотки и куриного яйца: получение, физико-химическая и иммунохимическая характеристики // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89. № 1. С. 64–68. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10007>.
35. Зорин С. Н. Ферментативные гидролизаты пищевых белков для специализированных пищевых продуктов диетического (лечебного и профилактического) питания // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88. № 3. С. 23–31. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10026>.
36. Разработка биотехнологии гипоаллергенных безглютеновых хлебобулочных изделий / Л. И. Кузнецова [и др.] // *Вопросы питания*. 2018. Т. 87. № 5. С. 221–222. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10331>.
37. Пчелкина В. А. Гистологические методы выявления растительных белков-аллергенов в мясных продуктах // *Все о мясе*. 2016. № 1. С. 50–53.
38. Лях В. А., Федянина Л. Н., Смертина Е. С. Формирование и оценка потребительских свойств паштетов из гипоаллергенного сырья // *Техника и технология пищевых производств*. 2016. Т. 40. № 1. С. 32–38.
39. Способ получения функционального мясного крема: пат. 2716049С1 Российская Федерация. № 2019129548 / Патиева А. М. [и др.]; заявл. 18.09.2019; опубл. 05.03.2020, Бюл. № 7. 8 с.
40. Калтович И. А. Алгоритм создания инновационных мясных продуктов гипоаллергенной направленности // *Все о мясе*. 2016. № 4. С. 46–50.
41. Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens / E. N. Clare Mills [et al.] // *Molecular Nutrition and Food Research*. 2009. Vol. 53. № 8. P. 963–969. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800236>.
42. Mahler V., Goodman R. E. Definition and design of hypoallergenic foods // *Molecular allergy diagnostics: Innovation for a better patient management* / J. Kleine-Tebbe, T. Jakob editors. Cham: Springer, 2017. P. 487–511. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-42499-6\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-319-42499-6_27).
43. Food processing and allergenicity / K. C. M. Verhoeckx [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. 2015. Vol. 80. P. 223–240. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.03.005>.
44. Vanga S. K., Singh A., Raghavan V. Review of conventional and novel food processing methods on food allergens // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017. Vol. 57. № 10. P. 2077–2094. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1045965>.
45. L'Hocine L., Achouri A., Pitre M. Hypoallergenic foods: Development and relevance in the management of food allergy // *Encyclopedia of food chemistry* / L. Melton, F. Shahidi, P. Varelis editors. Elsevier, 2019. P. 419–427. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21762-9>.
46. Rahaman T., Vasiljevic T., Ramchandran L. Effect of processing on conformational changes of food proteins related to allergenicity // *Trends in Food Science and Technology*. 2016. Vol. 49. P. 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.001>.
47. Extended boiling of peanut progressively reduces IgE allergenicity while retaining T cell reactivity / B. Tao [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. 2016. Vol. 46. № 7 P. 1004–1014. <https://doi.org/10.1111/cea.12740>.
48. Andjelkovic U. Food allergy and food allergens // *Comprehensive Foodomics* / A. Cifuentes editor. Elsevier, 2020. P. 157–174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22844-8>.

49. Добрян Е. И., Ильина А. М., Горлова А. И. Получение функциональных продуктов на основе ферментативного гидролиза лактозы // Пищевая промышленность. 2019. № 4. С. 36–37. <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10017>.
50. Низколактозное сливочное мороженое для диабетиков / Т. П. Арсеньева [и др.] // Процессы и аппараты пищевых производств. 2012. № 1. С. 1–7.
51. Gut peptidases from a specialist herbivore of latex plants are capable of milk protein hydrolysis: Inputs for hypoallergenic milk formulas / J. P. B. Oliveira [et al.] // Food Chemistry. 2018. Vol. 255. P. 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.032>.
52. Способ получения подкисленного белкового продукта из казеина и полученный таким образом продукт: пат. 2741528С2 Российская Федерация. № 2018120329 / Нурми Н., Мюллеринен П.; заявл. 02.11.2016; опубл. 26.01.2021, Бюл. № 3. 23 с.
53. Peanut allergen reduction and functional property improvement by means of enzymatic hydrolysis and transglutaminase crosslinking / S. Meng [et al.] // Food Chemistry. 2020. Vol. 302. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125186>.
54. Способ получения белкового гидролизата из зернового сырья: пат. 2604197С1 Российская Федерация. № 2015155684/10 / Мелешкина Е. П., Витол И. С., Карпиленко Г. П.; заявл. 25.12.2015; опубл. 10.12.2016, Бюл. № 34. 6 с.
55. Способ получения йогурта со сниженной аллергенностью сывороточных белков: пат. 2595393С1 Российская Федерация. № 2015136603/10 / Мельникова Е. И. [и др.]; заявл. 28.08.2015; опубл. 27.08.2016, Бюл. № 24. 7 с.
56. Способ обработки молочной сыворотки: пат. 2510849С1 Российская Федерация. № 2012145998/10 / Бакулин А. В. [и др.]; заявл. 30.10.2012; опубл. 10.04.2014, Бюл. № 10. 6 с.
57. Allergenicity reduction of bovine milk  $\beta$ -lactoglobulin by proteolytic activity of *Lactococcus lactis* BMC12C and BMC19H isolated from Iranian dairy products / R. Kazemi [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. 2018. Vol. 112. P. 876–881. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.02.044>.
58. Proteolytic action of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* CRL 656 reduces antigenic response to bovine  $\beta$ -lactoglobulin / M. Pescuma [et al.] // Food Chemistry. 2011. Vol. 127. № 2. P. 487–492. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.029>.
59. *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* CRL 454 cleaves allergenic peptides of  $\beta$ -lactoglobulin / M. Pescuma [et al.] // Food Chemistry. 2015. Vol. 170. P. 407–414. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.086>.
60. Reducing antigenicity of bovine whey proteins by *Kluyveromyces marxianus* fermentation combined with ultrasound treatment / W. Zhao [et al.] // Food Chemistry. 2020. Vol. 311. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125893>.
61. Hypoallergenic buckwheat flour preparation by *Rhizopus oligosporus* and its application to soba noodle / T. Handoyo [et al.] // Food Research International. 2006. Vol. 39. № 5. P. 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2005.12.003>.
62. Hypoallergenic casein hydrolysate for peptide-based oral immunotherapy in cow's milk allergy / H. M. Ueno [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. Vol. 142. № 1. P. 330–333. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.005>.
63. Changes in structure and allergenicity of shrimp tropomyosin by dietary polyphenols treatment / L. Lv [et al.] // Food Research International. 2021. Vol. 140. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109997>.
64. Reducing the allergenic capacity of  $\beta$ -lactoglobulin by covalent conjugation with dietary polyphenols / X. Wu [et al.] // Food Chemistry. 2018. Vol. 256. P. 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.158>.
65. Effect of chlorogenic acid covalent conjugation on the allergenicity, digestibility and functional properties of whey protein / H. Xu [et al.] // Food Chemistry. 2019. Vol. 298. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125024>.
66. Protein structure modification and allergenic properties of whey proteins upon interaction with tea and coffee phenolic compounds / T. B. Pessato [et al.] // Journal of Functional Foods. 2018. Vol. 51. P. 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.019>.
67. Chung S.-Y., Champagne E. T. Reducing the allergenic capacity of peanut extracts and liquid peanut butter by phenolic compounds // Food Chemistry. 2009. Vol. 115. № 4. P. 1345–1349. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.01.052>.
68. Peanut protein-polyphenol aggregate complexation suppresses allergic sensitization to peanut by reducing peanut-specific IgE in C3H/HeJ mice / R. R. Bansode [et al.] // Food Chemistry. 2019. Vol. 299. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125025>.
69. Glycation of  $\beta$ -lactoglobulin combined by sonication pretreatment reduce its allergenic potential / Y.-H. Shao [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 164. P. 1527–1535. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.223>.
70. The mechanism of the reduction in allergenic reactivity of bovine  $\alpha$ -lactalbumin induced by glycation, phosphorylation and acetylation / J. Liu [et al.] // Food Chemistry. 2020. Vol. 310. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125853>.
71. Reduction of *in vitro* allergenicity of buckwheat Fag e 1 through the Maillard-type glycosylation with polysaccharides / S. Nakamura [et al.] // Food Chemistry. 2008. Vol. 109. № 3. P. 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.12.075>.
72. Dong X., Wang J., Raghavan V. Effects of high-intensity ultrasound processing on the physiochemical and allergenic properties of shrimp // Innovative Food Science and Emerging Technologies. 2020. Vol. 65. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102441>.
73. Towards understanding the effect of high pressure on food protein allergenicity:  $\beta$ -lactoglobulin structural studies / K. Kurpiewska [et al.] // Food Chemistry. 2019. Vol. 270. P. 315–321. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.104>.
74. High hydrostatic pressure effects on immunoreactivity and nutritional quality of soybean products / E. Peñas [et al.] // Food Chemistry. 2011. Vol. 125. № 2. P. 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.09.023>.

75. Hajós G., Polgár M., Farkas J. High-pressure effects on IgE immunoreactivity of proteins in a sausage batter // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2004. Vol. 5. № 4. P. 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2004.07.005>.
76. Effect of the extrusion process on allergen reduction and the texture change of soybean protein isolate-corn and soybean flour-corn mixtures / H. Zheng [et al.] // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2020. Vol. 64. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102421>.
77. Effects of combined high pressure and thermal treatments on the allergenic potential of shrimp (*Litopenaeus vannamei*) tropomyosin in a mouse model of allergy / F. Long [et al.] // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2015. Vol. 29. P. 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2015.03.002>.
78. In vivo methods for testing allergenicity show that high hydrostatic pressure hydrolysates of  $\beta$ -lactoglobulin are immunologically inert / I. López-Expósito [et al.] // *Journal of Dairy Science*. 2012. Vol. 95. № 2. P. 541–548. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4646>.
79. Pepsin treatment of whey proteins under high pressure produces hypoallergenic hydrolysates / D. Lozano-Ojalvo [et al.] // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2017. Vol. 43. P. 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.07.032>.
80. High pressure processing assisted enzymatic hydrolysis – An innovative approach for the reduction of soy immunoreactivity / P. Meinschmidt [et al.] // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2017. Vol. 40. P. 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2016.06.022>.
81. The allergenic potential of walnuts treated with high pressure and heat in a mouse model of allergy / X. Yang [et al.] // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2017. Vol. 39. P. 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2016.12.001>.
82. Expression and epitope analysis of the major allergenic protein Fag e 1 from buckwheat / H. Yoshioka [et al.] // *Journal of Plant Physiology*. 2004. Vol. 161. № 7. P. 761–767. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2004.01.010>.
83. Yoshida S., Ichimura A., Shiomi K. Elucidation of a major IgE epitope of Pacific mackerel parvalbumin // *Food Chemistry*. 2008. Vol. 111. № 4. P. 857–861. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.04.062>.
84. Ogawa T., Samoto M., Takahashi K. Soybean allergens and hypoallergenic soybean products // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2000. Vol. 46. № 6. P. 271–279. <https://doi.org/10.3177/jnsv.46.271>.
85. Low allergen wheat: patent JP2020110094A.
86. Characterization of a hypoallergenic wheat line lacking  $\omega$ -5 gliadin / K. Kohno [et al.] // *Allergology International*. 2016. Vol. 65. № 4. P. 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.03.002>.
87. Hypoallergenic variant of the major egg white allergen gal d 1 produced by disruption of cysteine bridges / P. R. Dhanapala [et al.] // *Nutrients*. 2017. Vol. 9. № 2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1893>.
88. Production and characterization of eggs from hens with ovomucoid gene mutation / T. Mukae [et al.] // *Poultry Science*. 2021. Vol. 100. № 2. P. 452–460. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.10.026>.
89. Reduced allergenic potency of VR9-1, a mutant of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin) / G. Reese [et al.] // *Journal of Immunology*. 2005. Vol. 175. № 12. P. 8354–8364. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8354>.
90. A phase 1 study of heat/phenol-killed, *E. coli*-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy / R. A. Wood [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013. Vol. 68. № 6. P. 803–808. <https://doi.org/10.1111/all.12158>.
91. Kang I.-H., Gallo M. Cloning and characterization of a novel peanut allergen Ara h 3 isoform displaying potentially decreased allergenicity // *Plant Science*. 2007. Vol. 172. № 2. P. 345–353. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2006.09.014>.

## References

1. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, Clausen M, et al. Food allergy in adults: Substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(6):1920–1928. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.044>.
2. Sidorovich OI, Luss LV, Tsyvkina EA. Pishchevaya allergiya kak proyavlenie perekrestnoy reaktsii na ingyalyatsionnye allergeny [Food allergy as a manifestation of a cross-reaction to inhalation allergens]. *Astma i allergiya [Asthma and Allergy]*. 2017;(1):26–32. (In Russ.).
3. Grishchenko EA. Basic concepts of allergology. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2016;47(4):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2016-00023>.
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):41–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;69(8):992–1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>.

6. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, Aihara Y, Ito S, Imai T, et al. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergology International*. 2020;69(3):370–386. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.03.004>.
7. Bilaver LA, Kanaley MK, Fierstein JL, Gupta RS. Prevalence and correlates of food allergy among medicaid-enrolled United States children. *Academic Pediatrics*. 2021;21(1):84–92. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2020.03.005>.
8. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(8):2736–2746. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.020>.
9. Ktsoyan LA, Babakyokhvyan TM. Modern view upon the pathogenesis of allergic diseases. *Difficult Patient*. 2016;14(8–9):34–39. (In Russ.).
10. Zhumabekova GS, Ibrayev SA, Azhimetova GN, Ustemirova MM. Frequency and characteristics of allergic reactions state in adults at prehospital stage. *Medicine and Ecology*. 2017;84(3):74–77. (In Russ.).
11. Hidese S, Nogawa S, Saito K, Kunugi H. Food allergy is associated with depression and psychological distress: A web-based study in 11,876 Japanese. *Journal of Affective Disorders*. 2019;245:213–218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.119>.
12. Ereshko OA, Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishnyova EA, Snovskaya MA, Petrovskaya MI, et al. Laboratory efficiency predictors of allergen-specific immunotherapy of pollen allergens in children with pollinosis and cross food allergy. *Pediatrics*. *Journal named after G.N. Speransky*. 2017;96(2):41–46. (In Russ.).
13. Prilutskiy OS, Lyhina YuA. Allergy to lemon: review of literature. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2019;59(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00017>.
14. Kryukova OA, Matysheva NN, Drygin AN, Khavkin AI. Use of a customized hypoallergenic diet in treatment of patients with the inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2019;162(2):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-28-35>.
15. Kryukova OA, Matysheva NN, Drygin AN. Use of a customized hypoallergenic diet in treatment of patients with the inflammatory bowel diseases. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(1):205–213. (In Russ.).
16. Monaci L, Pilolli R, De Angelis E, Crespo JF, Novak N, Cabanillas B. Food allergens: Classification, molecular properties, characterization, and detection in food sources. In: Toldra F, editor. *Advances in food and nutrition research*. Vol. 93. Elsevier; 2020. pp. 113–146. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2020.03.001>.
17. Berketova LV, Khristinina EV. Allergens in food products. *Bulletin of Science and Practice*. 2018;4(12):197–207. (In Russ.). <https://doi.org/10.5281/zenodo.2256763>.
18. Revyakina VA. The problem of food allergies at the present stage. *Problems of Nutrition*. 2020;89(4):186–192. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052>.
19. Agafonova EV, Reshetnikova ID, Fassakhov RS. Component allergy diagnostics: opportunities for predicting the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. *Practical medicine*. 2016;95(3):7–12. (In Russ.).
20. Revyakina VA, Larkova IA, Kuvshinova ED, Shavkina MI, Mukhortykh VA. Phenotypes of food allergy in children. *Problems of Nutrition*. 2016;85(1):75–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00009>.
21. Gambarov SS, Ktsoyan LA. Reality of modern allergology, allergy diagnostics. *Difficult Patient*. 2019;17(3):47–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10020>.
22. Barre A, Simplicien M, Benoist H, Rougé P. Fruit allergies: Beware of the seed allergens! *Revue Française d'Allergologie*. 2018;58(4):308–317. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.01.009>.
23. Sinha M, Singh RP, Kushwaha GS, Iqbal N, Singh A, Kaushik S, et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *The Scientific World Journal*. 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/543195>.
24. Arora R, Kumar A, Singh IK, Singh A. Pathogenesis related proteins: A defensin for plants but an allergen for humans. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;157:659–672. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.223>.
25. Tkachenko KE, Prilutskiy AS. Sensibilizatsiya k antigenam razlichnykh sortov yabloka u lits vzroslogo vozrasta [Sensitization to antigens of various apple varieties in adults]. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(S). (In Russ.).
26. Grishchenko EA. Basic concepts of allergology (Part 2). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2017;48(1):36–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2017-00006>.
27. Evdokimova TA, Petrovskii FI, Ogorodova LM, Fedotova MM, Fedorova OS. Features of clinical phenotypes of food allergy syndrome of cross-reactivity. *Current Pediatrics*. 2013;12(2):6–11. (In Russ.).
28. Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, Mafra I. Cow's milk allergens: Screening gene markers for the detection of milk ingredients in complex meat products. *Food Control*. 2020;108. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106823>.
29. Mikita CP, Padlan EA. Why is there a greater incidence of allergy to the tropomyosin of certain animals than to that of others? *Medical Hypotheses*. 2007;69(5):1070–1073. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.12.060>.
30. Carrera M, González-Fernández Á, Magadán S, Mateos J, Pedrós L, Medina I, et al. Molecular characterization of B-cell epitopes for the major fish allergen, parvalbumin, by shotgun proteomics, protein-based bioinformatics and IgE-reactive approaches. *Journal of Proteomics*. 2019;200:123–133. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.04.005>.

31. Fedotova MM, Fedorova OS, Konovalova YuV, Kamaltynova EM, Nagaeva TA, Ogorodova LM. Hen's egg allergy: an update. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):156–166. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-156-166>.
32. Cheng C. Codex Alimentarius Commission. In: Ferranti P, Berry EM, Anderson JR, editors. *Encyclopedia of food security and sustainability*. Elsevier; 2019. pp. 50–55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22376-7>.
33. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: Amendment to previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(1):1–4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00680.x>.
34. Zorin SN, Sidorova YuS, Mazo VK. Enzymatic hydrolysates of whey protein and chicken egg protein: Production, physical-chemical and immunochemical characteristics. *Problems of Nutrition*. 2020;89(1):64–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10007>.
35. Zorin SN. Enzymatic hydrolysates of food proteins for specialized foods for therapeutic and prophylactic nutrition. *Problems of Nutrition*. 2019;88(3):23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10026>.
36. Kuznetsova LI, Savkina OA, Parakhina OI, Lokachuk MN. Razrabotka biotekhnologii gipoallergennykh bezglyutenovykh khlebobulochnykh izdeliy [New biotechnology for hypoallergenic gluten-free bakery products]. *Problems of Nutrition*. 2018;87(S5):221–222. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10331>.
37. Pchelkina VA. Histological methods for detection of plant protein allergens in meat products. *Vsyo o Myase*. 2016;(1):50–53. (In Russ.).
38. Lyakh VA, Fedyanina LN, Smertina ES. Development and evaluation of consumer properties of hypoallergenic meat pastes. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2016;40(1):32–38. (In Russ.).
39. Patieva AM, Zykova AV, Patieva SV, Verigina YuV, Lodyagina AP. Method for production of functional meat cream. Russia patent RU 2716049C1. 2020.
40. Kaltovich IV. Hypoallergenic meat products creation method. *Vsyo o Myase*. 2016;(5):46–50. (In Russ.).
41. Clare Mills EN, Sancho AI, Rigby NM, Jenkins JA, Mackie AR. Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2009;53(8):963–969. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800236>.
42. Mahler V, Goodman RE. Definition and design of hypoallergenic foods. In: Kleine-Tebbe J, Jakob T, editors. *Molecular allergy diagnostics: Innovation for a better patient management*. Cham: Springer; 2017. pp. 487–511. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-42499-6\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-319-42499-6_27).
43. Verhoeckx KCM, Vissers YM, Baumert JL, Faludi R, Feys M, Flanagan S, et al. Food processing and allergenicity. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;80:223–240. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.03.005>.
44. Vanga SK, Singh A, Raghavan V. Review of conventional and novel food processing methods on food allergens. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;57(10):2077–2094. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1045965>.
45. L'Hocine L, Achouri A, Pitre M. Hypoallergenic foods: Development and relevance in the management of food allergy. In: Melton L, Shahidi F, Varelis P, editors. *Encyclopedia of food chemistry*. Elsevier; 2019. pp. 419–427. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21762-9>.
46. Rahaman T, Vasiljevic T, Ramchandran L. Effect of processing on conformational changes of food proteins related to allergenicity. *Trends in Food Science and Technology*. 2016;49:24–34. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.001>.
47. Tao B, Bernardo K, Eldi P, Chegeni N, Wiese M, Colella A, et al. Extended boiling of peanut progressively reduces IgE allergenicity while retaining T cell reactivity. *Clinical and Experimental Allergy*. 2016;46(7):1004–1014. <https://doi.org/10.1111/cea.12740>.
48. Andjelkovic U. Food allergy and food allergens. In: Cifuentes A, editor. *Comprehensive Foodomics*. Elsevier; 2020. pp. 157–174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22844-8>.
49. Dobriyan EI, Ilyina AM, Gorlova AI. The manufacture of functional products based on lactose fermentative hydrolysis. *Food Industry*. 2019;(4):36–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10017>.
50. Arsenjeva TP, Yakovleva YuA, Maksotova RM, Orazbek AO. Low lactose level creamy ice-cream for diabetics. *Protsessy i apparaty pishchevykh proizvodstv [Food Production Processes and Facilities]*. 2012;(1):1–7. (In Russ.).
51. Oliveira JPB, Ramos MV, Lopes FES, Studart IC, Oliveira JS, Lobo MDP, et al. Gut peptidases from a specialist herbivore of latex plants are capable of milk protein hydrolysis: Inputs for hypoallergenic milk formulas. *Food Chemistry*. 2018;255:260–267. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.032>.
52. Nurmi N, Myllarinen P. Method for producing acidified protein product from casein and product thus obtained. Russia patent RU 2741528C2. 2021.
53. Meng S, Tan Y, Chang S, Li J, Maleki S, Puppala N, et al. Peanut allergen reduction and functional property improvement by means of enzymatic hydrolysis and transglutaminase crosslinking. *Food Chemistry*. 2020;302. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125186>.

54. Meleshkina EP, Vitol IS, Karpilenko GP. Method of producing protein hydrolysate from grain raw material. Russia patent RU 2604197C1. 2016.
55. Melnikova EI, Bogdanova EV, Ponomareva NV, Korzhov RP. Method for production of yoghurt with reduced allergenicity of whey proteins. Russia patent RU 2595393C1. 2016.
56. Bakulin AV, Lopatin SA, Shcherbinina TS, Varlamov VP, Kurchenko VP, Agarkova EYu, et al. Method of whey processing. Russia patent RU 2510849C1. 2014.
57. Kazemi R, Taheri-Kafrani A, Motahari A, Kordesedehi R. Allergenicity reduction of bovine milk  $\beta$ -lactoglobulin by proteolytic activity of *Lactococcus lactis* BMC12C and BMC19H isolated from Iranian dairy products. International Journal of Biological Macromolecules. 2018;112:876–881. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.02.044>.
58. Pescuma M, Hébert EM, Rabesona H, Drouet M, Choiset Y, Haertlé T, et al. Proteolytic action of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* CRL 656 reduces antigenic response to bovine  $\beta$ -lactoglobulin. Food Chemistry. 2011;127(2):487–492. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.029>.
59. Pescuma M, Hébert EM, Haertlé T, Chobert J-M, Mozzi F, Font De Valdez G. *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* CRL 454 cleaves allergenic peptides of  $\beta$ -lactoglobulin. Food Chemistry. 2015;170:407–414. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.086>.
60. Zhao W, Shu Q, He G, Qihe C. Reducing antigenicity of bovine whey proteins by *Kluyveromyces marxianus* fermentation combined with ultrasound treatment. Food Chemistry. 2020;311. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125893>.
61. Handoyo T, Maeda T, Urisu A, Adachi T, Morita N. Hypoallergenic buckwheat flour preparation by *Rhizopus oligosporus* and its application to soba noodle. Food Research International. 2006;39(5):598–605. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2005.12.003>.
62. Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, et al. Hypoallergenic casein hydrolysate for peptide-based oral immunotherapy in cow's milk allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018;142(1):330–333. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.005>.
63. Lv L, Qu X, Yang N, Liu Z, Wu X. Changes in structure and allergenicity of shrimp tropomyosin by dietary polyphenols treatment. Food Research International. 2021;140. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109997>.
64. Wu X, Lu Y, Xu H, Lin D, He Z, Wu H, et al. Reducing the allergenic capacity of  $\beta$ -lactoglobulin by covalent conjugation with dietary polyphenols. Food Chemistry. 2018;256:427–434. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.158>.
65. Xu H, Zhang T, Lu Y, Lin X, Hu X, Liu L, et al. Effect of chlorogenic acid covalent conjugation on the allergenicity, digestibility and functional properties of whey protein. Food Chemistry. 2019;298. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125024>.
66. Pessato TB, de Moraes FPR, de Carvalho NC, Figueira ACM, Fernandes LGR, Zollner RDL, et al. Protein structure modification and allergenic properties of whey proteins upon interaction with tea and coffee phenolic compounds. Journal of Functional Foods. 2018;51:121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.019>.
67. Chung S-Y, Champagne ET. Reducing the allergenic capacity of peanut extracts and liquid peanut butter by phenolic compounds. Food Chemistry. 2009;115(4):1345–1349. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.01.052>.
68. Bansode RR, Randolph PD, Plundrich NJ, Lila MA, Williams LL. Peanut protein-polyphenol aggregate complexation suppresses allergic sensitization to peanut by reducing peanut-specific IgE in C3H/HeJ mice. Food Chemistry. 2019;299. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125025>.
69. Shao Y-H, Zhang Y, Zhu M-F, Liu J, Tu Z-C. Glycation of  $\beta$ -lactoglobulin combined by sonication pretreatment reduce its allergenic potential. International Journal of Biological Macromolecules. 2020;164:1527–1535. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.223>.
70. Liu J, Chen W-M, Shao Y-H, Zhang J-L, Tu Z-C. The mechanism of the reduction in allergenic reactivity of bovine  $\alpha$ -lactalbumin induced by glycation, phosphorylation and acetylation. Food Chemistry. 2020;310. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125853>.
71. Nakamura S, Suzuki Y, Ishikawa E, Yakushi T, Jing H, Miyamoto T, et al. Reduction of *in vitro* allergenicity of buckwheat Fag e 1 through the Maillard-type glycosylation with polysaccharides. Food Chemistry. 2008;109(3):538–545. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.12.075>.
72. Dong X, Wang J, Raghavan V. Effects of high-intensity ultrasound processing on the physiochemical and allergenic properties of shrimp. Innovative Food Science and Emerging Technologies. 2020;65. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102441>.
73. Kurpiewska K, Biela A, Loch JI, Lipowska J, Siuda M, Lewiński K. Towards understanding the effect of high pressure on food protein allergenicity:  $\beta$ -lactoglobulin structural studies. Food Chemistry. 2019;270:315–321. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.104>.
74. Peñas E, Gomez R, Frias J, Baeza ML, Vidal-Valverde C. High hydrostatic pressure effects on immunoreactivity and nutritional quality of soybean products. Food Chemistry. 2011;125(2):423–429. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.09.023>.
75. Hajós G, Polgár M, Farkas J. High-pressure effects on IgE immunoreactivity of proteins in a sausage batter. Innovative Food Science and Emerging Technologies. 2004;5(4):443–449. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2004.07.005>.

76. Zheng H, Yan G, Lee Y, Alcaraz C, Marquez S, de Mejia EG. Effect of the extrusion process on allergen reduction and the texture change of soybean protein isolate-corn and soybean flour-corn mixtures. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2020;64. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102421>.
77. Long F, Yang X, Wang R, Hu X, Chen F. Effects of combined high pressure and thermal treatments on the allergenic potential of shrimp (*Litopenaeus vannamei*) tropomyosin in a mouse model of allergy. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2015;29:119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2015.03.002>.
78. López-Expósito I, Chicón R, Belloque J, López-Fandiño R, Berin MC. In vivo methods for testing allergenicity show that high hydrostatic pressure hydrolysates of  $\beta$ -lactoglobulin are immunologically inert. *Journal of Dairy Science*. 2012;95(2):541–548. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4646>.
79. Lozano-Ojalvo D, Pérez-Rodríguez L, Pablos-Tanarro A, López-Fandiño R, Molina E. Pepsin treatment of whey proteins under high pressure produces hypoallergenic hydrolysates. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2017;43:154–162. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.07.032>.
80. Meinschmidt P, Brode V, Sevenich R, Ueberham E, Schweiggert-Weisz U, Lehmann J, et al. High pressure processing assisted enzymatic hydrolysis – An innovative approach for the reduction of soy immunoreactivity. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2017;40:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2016.06.022>.
81. Yang X, Sun J, Tao J, Ma Y, Wei J, Long F. The allergenic potential of walnuts treated with high pressure and heat in a mouse model of allergy. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2017;39:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2016.12.001>.
82. Yoshioka H, Ohmoto T, Urisu A, Mine Y, Adachi T. Expression and epitope analysis of the major allergenic protein Fag e 1 from buckwheat. *Journal of Plant Physiology*. 2004;161(7):761–767. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2004.01.010>.
83. Yoshida S, Ichimura A, Shiomi K. Elucidation of a major IgE epitope of Pacific mackerel parvalbumin. *Food Chemistry*. 2008;111(4):857–861. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.04.062>.
84. Ogawa T, Samoto M, Takahashi K. Soybean allergens and hypoallergenic soybean products. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2000;46(6):271–279. <https://doi.org/10.3177/jnsv.46.271>.
85. Low allergen wheat. Patent JP2020110094A.
86. Kohno K, Takahashi H, Endo TR, Matsuo H, Shiwaku K, Morita E. Characterization of a hypoallergenic wheat line lacking  $\omega$ -5 gliadin. *Allergology International*. 2016;65(4):400–405. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.03.002>.
87. Dhanapala PR, Withanage-Dona D, Tang MLK, Doran T, Suphioglu C. Hypoallergenic variant of the major egg white allergen gal d 1 produced by disruption of cysteine bridges. *Nutrients*. 2017;9(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1893>.
88. Mukae T, Yoshii K, Watanobe T, Tagami T, Oishi I. Production and characterization of eggs from hens with ovomucoid gene mutation. *Poultry Science*. 2021;100(2):452–460. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.10.026>.
89. Reese G, Viebranz J, Leong-Kee SM, Plante M, Lauer I, Randow S, et al. Reduced allergenic potency of VR9-1, a mutant of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Journal of Immunology*. 2005;175(12):8354–8364. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8354>.
90. Wood RA, Sicherer SH, Burks AW, Grishin A, Henning AK, Lindblad R, et al. A phase I study of heat/phenol-killed, *E. coli*-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(6):803–808. <https://doi.org/10.1111/all.12158>.
91. Kang I-H, Gallo M. Cloning and characterization of a novel peanut allergen Ara h 3 isoform displaying potentially decreased allergenicity. *Plant Science*. 2007;172(2):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2006.09.014>.