**алергени білків коров’ячого молока**

**(ДО ОБГОВОРЕННЯ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ НАСТАНОВ)**

Т.Р. Уманець 1, О.Г. Шадрін 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковський 3, О.М. Ащеулов 2, О.С. Няньковська 3

1 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», Киів, Україна

2 Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

Молоко може бути причиною харчової гіперчутливості, що класифікується як алергія або інтолерантність. Механізми інтолерантності є імунологічно незалежними і часто обумовлені дефіцитом ензимів: наприклад, лактозна інтолерантність внаслідок дефіциту beta-galactosidase (лактази). Алергічні механізми можуть бути як IgE-обумовлені, так і пов’язані з іншими імунологічними механізмами (інші класи імуноглобулінів, імунні комплекси, клітинно-обумовлені реакції).

*Хімічна характеристика алергенів*

Коров'яче молоко містить декілька білків, кожен з яких може викликати алергічну реакцію у «чутливих» осіб. Деякі з цих білків розглядаються як основні алергени, деякі - як незначні, а інші рідко або ніколи не були пов'язані з повідомленнями про алергічні реакції. Характеристику білків коров'ячого молока представлено в таблиці 1 [[1]](#endnote-1), [[2]](#endnote-2), [[3]](#endnote-3).

Таблиця 1.

Характеристика білків коров’ячого молока

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фракції | Білок | Таксономічна назва алергену | Сумарна кількість, % | Вага, г/л | Молекулярна маса, kDa | Кількість амінокислот | Ізоелектрична точка |
| Казеїн |  | Bos d 8 | 80 | ~30 |  |  |  |
| αs1-казеїн |  | 29 | 12-15 | 23,6 | 199 | 4,9-5,0 |
| αs2-казеїн |  | 8 | 3-4 | 25,2 | 207 | 5,2-5,4 |
| β-казеїн |  | 27 | 9-11 | 24,0 | 209 | 5,1-5,4 |
| γ1-казеїн |  |  |  | 20,6 | 180 | 5,5 |
| γ2-казеїн |  | 6 | 1-2 | 11,8 | 104 | 6,4 |
| γ3-казеїн |  |  |  | 11,6 | 102 | 5,8 |
| κ-казеїн |  | 10 | 3-4 | 19 | 169 | 5,4-5,6 |
| Сироваткові білки |  |  | 20 | ~5 |  |  |  |
| α-лактоальбумін | Bos d 4 | 5 | 1-1,5 | 14,2 | 123 | 4,8 |
| β-лактоглобулін | Bos d 5 | 10 | 3-4 | 18,3 | 162 | 5,3 |
| Імуноглобулін | Bos d 7 | 3 | 0,6-1 | 160,0 | - | - |
| Бичачий сироватковий альбумін | Bos d 6 | 1 | 0,1-0,4 | 67,0 | 583 | 4,9-5,1 |
| Лактоферін |  | Сліди | 0,09 | 800,0 | 703 | 8,7 |

Раніше вважалось, що β-лактоглобулін (BLG) є найбільш важливим алергеном коров'ячого молока, тому що він відсутній у грудному молоці. Але дослідженнями останніх років доведено критичне значення і інших білків в етіології алергічних хвороб.

Важливе знання міжнародної номенклатури алергенів – саме за цією абревіатурою ми можемо знайти білок в переліку реактивів, досліджень лабораторії. В міжнародній номенклатурі алергени позначаються абревіатурою, що утворена від назви роду (скорочення до перших трьох літер) та виду (скорочення до однієї літери) згідно з таксономічною системою Ліннея та супроводжується арабською цифрою, що відбиває хронологічний порядок, в якому алерген було ідентифіковано [[4]](#endnote-4).

*Alpha-лактальбумін (Bos d 4)*

Alpha-лактальбумін (А-ЛA) є сироватковим протеїном, що належить до сімейства лізоцимів. А-ЛA - це регуляторна субодиниця лактозної синтази і, маючи можливість змінювати субстратну специфічність галактозіл-трансферази в молочній залозі, робить глюкозу гарним акцепторним субстратом для цього ферменту та дозволяє лактозній синтазі синтезувати лактозу [[5]](#endnote-5), [[6]](#endnote-6). А-ЛA виробляється у молочній залозі та був знайдений у всіх видах молока аналізованих дотепер.

А-ЛA містить 8 груп цистеїну, кожна з яких утворює внутрішні дисульфідні зв'язки, і 4 триптофанові залишки. Він містить високо споріднені вузли зв'язування кальцію, які стабілізують його вторинну структуру. Дані щодо ролі А-ЛA в розвитку алергії є суперечливими - як етіологічний чинник АКМ він відмічен у 0-80 % випадків [[7]](#endnote-7). Ця різнорідність даних, ймовірно, пов'язана з використанням різних методів оцінки сенсибілізації до А-ЛA (шкірні прик-тести, визначення специфічних IgE, імуноблотинг та інші).

*Beta -лактоглобулин (Bos d 5)*

Beta-лактоглобулін (B-ЛГ) є найбільш поширеним сироватковим білком коров'ячого молока. Він присутній в молоці багатьох ссавців, але відсутній в грудному молоці. B-ЛГ належить до ліпокалінового сімейства алергенів і синтезується молочною залозою ссавців. Його функція досконало не вивчена. Вважається, що він може бути залучений до транспорту ретинолу, з яким легко зв’язується [[8]](#endnote-8). B-ЛГ містить 2 внутрішні дисульфідні зв'язки та одну вільну SH групу. У фізіологічних умовах B-ЛГ існує у вигляді рівноважної суміші мономерів та димерів, але, згідно з його ізоелектричною точкою, димери можуть бути об’єднані в октамери. Існує 2 головні ізоформи цього білку у коров'ячому молоці: генетичні варіанти А і В, які відрізняються лише двома точковими мутаціями у 64 і 118 амінокислотах. Вважається, що B-ЛГ є найбільш важливим алергеном коров'ячого молока - алергічні реакції на нього відмічені в 13-76 % випадків [[9]](#endnote-9).

*Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6)*

Бичачий сироватковий альбумін (БСА) є основним сироватковим білком. Він може зв'язуватися з водою, жирними кислотами, гормонами, білірубіном, ліками, та іонами Ca, К, Na. Його основною функцією є регулювання колоїдного осмотичного тиску крові [[10]](#endnote-10). Третинна структура БСA є стабільною, його 3-мірна форма добре описана у літературі. Цей білок, організований у 3 гомологічні домени, складається з 9 петель, пов'язаних 17 ковалентними дисульфідними містками. Більшість дисульфідних зв'язків добре захищені в ядрі білка та є недоступними для розчинників.

БСA бере участь не тільки в патогенезі алергії на молоко, а й в алергічних реакціях на яловичину. БСA викликав алергічні реакції негайного типу (набряк губ, кропив'янка, кашель, риніт) у дітей з алергією на яловичину, які отримували цей білок в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [[11]](#endnote-11). Поширеність сенсибілізації до БСА складає до 88 %, в той час як клінічні симптоми спостерігаються лише у 20 % дітей [[12]](#endnote-12).

*Імуноглобуліни (Bos d 7)*

Бичачі імуноглобуліни присутні в крові, тканинах і рідинах таких, як молоко. Основна частина бичачих імуноглобулінів - це IgG. Бичачі IgG рідко викликають клінічні симптоми АКМ [[13]](#endnote-13).

*Казеїни (Bos d 8)*

Більшість казеїну знаходиться у колоїдному агрегатному стані (казеїнові міцели), і його біологічною функцією є транспортування фосфатів кальцію. Більше 90% вмісту кальцію знежиреного молока зв’язано включено з міцелами казеїну. Казеїни складаються з 4-х різних білків (α-s1-, α-s2-, β- і κ-казеїн) з невеликою кількістю послідовних гомологічних ділянок. Інша група, γ-казеїн, яка присутня в дуже низькій кількості в молоці, є продуктом протеолізу β-казеїну. Відмінністю всіх казеїнів є їх низька розчинність при рН 4,6. Казеїни є складними білками з фосфатними групами, які етерифіковані з серином. Казеїни не містять дисульфідних зв'язків, в той час як велика кількість залишків проліну викликає виражений вигин білкового ланцюга, який інгібірує утворення щільної форми та визначає його вторинну структуру. Не зважаючи на невелику гомологічність між фракціями казеїну, часто постерігається сенсибілізація до багатьох казеїнів. Це може бути викликано перехресною сенсибілізацією через загальні або дуже схожі між собою епітопи [[14]](#endnote-14). Пацієнти майже завжди сенсибілізовані до α-казеїнів (100 %) та κ-казеїну (91,7 %) [[15]](#endnote-15).

*Перехресна реактивність між білками молока різних видів тварин*

Перехресна реактивність виникає, коли два різні білки мають загальну частину амінокислотної послідовності (принаймні, послідовність, що містить епітопні домени) або коли їх трьохмірна структура утворює 2 молекули подібні в зв'язувальній здібності до конкретних антитіл. Взагалі, перехресна реактивність між білками різних ссавців відображає філогенетичні зв'язки між видами тварин та еволюційною цілісністю білків, які часто крос-реактивні [[16]](#endnote-16), [[17]](#endnote-17). Таблиця 2 показує схожість послідовностей (гомологічність), що виражена у відсотках, між білками молока різних видів ссавців [[18]](#endnote-18).

Таблиця 2

Гомологічність білків молока ссавців

(у відсотках по відношенню до білків коров’ячого молока)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Білок** | **Козяче** | **Овече** | **Кобиляче** | **Ослине** | **Верблюже** | **Жіноче** |
| Alpha-лактальбумін | 95,1 | 97,2 | 72,4 | 71,5 | 69,7 | 73,9 |
| Beta-лактоглобулін | 94,4 | 93,9 | 59,4 | 56,9 | відсутня | відсутня |
| Сиворатковий альбумін |  | 92,4 | 74,5 | 74,1 |  | 76,6 |
| α-S1-казеїн | 87,9 | 88,3 |  |  | 42,9 | 32,4 |
| α-S2-казеїн | 88,3 | 89,2 |  |  | 58,3 |  |
| β-казеїн | 91,1 | 92,0 | 60,5 |  | 69,2 | 56,5 |
| κ-казеїн | 84,9 | 84,9 | 57,4 |  | 58,4 | 53,2 |

Найбільшу гомологічність відмічено у групи білків Bos (коров’ячого), Ovis (овечого) та Capra (козячого) молока, які належать до одного сімейства жуйних тварин Bovidae. Ці білки мають меншу структурну схожість з білками сімейств Suidae (свині), Equidae (кобили та ослиці), Camelidae (верблюди) та з грудним молоком. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить B-ЛГ.

Наглядно схожість молока корів, кіз і овець продемонстровано на рис.1 - моделі молока зроблені методом електрофорезу від різних видів ссавців. Білкові профілі молока кобил, ослиць і верблюдів мають значні відмінності.

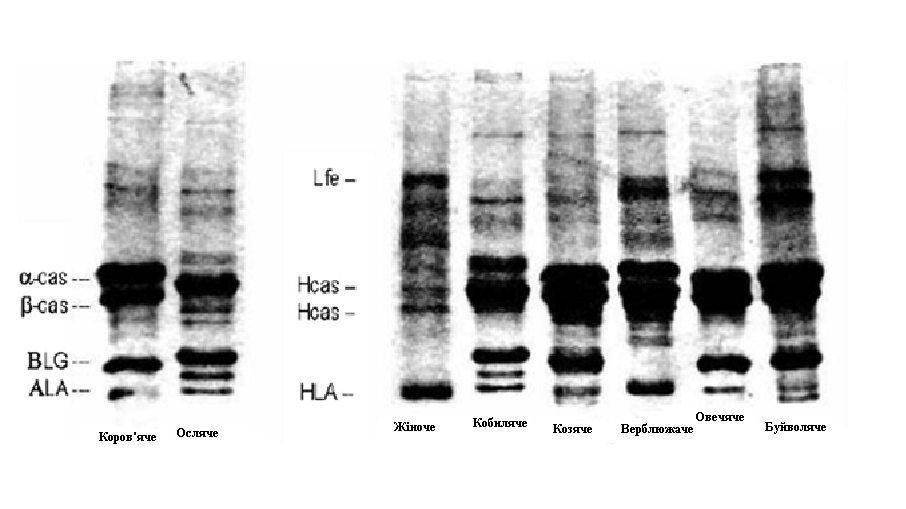


Рис 1 Електрофорез білків молока різних видів ссавців (WAO DRACMA Guidelines, 2010)

|  |  |
| --- | --- |
| H-cas – людський казеїн  HLA – людський лактальбумін  Lfe – людський лактоферін  α-cas – коров’ячий α-казеїн | β-cas – коров’ячий β-казеїн  BLG – коров’ячий β-лактоглобулін  ALA – α-лактальбумін |

Однак, дослідження in vitro та теоретичні гіпотези не завжди співпадають з клінічними даними, які є досить суперечливими. Так, клінічне дослідження Freund G., 1996 у Франції показало, що 51 дитина з 55, що мали АКМ толерантно переносили козяче молоко протягом від 8 днів до 1 року [[19]](#endnote-19). Наступні дослідження показали, що пацієнти з АКМ не мають толерантності до козячого та овечого молока [[20]](#endnote-20).

Крім того, є повідомлення про наявність алергії виключно на козяче та овече молоко, але не на коров'яче, - у 28 дітей старшого віку з тяжкими алергічними реакціями, в тому числі анафілаксією. В дослідженні Ah-Leung S, 2006 відмічено підвищені рівні IgE до казеїну козячого молока і відсутність сенсибілізації до казеїну коров'ячого молока [[21]](#endnote-21). Такі факти - не поодинокі [[22]](#endnote-22), [[23]](#endnote-23). Також описано серію клінічних випадків, коли дорослі пацієнти мали алергією на білки козячого молока, високі рівні специфічних IgE до A-ЛA козячого молока без АКМ [[24]](#endnote-24).

Доведено, що молоко кобили та ослиці іноді корисно деякім пацієнтам [[25]](#endnote-25), [[26]](#endnote-26), [[27]](#endnote-27), але не слід забувати про різні хімічні складові цього молока та про гігієнічний контроль. Такі ж міркування стосуються молока верблюдів (Camellidae), яке може представляти альтернативу для пацієнтів з АКМ через незначну гомологічність послідовностей їх амінокислот з коров'ячим молоком та відсутність B-ЛГ[[28]](#endnote-28).

*Структурні модифікації та алергенність білків коров'ячого молока*Трьохмірна структура більшості антигенних білків невідома, навіть там, де амінокислотна послідовність точно визначена, оскільки їх структура не є незмінною та залежить від навколишнього середовища. Ця проблема має велике значення для білків молока, тому що їх організація є складною і наявність казеїнових міцел робить дослідження складними. Важливими є структурні зміни, що відбуваються при травленні білків в шлунково-кишковому тракті та при технологічних процесах, бо від цього залежить алергенний потенціал білків.

*Травлення та алергенність білків коров’ячого молока*

Харчові білки перетравлюються ферментами шлунково-кишкового тракту, і як правило, вважається, що білки, більш стійкі до протеолізу, є більш потужними алергенами. Тим не менш, in vitro було доказано, що немає чіткого взаємозв'язку між перетравленням та алергією на білки [[29]](#endnote-29).

Вважається, що казеїни легко перетравлюються, але в кислому середовищі (рН шлунку) білки коагулюють. Підкислення збільшує розчинність мінералів, тому кальцій і фосфор, що містяться в міцелах, поступово стають розчинними у водній фазі. В результаті, міцели казеїну розпадаються, і казеїн випадає в осадок.

Сироваткові білки більш розчинні у сольовому розчині, ніж казеїн, і, теоретично, вони повинні легше перетравлюється протеазами, які працюють у водяному середовищі. Однак кореляція між розчинністю у воді і перетравленням не є лінійною. Наприклад, пепсин, трипсин, і термолізін перетравлюють швидше казеїни, ніж сироваткові білки [[30]](#endnote-30).

Хоча БСА дуже добре розчинний у воді і багатий на амінокислоти, що розбиваються шлунково-кишковими ферментами, це відносно стійкі білки до перетравлення. Деякі епітопи були незаймані принаймні 60 хвилин після розщеплення БСА у пепсині. Його 9 петель підтримуються дисульфідними зв'язками, і це уповільнює фрагментацію білку до коротких пептидів з меншою антигенною активністю [[31]](#endnote-31).

*Нагрівання та алергенність білків*

Зазвичай коров'яче молоко продається тільки після технологічної обробки, як правило, пастеризації (70-80°С протягом 15-20 секунд), що знижує потенціал патогенного навантаження. Обробка ультрависокими температурами у поєднанні з швидкісним нагріванням (вище 100°С протягом декількох секунд), або випаровування, яке використовується для виробництва сухих дитячих сумішей, мають низький вплив або взагалі не впливають на алергенний потенціал білків. Кип'ятіння молока протягом 10 хвилин знижує реакцію у пацієнтів, які реагують на БСА і B-ЛГ, але реакція на казеїни залишається незмінною [[32]](#endnote-32).

Деякі автори заперечують зменшення алергеності білків після кип’ятіння - було встановлено агрегування нових білкових полімерів, здатних зв'язувати специфічні IgE. Після кип'ятіння БСА при 100° С протягом 10 хвилин, кількість димерних, тримерних та вищих полімерних форм збільшується, і всі вони зберігають здатність зв’язуватися з IgE [[33]](#endnote-33) [[34]](#endnote-34).

Крім того, при нагріванні можуть змінюватися тільки конформаційні епітопи з втратою здатності до зв'язування з конкретними IgE, в той час як послідовні епітопи зберігають алергійну активність навіть після нагріву [[35]](#endnote-35). Молоко містить обидва види епітопів, і хоча незначне зниження антигенності можна спостерігати з сироватковими білками, цього не спостерігається з казеїнами.

Інтенсивне нагрівання до 121°C протягом 20 хвилин також викликало підвищення деяких алергенних властивостей білків коров’ячого молока [[36]](#endnote-36). Білки також можуть бути окислені під час промислової обробки, що призводить до утворення модифікованих амінокислотних залишків, особливо в B-ЛГ, які можуть бути відповідальні за розвиток нових імунореактивних структур [[37]](#endnote-37).

Таким чином, збереження алергенної активності в молоці при нагріві та кип’ятінні є клінічно доведеним фактом.

*Технологічні методи модифікації алергенністі білків коров’ячого молока*

Єдиний метод зменшення алергенності білків – застосування промислових технологій. Гіпоалергенні формули отримують шляхом гідролізу та подальшої обробки - термічної, ультрафільтрації або застосування високого тиску.

Термообробка часто поєднується з протеолізом для зміни трьохмірної структури білка. Однак теплова денатурація може викликати утворення агрегатів з більшою стійкістю до гідролізу, як і у випадку з B-ЛГ [[38]](#endnote-38).

Інший спосіб усунути антигенність включає використання протеолізу в поєднанні з високим тиском. Різні автори показали підвищену фрагментацію B-ЛГ, якщо протеоліз відбувається після або під час застосування високого тиску [[39]](#endnote-39).

*Висновки*

Головні алергени коров’ячого молока – сироваткові білки та казеїн. Сироваткові білки включають:

a. Alpha-лактоальбумін (Bos d 4) – його роль в АКМ не визначено; розповсюдженість алергічних реакцій на нього становить, за даними різних досліджень, від 0 до 80 %.

b. Beta-лактоглобулін (Bos d 5) – його кількість найбільша серед інших сироваткових протеїнів, присутніх в молоці багатьох ссавців, але відсутніх в жіночому молоці. Від 13 % до 76 % пацієнтів реагують на цей білок.

c. Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) – відповідає за перехресну алергію до яловичини; сенсибілізація до нього відмічена у 0-88% віпидків, але алергічні симптоми – у 20% пацієнтів.

d. Бичачі імуноглобуліни (Bos d 7) – рідко викликають клінічні симптоми аелргії.

Казеїни (Bos d 8) складаються з 4 різних фракцій (alphas1, alphas2, beta, kappa), які характеризуються незначною гомологією, але часто дають загальну сенсибілізацію. Найчастіше пацієнти сенсибілізовані до alpha (100%) та kappa (91.7%) казеїнів.

Молоко різних ссавців характеризується перехресною реактивністю. Найбільшу гомологічність відмічено у білків коров’ячого, овечого та козячого молока (ссавці одного сімейства жуйних тварин Bovidae). Меншу структурну схожість з білками коров’ячого молока мають білки молока тварин сімейств Suidae (свині), Equidae (кобили та ослиці), Camelidae (верблюди) та грудне молоко. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить Bos d 5.

Не встановлено чіткої залежності алергенності білків від перетравлення в шлунково-кишковому тракті. Алергени молока зберігають біологічну активність навіть після кипятіння, пастеризації, обробки ультра-високими температурами, випаровуванням, що застосовуються при виробництві сухих молочних дитячих сумішей.

Для отримання гіпоалергених сумішей застосовуються екстенсивний гідроліз з наступною технологічною обробкою, такою як висока температура, ультрафільтрація та високий тиск. Зроблені спроби класифікації формул по ступеню фрагментації білка на формули з частковим та екстенсивним гідролізом, але немає угоди щодо критеріїв цієї класифікації. Доведено ефективність гідролізованих формул - вони широко використовуються як джерело білка для дітей з АКМ.

1. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. Retrieved from <http://www.allergen>. org/Allergen.aspx. Accessed 2009. [↑](#endnote-ref-1)
2. Wal J-M. Cow’s milk proteins/allergens. Ann Allergy Asthma Clin Immunol. 2002;89(Suppl 9):3–10. [↑](#endnote-ref-2)
3. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. Anal Bioanal Chem. 2009 Jul 5. [Epub ahead of print] [↑](#endnote-ref-3)
4. Chapman MD, Pome´s A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:414–420. [↑](#endnote-ref-4)
5. McKenzie HA. Alpha-lactalbumins and lysozymes. EXS. 1996;75:365–409. [↑](#endnote-ref-5)
6. UniProt Knowledgebase, Available online from <http://www.uniprot.org/> uniprot/P00711&format\_html. [↑](#endnote-ref-6)
7. Besler M, Eigenmann P, Schwartz RH. Internet Symposium on Food Allergens. 2002;4:19. [↑](#endnote-ref-7)
8. UniProt Knowledgebase, Available online from <http://www.uniprot.org/> uniprot/P02754&format\_html [↑](#endnote-ref-8)
9. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9:265–269. [↑](#endnote-ref-9)
10. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9:265–269. [↑](#endnote-ref-10)
11. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Qualizza R, Bruni P, Restelli AR, Galli CL. Meat allergy: I - Specific IgE to BSA and OSA in atopic, eefsensitive children. J Am Coll Nutr. 1995;14:239 –244. [↑](#endnote-ref-11)
12. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow’s milk allergy. Cow’s milk allergy in children with

    beef allergy. Ann Allergy, Asthma & Immunology. 2002;89:S38 –S43. [↑](#endnote-ref-12)
13. Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children.

    Pediatrics. 1991;87:208 –214. [↑](#endnote-ref-13)
14. Wal J-M. Cow’s milk proteins/allergens. Ann Allergy Asthma ClinImmunol. 2002;89(Suppl 9):3–10. [↑](#endnote-ref-14)
15. Restani P, Velona` T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, Galli CL. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. Clin Exp Allergy. 1995;25:651. [↑](#endnote-ref-15)
16. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? Int Arch Allergy Immunol. 1999;120:259 –269. [↑](#endnote-ref-16)
17. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, et al. Cross reactivity between milk proteins from different animal species. Clin Exp Allergy. 1999;29:997–1004. [↑](#endnote-ref-17)
18. Freund G. Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et dietetique dulait de chevre Niort, France. 7 November 1996, INRA Paris France p. 119. [↑](#endnote-ref-18)
19. Freund G. Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et dietetique dulait de chevre Niort, France. 7 November 1996, INRA Paris France p. 119. [↑](#endnote-ref-19)
20. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat’s milk in children with cow’s milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:1191–1194. [↑](#endnote-ref-20)
21. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rance F, Scheinmann P. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow’s milk. Allergy. 2006;61:1358–1365. [↑](#endnote-ref-21)
22. Bidat E, Rance´ F, Barane`s T, Goulamhoussen S. Goat’s milk and sheep’s milk allergies in children in the absence of cow’s milk allergy. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2003;43:273–277. [↑](#endnote-ref-22)
23. Alvarez MJ, Lombardero M. IgE-mediated anaphylaxis to sheep’s and goat’s milk. Allergy. 2002;57:1091–1092. [↑](#endnote-ref-23)
24. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, Loureiro G, Chieira C. Goat’s milk allergy. Allergol Immunopathol. (Madr) 2007;35:113–116. [↑](#endnote-ref-24)
25. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I. Ass’s milk in children with atopic dermatitis and cow’s milk allergy: crossover comparison with goat’s milk. Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18:594–598. [↑](#endnote-ref-25)
26. Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L. Efficacy of donkey’s milk in treating highly problematic cow’s milk allergic children: an in vivo and in vitro study. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:258–264. [↑](#endnote-ref-26)
27. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D’Amico D, Alabrese L, Iacono G. Intolerance to hydrolysed cow’s milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. Clin Exp Allergy. 2000;30:1597–1603. [↑](#endnote-ref-27)
28. Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(6 Suppl 1):11–15. [↑](#endnote-ref-28)
29. Fu TJ, Abbott UR, Hatzos C. Digestibility of food allergens and nonallergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid-a comparative study. J Agric Food Chem. 2002;50:7154–7160. [↑](#endnote-ref-29)
30. Bonomi F, Fiocchi A, Frokiaer H, et al. Reduction of immunoreactivity of bovine beta-lactoglobulin upon combined physical and proteolytic treatment. J Dairy Res. 2003;70:51–59. [↑](#endnote-ref-30)
31. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, et al. Antigenic determinants of bovine serum albumin. Intern Arch Allergy Immunol. 2001;126:188–195. [↑](#endnote-ref-31)
32. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, Peltre G, Skov PS, Poulsen LK, Bindslev-Jensen C. Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97(Pt 3):237.

    Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A.

    Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in

    allergic reactions. Allergy. 2004;59(Suppl 78):21–24. [↑](#endnote-ref-32)
33. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow’s milk. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:293–300. [↑](#endnote-ref-33)
34. Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A. Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions. Allergy. 2004;59(Suppl 78):21–24. [↑](#endnote-ref-34)
35. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:805–819. [↑](#endnote-ref-35)
36. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, RauchJ, Jensen-Jarolim E, Mayer L. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer’s patches. Allergy. 63:882–890. [↑](#endnote-ref-36)
37. Fenaille F, Parisod V, Tabet J-C, Guy PA. Carbonylation of milk powder proteins as a consequence of processing conditions. Proteomics. 2005; 5:3097–3104. [↑](#endnote-ref-37)
38. Restani P, Ballabio C, Fiocchi A. Milk allergens: chemical characterization, structure modifications and associated clinical aspects. In: Pizzano R, ed. Immunochemistry in dairy research. Research Signpost, Kerala. 2006;61–76. [↑](#endnote-ref-38)
39. Penas E, Restani P, Ballabio C, Prestamo G, Fiocchi A, Gomez R. Evaluation of the residual antigenicity of dairy whey hydrolysates obtained by combination of enzymatic hydrolysis and high-pressure treatment. J Food Prot. 2006;69:1707–1712. [↑](#endnote-ref-39)