

Пшеница



Код: f4

Латинское название: *Triticum aestivum*

Источник: Необработанные семена

Семейство: Poaceae (Gramineae)

Синонимы: *Triticum hybernum L.*, *Triticum macha* Decap. & Menab., *Triticum sativum Lam.*, *Triticum sphaerococcum Percival*, *Triticum vulgare Vill*

Ниже перечислены важные разновидности пшеницы:

- Пшеница обыкновенная – *Triticum aestivum L.*
- Пшеница карликовая – *T. aestivum compactum*
- Пшеница твёрдая – *T. durum*
- Спельта – *T. spelta L.*
- Камут – *Triticum turgidum L.*
- Пшеница двузернянка – *T. dicoccoides*
- Пшеница тучная – *T. turgidum L.*
- Пшеница польская – *T. polonicum L.*
- Пшеница персидская – *T. carthlicum Nevski*
- Пшеница туранская – *T. turanicum Jakubz.*
- Пшеница однозернянка культурная – *T. monococcum L.*
- Пшеница однозернянка дикая – *T. boeoticum Boiss*

Распространённость аллергена

Пшеница является одной из основных зерновых культур, принадлежащих к семейству злаки, или мятликовые, и является основным продуктом питания во многих странах по всему миру.

Растения пшеницы – кустистые, прочные злаковые травы высотой 60 – 120 см. Соцветием является прямой сложный колос. Существует множество различных видов пшеницы, которые можно поделить на три группы - диплоидные, тетраплоидные и гексаплоидные, в зависимости от числа хромосом в соматических клетках. Важнейшими сегодня являются гексаплоидные, имеющие 6 наборов хромосом. Растения гексаплоидной группы в большинстве случаев являются более плодовитыми, с более крупными зёрнами, а также адаптируются к более широкому кругу климатических условий.

Гексаплоидная *Triticum aestivum* - безусловно самый важный из всех видов пшеницы, наиболее распространённый и урожайный, а также наиболее подходящий для производства хлеба. Место происхождения *T. aestivum* предположительно находится к югу от Каспийского моря, однако её широкое распространение началось только после начала выращивания пшеницы в более влажных регионах. В течение последних 2000 лет *Triticum aestivum* вытеснила почти все другие виды и сейчас распространена практически во всех районах мира, где можно выращивать пшеницу.

Все разновидности пшеницы содержат растворимые и нерастворимые (клейковины) белки. Более мягкая пшеница с низким содержанием белка используется для изготовления сдобного хлеба, печенья и кондитерских изделий. Это *T. aestivum* и наиболее близкие к ней сорта. Более твердая пшеница с более высоким содержанием белка, например, *T. durum*, используется для производства манной крупы, кус-куса, макарон и макаронных изделий - итальянской пасты, индийского шаппата и китайской лапши.

Пшеница обыкновенная, самая известная и наиболее распространённая, культивируется для получения зерна, которое используется цельным или молотым. Из неё получают очищенное зерно, пшеничные отруби, хлопья, муку и зародыши пшеницы. Измельчённое зерно является источником муки для мягких хлебобулочных изделий. С другой стороны, более твёрдые сорта пшеницы намного лучше подходят для производства пасты и других продуктов, которые должны сохранять текстуру и аромат при термообработке. Пшеница также используется в производстве алкогольных напитков, например, пива, а промышленный пшеничный спирт превращается в синтетический каучук и взрывчатые вещества. Отруби и зародыши пшеницы – важный источник корма для скота. Пшеничный крахмал используется для производства клейстера и обработки текстиля. Солома применяется для изготовления ковров, корзин, подстилок, упаковочного материала и производства бумаги. Часть пшеницы идёт на заготовку сена, иногда её выращивают на пастбищах.

Аллергены

Пшеница, как и все пищевые продукты, содержит ряд белков: более 300 были сопоставлены с официальной базой данных белков (1), и некоторые из них были идентифицированы как аллергены. Типы и пропорции содержания белков оказывают большое влияние на качество и конечные свойства зерновых. Основные белки в пшенице варьируются в зависимости от вида, и эта изменчивость является одной из причин, по которым реакции на различные пшеничные продукты могут отличаться.

Белки пшеницы можно разделить на группы:

- альбумины (водорастворимые; отличные от яичных или молочных альбуминов)
- глобулины (солерастворимые, не растворимые в воде)
- глютен, или клейковины (состоящие из глиадина и глютелина, водо- и солерастворимые белки пшеницы)

Клейковины можно разделить на:

- глиадины (28-42%; основной проламиновый белок в пшенице, растворимый в 70-90% спирте)
- глютелины (42-62.5%; основные глютелиновые белки в пшенице, растворимые в слабых кислотных или щелочных растворах)

Пшеничная мука содержит от 7 до 12% белков глютена по массе. Все белки клейковины имеют высокое содержание пролина и глутамина, и относятся к проламинам. Проламины злаков не имеют других известных функций, кроме функции белков запаса. Они состоят из гетерогенной смеси белков с молекулярной массой 30-90 кДа (2). Существуют конкретные названия для отдельных проламинов из разных видов злаков: секалины из ржи, гордеины из ячменя, зеины из кукурузы и авсенины из овса.

Растворимые в 70% растворе этанола глиадины одного зерна пшеницы могут быть разделены на до 50 компонентов и представляют собой гетерогенную смесь одноцепочечных полипептидов. Они делятся на 4 группы, в порядке убывания подвижности при электрофорезе в кислой среде: альфа-, бета-, гамма- и омега-глиадины (3). Их молекулярная масса колеблется от 30 до 75 кДа. Нерастворимые в 70% растворе этанола глютенины делят на высокомолекулярные (HMW) и низкомолекулярные (LMW).

Другим вариантом классификации проламинов является разделение на группы в зависимости от аминокислотного состава: белки с низким содержанием серы (S-бедные), богатые серой (S-богатые) и высокомолекулярные (HMW) проламины. S-бедные проламины включают омега-глиадины. S-богатые проламины являются основной группой проламинов в пшенице и включают альфа-глиадины, гамма-глиадины и низкомолекулярные (LMW) глютенины. HMW-проламины имеют важное значение при производстве хлеба. Они также присутствуют в ячмене и ржи, где называются D-гордеинами и HMW-секалинами соответственно.

Ниже приведен список типов проламинов в различных зерновых и его процент от общей массы белка в них:

Пшеница: глиадин 69%

Кукуруза: зеин 55%

Ячмень: гордеин 46-52%

Сорго: кафирин 52%

Рожь: секалин 30-50%

Просо: паницин 40%

Овёс: авенин 16%

Рис: орзенин 5%

Данные показывают, что различные проламины могут иметь гомологичные участки аминокислотных последовательностей друг с другом и с некоторыми из водорастворимых альбуминов и глобулинов. (4).

Ранние исследования показали, что ряд аллергенов играют разную роль в аллергии на пшеницу: их молекулярные массы составляют 12, 15, 16, 17, 21, 26, 27, 30, 33, 38, 47 и 69 кДа (5-10).

Водо- и солерастворимые альбумины и глобулины являются важными белками, вызывающими реакцию немедленной гиперчувствительности (например, при астме пекарей) на белок пшеницы у тех, кто подвергается его воздействию в профессиональной среде (6-7,11). В таких случаях эти белки демонстрируют от 70% до 80% аллерген-специфической IgE-связывающей активности (7,12-13). Они также важны при атопическом дерматите (13-14). Тем не менее, несмотря на то, что в водорастворимой фракции пшеницы присутствуют до 70 различных IgE-связывающих белков, только некоторые из этих аллергенов были идентифицированы и охарактеризованы на молекулярной основе (15). К таковым относятся различные белки с молекулярной массой 14-17 кДа семейства ингибиторов альфа-амилазы/трипсина, включая субъединицы тетрамерного ингибитора альфа-амилазы (9), 2 высокомолекулярных димерных ингибитора альфа-амилазы (9,15-17), ингибитор мономерной альфа-амилазы (9,16) и гомолог ингибитора трипсина ячменя (16).

В исследовании было показано, что наибольшей аллергенной активностью *in vivo* обладает гликозилированная субъединица CM 16 тетрамерного ингибитора альфа-амилазы: кожные реакции на этот аллерген продемонстрировали 14 из 31 пациента с аллергией на пшеничную муку.

У 6 из 10 пациентов с аллергией на пшеницу и астмой пекарей был также обнаружен специфический IgE к гликопротеину пшеницы с молекулярной массой 36 кДа, обладающему пероксидазной активностью и сходством с серосодержащей пероксидазой семян ячменя (70).

Другие белки водорастворимой фракции, такие как пероксидаза, глицерин-альдегид-3-фосфатдегидрогеназа, серпин (ингибитор сериновой протеиназы) и триозофосфатизомераза, считаются мажорными аллергенами у пациентов с астмой пекарей, но была продемонстрирована высокая индивидуальная вариабельность паттернов IgE-связывания белков пшеничной муки при астме пекарей (16,18-19).

Другие аллергены пшеницы, схожие с ацил-CoA-оксидазой риса и ячменя массой 27 кДа или фруктозо-бисфосфат-альдолазой кукурузы и риса массой 39 кДа, были идентифицированы в сыворотках лиц с аллергией на пшеницу, но частота сенсibilизации не оценивалась (15,18,20).

Хотя фракции альбумина и глобулина являются наиболее распространенными аллергенами у лиц с аллергией на пшеницу, связывание с IgE было продемонстрировано также фракциями глиадина и глютенина (13).

LMW-глютенин, альфа-глиадин и гамма-глиадин были идентифицированы как аллергены у пациентов с аллергией на пшеницу (21). Сообщалось, что альфа-глиадин и омега-глиадин (например, быстрый омега-глиадин) являются аллергенами, ассоциированными с астмой пекарей (2). Сообщалось, что LMW-глютен является мажорным аллергеном у пациентов с аллергией на пшеницу (22-23). Другие исследования показали, что альфа-глиадин и гамма-глиадин, как и LMW-глютен, являются аллергенами для пациентов с аллергией на пшеницу (21).

Были охарактеризованы следующие аллергенные молекулы:

- **Tri a 12**, профилин, актин-связывающий белок, найденный в семенах и пыльце пшеницы (24-27).
- **Tri a 14**, белок-переносчик липидов, вызывающий аллергические реакции при приеме в пищу, вдыхании пшеничной муки, а также при контакте с кожей (24,28-32).
- **Tri a 18**, гевеинподобный белок (24-25).
- **Tri a Gluten**, также известный как глютен, глиадин, гамма-глиадин, омега-глиадин (21,23,33-46).
- **Tri a Chitinase**, хитиназа (47).
- **Tri a Bd 17K**, ингибитор альфа-амилазы CM16 (48-49).
- **Tri a 25**, тиоредоксин (24-25,50-51).
- **Tri a 26**, глютенин.
- **Tri a aA/TI**, ингибитор альфа-амилазы/трипсина, аллерген с низкой молекулярной массой (LMW) около 14-15 кДа, приводящий к аллергическим реакциям при употреблении в пищу и ингаляции пшеницы, например, в виде муки (5,9,16,52-54).
- **Tri a Bd36K**, пероксидаза, очищенная от пшеничного альбумина, ингаляционный аллерген, 36 кДа (19).
- **Tri a LMW Glu**, глютенин (24,34,46,55-60).
- **Tri a Germin**, джермин (61).
- **Tri a Peroxidase**, пероксидаза (62).
- **Tri a TPIS**, триозофосфатизомераза, ингаляционный аллерген, ассоциированный с астмой пекарей (63).

- **Tri a alpha beta Gliadin**, глиадин, также известный как глютен, приводящий к аллергическим реакциям при вдыхании пшеницы, например, в виде муки (64).
- **Tri a alpha Gliadin**, глиадин, также известный как глютен (2,21,25,33-35,46,55,60,65-66).
- **Tri a beta Gliadin** (2,34,46,60,65-66).
- **Tri a gamma Gliadin** (2,21,33-34,41-42,46,55,57,60,65).
- **Tri a omega-2 Gliadin** (2,33-34,37,46,55, 65-66).

Были охарактеризованы следующие аллергены пыльцы пшеницы: **Tri a 1**, **Tri a 2**, **Tri a 3**, **Tri a 4**, **Tri a 5**, **Tri a CBP** и **Tri a 12**. Профилин **Tri a 12** также присутствует в семенах пшеницы.

Было показано, что **Tri a 14**, белок-переносчик липидов (LTP), является термостойким и не обладает перекрестной реактивностью с аллергенами пыльцы злаковых трав. В исследовании сывороток 16 пациентов с аллергией на пшеницу и 6 пациентов с анафилаксией на пшеницу, набранных из Италии, Дании и Швейцарии, LTP был мажорным аллергеном только у пациентов из Италии (58). В исследовании с участием 40 пациентов, страдающих профессиональной астмой пекарей в результате ингаляции пшеничной муки, IgE-антитела к **Tri a 14** были обнаружены у 60% из 40 пациентов, а очищенный аллерген вызывал положительные кожные реакции у 62% из 24 пациентов. **Tri a 14** и LTP персика, Pru p 3, показали идентичность аминокислотной последовательности 45%, но при этом низкую перекрестную реактивность, вероятно, в связи с сильными различиями между трехмерными IgE-связывающими участками (28).

Tri a Gluten состоит из глиадина и глютеина, то есть белки глиадина и глютеина образуют «комплекс» и называются глютеном. Первоначально считалось, что это один белок, но теперь известно, что глиадин имеет ряд изоформ, например, **Tri a alpha beta Gliadin**, **Tri a alpha Gliadin**, **Tri a beta Gliadin** и **Tri a omega-2 Gliadin**. Ниже приведены их отдельные описания. Пшеничная мука содержит от 7% до 12% белков глютена по массе. По определению, глютен содержится только в пшенице, хотя этот термин зачастую используется для обозначения любого подобного проламинового белка в любом зерне, который вреден для человека, страдающего целиакией. Другие зерновые, такие как рожь, ячмень, овес и тритикале (гибрид пшеницы и ржи), содержат свой собственный проламин, который вызывает те же кишечные симптомы у больных целиакией, что и глиадин. Это связано с сходством структуры этих белков.

Ферментативный гидролиз пшеничной клейковины показал, что полимерный глютеин и мономерный глиадин в её составе реагируют на процесс по-разному: мономерный белок (глиадин) и растворимый глютеин поддавались ферментативному гидролизу, тогда как нерастворимый глютеин был к нему устойчив (67).

Сообщается, что **Tri a 19** (омега-5 глиадин) вызывает сенсibilизацию у приблизительно 66-92% пациентов с аллергией на пшеницу. Сообщается, что он является мажорным аллергеном при пшенице-зависимой анафилаксии, вызванной физической нагрузкой (WDEIA) (33).

Сообщается, что **Tri a 25**, тиоредоксин, был назван аллергеном у 8 из 17 пациентов. Авторы предположили, что эта группа аллергенов может играть определенную роль в поддержании аллергического воспаления при астме пекарей (25). В более поздней публикации поднимается вопрос о том, является ли этот белок истинным аллергеном, поскольку было обнаружено, что тиоредоксин уменьшает выраженность аллергической реакции и нет никаких доказательств того, что он действует как аллерген (68).

Tri a 26, субъединица глютеина, и омега-5 глиадин пшеницы были зарегистрированы как основные аллергены при зависимой от пшеницы анафилаксии, вызванной физической нагрузкой. В исследовании 29 из 30 пациентов с зависимой от пшеницы анафилаксией имели IgE-антитела к пептидным участкам этих

эпитопов. Двадцать пять пациентов с атопическим дерматитом, у которых присутствовали IgE-антитела к пшенице и/или глютену, имели очень низкие уровни специфических IgE-антител к пептидным участкам этих эпитопов или не имели их вовсе, что указывает на то, что измерение уровня специфического IgE к омега-5 глиадину (**Tri a 19**) и **Tri a 26** значимо для пациентов с пшенице-зависимой анафилаксией, вызванной физической нагрузкой. (55).

Tri a a/TI является ингибитором альфа-амилазы/трипсина. Эта гликозилированная форма ингибитора альфа-амилазы может быть более сильным аллергеном, чем негликозилированная форма (8-9). Этот аллерген, в зависимости от того, вдыхается ли он или употребляется в пищу, может быть ассоциирован с астмой пекарей (9) или, реже, с пищевой аллергией (69). В частности, субъединицы тетрамерного ингибитора альфа-амилазы, CM2, CM3 и CM16, как известно, являются мажорными аллергенами при астме пекарей. У японских пациентов с атопическим дерматитом сывороточный IgE связывался только с CM3, но не с CM2 или CM16, что указывает на то, что CM3 может быть ассоциирован как с атопическим дерматитом, так и с астмой пекарей (52).

Tri a Bd 36K, пероксидаза, является ингаляционным аллергеном (19).

Tri a LMW Glu, по видимости, является мажорным аллергеном. Показано, что в 60% сывороток 28 пациентов с пищевой аллергией на пшеницу содержатся IgE-антитела к альфа- и бета-глиадинам и LMW - субъединицам глютена (**Tri a LMW Glu**); в 55% - к гамма-глиадинам; в 48% - к омега-глиадинам; и в 26% - к HMW-глютенинам (46).

Tri a Germin - это джермин, гликопротеин, вырабатываемый многими растениями в ответ на биотический и абиотический стресс. Джермин пшеницы (выделенный из трансгенных растений табака) связывал IgE у 6 из 12 пациентов, сенсibilизированных к пшенице, и вызывал кожные реакции у 4 из 5 пациентов (61).

Tri a Peroxidase встречается в пшенице (*T. aestivum*). Эта сероспецифическая пероксидаза с молекулярной массой 36 кДа обнаружена конкретно в *T. monococcum*, но также присутствует в муке диплоидных, тетраплоидных (макаронных) и гексаплоидных (хлебных) видов пшеницы. Сенсibilизация происходит при вдыхании. Показано, что сыворотки 6 из 10 пациентов с гиперчувствительностью к пшеничной муке содержат IgE-антитела к этому аллергену (70), при этом сывороткой некоторых пациентов он реагирует наиболее активно (14).

Tri a TPIS, триозофосфатизомераза, является ингаляционным аллергеном, главным образом у пекарей (63).

Показано, что **Tri a alpha beta Gliadin** присутствует в сыворотке 12% пекарей с профессиональной астмой, и было продемонстрировано, что нерастворимые в воде белки могут также являться причинно-значимыми аллергенами (64).

Tri a alpha Gliadin, альфа-глиадин, по-видимому, является мажорным аллергеном и, как сообщается, реагирует с 60% сывороток 28 пациентов с пищевой аллергией на пшеницу (46). В исследовании пациентов с WDEIA IgE-антитела к альфа-глиадину были обнаружены у 13 из 18. Также продемонстрирована перекрёстная реактивность между этим аллергеном и гамма-глиадином, что указывает на то, что безглютеновая диета, исключающая употребление пшеницы, ржи и ячменя, показана всем пациентам с WDEIA (35).

Сообщалось, что **Tri a beta Gliadin**, бета-глиадин, реагирует с 60% сывороток 28 пациентов с пищевой аллергией на пшеницу (46).

Было показано, что **Tri a gamma Gliadin**, гамма-глиадин, реагирует с 55% сывороток 28 пациентов с пищевой

аллергией на пшеницу (46). В исследовании с участием 4 японских пациентов мужского пола в возрасте от 39 до 53 лет с WDEIA гамма-глиадин оказался основным аллергеном, вызывающим у этих пациентов симптомы анафилаксии (41).

Tri a omega-2 Gliadin - омега-глиадин. Среди аллергенов группы глиадина омега-5 глиадин, компонент быстрого омега-глиадина, является мажорным аллергеном при пшенице-зависимой анафилаксии/астмы, вызванной физической нагрузкой (WDEIA) (33-35,38,41-42, 45,71). В исследовании, посвященном выявлению связывания IgE с группой очищенных белков клейковины с использованием сывороток 15 пациентов с WDEIA, примерно 80% пациентов реагировали на быстрый омега-глиадин, убедительно подтверждая, что этот аллерген является преобладающим аллергеном при WDEIA (33). Помимо этого, сыворотки всех 15 пациентов также реагировали с медленным омега-глиадином, LMW и HMW-глутенином (33).

Омега-5 глиадин также является значимым аллергеном для детей с реакцией гиперчувствительности немедленного типа на пшеницу (38). Было показано, что обусловленное трансглутаминазой связывание молекул переваренного пепсином и трипсином омега-5 глиадина вызывает заметное усиление IgE-связывания как *in vitro*, так и *in vivo*. (36) Аллерген-специфический IgE демонстрирует перекрестную реактивность между быстрым омега-глиадином, гамма-глиадином и медленным омега-глиадином (34,41-42). Гамма-70 и гамма-35 секалины ржи и гамма-3 гордеины ячменя перекрестно реагируют с омега-5 глиадином (37). Быстрый гамма-глиадин также называют омега-глиадином 1В (72). Предположительно быстрые омега-глиадины, которые соответствуют омега-5 глиадинам, также ассоциированы с астмой пекарей (2).

Потенциальная перекрёстная реактивность

Можно ожидать выраженной перекрестной реактивности между разными видами рода (73). Исследования также указывают на наличие перекрестной реактивности различной степени между отдельными аллергенами пшеницы. Сообщалось, что водо- и солерастворимые белки перекрестно реагируют с альфа-глиадином и глютеинами и имеют перекрестно-реагирующие эпитопы с водо- и соленастворимыми белками. Авторы предположили, что выработка IgE-антител к альфа-глиадину может частично зависеть от наличия перекрестно реагирующих антител к водо- и солерастворимым аллергенам пшеницы (2). Сообщалось также о выраженной перекрестной реактивности между глиадином и другими фракциями; авторы пришли к выводу, что идентичные эпитопы имеются в нескольких различных аллергенных молекулах муки зерновых, несмотря на их разную растворимость (2).

Быстрый омега-глиадин является мажорным аллергеном среди водо-/соленастворимых белков у японских пациентов с WDEIA, а IgE к быстрому омега-глиадину перекрестно реагируют с гамма-глиадином и медленным омега-глиадином (34). В дальнейших исследованиях сообщалось, что гамма-70 и гамма-35 секалины ржи и гамма-3 гордеин ячменя перекрестно реагируют с омега-5-глиадином, что указывает на то, что рожь и ячмень могут вызывать симптомы у пациентов с WDEIA.

При проведении анализа методом иммуноблоттинга антитела к омега-5 глиадину связывались с белками ржи массой 70 кДа и 32 кДа и с белком ячменя массой 34 кДа, но не связывались с белками овса. Эти белки были идентифицированы как гамма-70 секалин ржи, гамма-35-секалин ржи и гамма-3 гордеин ячменя, соответственно. В исследованиях ELISA у 21 из 23 (91%) пациентов с WDEIA были обнаружены IgE-антитела к очищенному гамма-70 секалину, у 19 из 23 (83%) - к гамма-35 секалину и у 21 из 23 (91%) - к гамма-3 гордеину. Кожные прик-тесты были положительными с гамма-70 секалином у 10 из 15 (67%) пациентов, с гамма-35 секалином у 3 из 15 (20%) пациентов и с гамма-3 гордеином - у 7 из 15 (47%) пациентов (37).

Сообщается о значительном сходстве между основным аллергенным белком созревающих семян риса, ингибитором трипсина ячменя и ингибитором альфа-амилазы пшеницы (74).

Хотя среди разновидностей пшеницы можно ожидать обширной перекрестной реактивности, пшеница однозернянка, особенно *T. monosocum*, предположительно менее опасна для пациентов с целиакией, чем макаронные и хлебные виды пшеницы (75). Сообщалось, что в большинстве линий однозернянки отсутствуют высокоаллергенные компоненты семейства ингибиторов альфа-амилазы, хотя водно-солевые экстракты муки демонстрируют уровни IgE-связывания, аналогичные таковым для муки хлебных и макаронных сортов. Предположительно это происходит за счёт мажорных аллергенов однозернянки с молекулярной массой от 20 до 60 кДа (76).

Лабораторные исследования показали, что аллергены пшеничной муки иммунологически частично идентичны антигенам ржаной муки и пыльцы злаковых травы (77-78). Дальнейшие эксперименты по ингибированию с использованием технологии RAST показали наличие перекрестной реактивности между экстрактами неочищенных зёрен пшеницы, ржи, ячменя и овса, что указывает на то, что отруби зерновых культур по меньшей мере столь же аллергены, как и мука (79). Сообщалась о перекрёстной реактивности между различными видами муки - пшеничной, ржаной, ячменной и овсяной, а также кукурузной и рисовой (80). Рекомбинантная молекула Lol p 5 райграса распознавала белки пыльцы других клинически значимых злаков, включая пшеницу, что дополнительно указывает на наличие перекрестной реактивности на уровне аллергенных эпитопов (81).

По всей видимости, хитиназы I класса являются белками, играющими значимую роль в перекрёстной реактивности между латексом и плодами растений, включая каштан, плоды черимойи, маракуйю, киви, манго, папайю, томат и пшеничную муку (47).

Сообщалось, что белок-переносчик липидов, найденный в спелте, высокоомологичен другим LTP из пшеницы, ячменя, риса, кукурузы и персика (29-30).

Клинический опыт

IgE-опосредованные реакции

Пшеница входит в число 6 важнейших пищевых продуктов, наиболее часто ассоциированных с реакциями гиперчувствительности у детей.

Реакции на белок пшеницы включают:

1. Астму пекарей, IgE-опосредованную реакцию на вдыхаемую муку из пшеницы и других злаков.
2. Целиакию, не-IgE-опосредованную энтеропатию, вызванную глиадином пшеницы.
3. Пшенице-зависимую анафилаксию/астму, вызванную физической нагрузкой (WDEIA).

Нежелательные реакции могут быть немедленными, отсроченными или их сочетанием (17). Различия в специфических аллергенах, путях сенсibilизации и реактивности органов-мишеней до конца не изучены. Сообщается как о профессиональной, так и о непрофессиональной гиперчувствительности к пшенице и пшеничной муке (7,82-84).

Обзор пищевой аллергии на пшеницу

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности на употребление белка пшеницы, в том числе исследователями, выполняющим слепые провокационные тесты с пищевыми продуктами у детей (17,85).

В Японии, например, пшеница названа пищевым аллергеном, вызывающим наибольшее количество реакций (86). Реакции гиперчувствительности обычно развиваются через час после употребления пшеницы и включают желудочно-кишечные, респираторные и кожные симптомы (87).

Пациенты обычно сенсibilизируются в младенчестве (88), и в отличие от лиц с аллергией на арахис и моллюсков, формируют клиническую толерантность до взрослого возраста.

Сенсibilизация к пшенице при употреблении в пищу может привести к симптомам пищевой аллергии и WDEIA, тогда как сенсibilизация путем ингаляции может вызвать астму пекарей и ринит. Омега-5 глиадин пшеницы (**Tri a 19**), как было показано, является мажорным аллергеном у детей с реакцией гиперчувствительности немедленного типа при употреблении пшеницы. Из 40 детей с подозрением на аллергию на пшеницу, страдающих атопическим дерматитом, и/или гастроинтестинальными, и/или респираторными симптомами, у 19 (48%) развились немедленные, а у 8 (20%) – отсроченные реакции после проведения орального провокационного теста с пшеницей. У 16 из 19 (84%) детей с симптомами немедленной гиперчувствительности были выявлены IgE-антитела к омега-5 глиадину.

Напротив, IgE-антител к омега-5-глиадину не было обнаружено ни у одного из детей с отсроченной реакцией или отрицательным результатом теста. Кожные прик-тесты с омега-5 глиадином были положительными у 6 из 7 детей с симптомами немедленной гиперчувствительности и отрицательными у 2 детей с отсроченными реакциями (38). В исследовании у 60% из 28 пациентов с пищевой аллергией на пшеницу были обнаружены IgE-антитела к альфа- и бета-глиадинам и LMW-субъединицам глютеина, у 55% - к гамма-глиадинам, у 48% - к омега-глиадинам и у 26% - к HMW- глютеинам. Дальнейший анализ также показал, что 67% пациентов имели IgE-антитела к фракциям альбумина/глобулина (46).

Анафилаксия

Воздействие пшеницы может приводить к жизнеугрожающим анафилактическим реакциям (89), причём может быть достаточно минимального количества пшеничного белка. Мальчик с аллергией на пшеницу перенёс системную крапивницу и ангиоотёк через 40 минут после употребления 9 г рисовых крекеров, содержавших следовое количество белка пшеницы, 1,50 мкг/г. Три из 8 различных видов обработанных рисовых крекеров содержали белки пшеницы в количестве от 0,26 до 1,13 мкг/г. Авторы пришли к выводу, что приблизительно 13,5 мкг белка пшеницы может быть достаточно, чтобы вызывать системную реакцию у высокочувствительных лиц с аллергией на пшеницу (90).

Согласно анализу группы из 580 пациентов во Франции с реакциями на пищевые продукты, у 60 из них были отмечены тяжелые, почти фатальные реакциями. Наиболее распространенными продуктами, ассоциированными с анафилаксией, были сельдерей (30%), ракообразные (17%), рыба (13%), арахис (12%), манго (6%) и горчица (3%). Сенсibilизация к пищевым продуктам в исследуемой группе была следующей: пшеница (39%), арахис (37%), краб (34%), сельдерей (30%) и соя (30%) (91).

Анафилаксия на пшеничную муку была также описана у 9-месячного ребенка, который съел детское питание, содержащее злаки. Причинно-значимыми аллергенами были названы субъединицы ингибитора альфа-амилазы пшеницы CM3 и CM16. Было показано, что CM2, CM3 и CM16 ассоциированы с астмой пекарей (92).

Нестероидные противовоспалительные препараты усиливали аллергические реакции у пациента с анафилаксией, индуцированной пшеницей (93).

Сообщалось также о анафилаксии на изолят пшеничного белка (60).

Пшенице-зависимая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой (WDEIA)

WDEIA является тяжелой IgE-опосредованной аллергической реакцией, вызванной комбинацией употребления пшеницы или пшеничной муки с интенсивными физическими упражнениями и проявляющейся в течение нескольких часов (39,41-43,86,94-98). Типичными симптомами являются генерализованная крапивница и тяжелые аллергические реакции, такие как шок или гипотензия (33). Пищевая аллергия на пшеницу распространена у детей, но редко встречается у взрослых, при этом пшенице-зависимая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, может встречаться в любом возрасте (99). Было описано 18 пациентов, перенёсших повторные эпизоды генерализованной крапивницы во время тренировки, 17 - потерю сознания и 15 пациентов - анафилактическую реакцию. Симптомы возникали только тогда, когда пациенты ели пищу, содержащую пшеницу перед тренировкой (35). Возможно возникновение WDEIA после неоднократного употребления значимого продукта (100).

Порог количества съеденной пшеницы, приводящего к WDEIA, еще не выяснен, но в случае 24-летней японки, которая в течение 2 лет страдала от приступов крапивницы, одышки и обморока, связанных с физической нагрузкой после употребления пшеницы, симптомы возникали после приема 64 г хлеба, но не беспокоили после 45 г (101).

Хотя к WDEIA обычно приводит употребление пшеницы, есть отчет о 14-летнем мальчике, у которого развивалась анафилаксия только при проведении провокационных тестов с одновременным употреблением пшеницы и умэбоси (приправы из маринованных плодов абрикоса), но не при употреблении этих продуктов по отдельности (102).

В исследовании сообщается о 48-летней женщине, у которой дважды развивалась крапивница, ангиоотёк, одышка и потеря сознания после еды в ресторане. Эти реакции удалось воспроизвести в условиях стационара только с использованием комбинации пшеничной муки, этанола, специй и физических упражнений (99).

Описана пшенице-зависимая, индуцированная физической нагрузкой холинергическая крапивница у 24-летней женщины (103).

Омега-5 глиадин (**Tri a 19**) пшеницы, один из компонентов быстрого омега-глиадина, был описан как основной аллерген, ассоциированный с WDEIA (19). Хотя этот механизм еще не полностью изучен, в исследовании сообщается, что пептиды, полученные из омега-5 глиадина, связываются тканевой трансглутаминазой (tTG), что вызывает заметное увеличение связывания IgE как *in vitro*, так и *in vivo*. Активация tTG в слизистой оболочке кишечника во время физических упражнений у пациентов с WDEIA может привести к образованию крупных аллергенных комплексов, способных вызвать анафилактические реакции (36). Исследование показывает, что помимо IgE-антител к омега-5 глиадину, в патогенезе WDEIA могут участвовать IgA-антитела (40).

Хотя омега-5 глиадин является основным аллергеном, ассоциированным с WDEIA и является компонентом клейковины, при исследовании пациентов с WDEIA некоторые из них, как сообщалось, показали отрицательные результаты тестов на IgE-антитела к глютену, что указывает на недостаточную чувствительность этого теста для диагностики WDEIA; полученные данные свидетельствуют о том, что измерение IgE-антител к глютену не всегда является удовлетворительным для скрининга, а также для диагностики WDEIA (33).

Предварительное применение бикарбоната натрия, по-видимому, препятствует появлению анафилактических симптомов после употребления пшеницы в сочетании с физическими упражнениями (104).

Хотя это не является примером WDEIA, описан случай спортсмена, который перенёс приступ удушья после

того, как бежал через пшеничное поле, чем вызвал выброс пыльцы пшеницы. Он отметил появление волдырных высыпаний на коже ног и сильную одышку, а затем потерял сознание. Авторы полагают, что, возможно, симптомы могли быть вызваны самой физической нагрузкой во время бега, либо ингаляцией аллергенов, в том числе отличных от пыльцы пшеницы, а кожные проявления - контактом со стеблями пшеницы, либо же имела место комбинация этих факторов (105).

Атопическая экзема

Аллергия на пшеницу может привести к возникновению или обострению атопической экземы (85,106).

Из 34 детей с атопическим дерматитом у 33 кожные прик-тесты были положительными с пшеницей и у 18 - с овсом. IgE-антитела к пшенице и овсу были обнаружены у 32 и 30 пациентов соответственно. Кожные прик-тесты с рисом, кукурузой, просом или гречкой был положительными у 16 из 34 пациентов (10).

Сильная связь между положительным результатом орального провокационного теста с пшеницей и положительными кожными тестами с этанол-растворимым глиадином свидетельствует о том, что глиадин является важным аллергеном у детей с аллергией на пшеницу и атопическим дерматитом (107).

Кожные прик-тесты с водно-солевым раствором экстракта пшеницы и этанол-растворимым глиадином пшеницы выполнялись 18 детям с атопическим дерматитом (с положительным или отрицательным результатом провокационных тестов с пшеницей), 6 взрослым пациентам с атопическим дерматитом и подозрением на аллергию на злаки и 1 взрослому человеку с зависимой от пшеницы анафилаксией/крапивницей, индуцированная физической нагрузкой. Среди 13 детей с положительным провокационным тестом у 11 были положительные результаты прик-теста с глиадином, и у всех был обнаружен повышенный уровень специфических IgE к глютену. У детей с отрицательным провокационным тестом результаты прик-тестов с глиадином оказались также отрицательными, и уровень специфических IgE к глютену не превышал норму. Четверо взрослых пациентов отметили положительный эффект от беззлаковой диеты, хотя лишь у двоих были положительные результаты прик-теста с глиадином и повышенный уровень специфических IgE к глютену (107).

Окулярный атопический дерматит относится к тяжелым формам этого заболевания, и уровни IgE-антител к рису и пшенице у этих пациентов были значительно выше. Авторы полагают, что пищевые антигены могут способствовать тяжелому течению дерматита, что приводит к окулярным осложнениям (108).

Сообщалось об аллергическом контактном дерматите на гидролизованный белок пшеницы в косметическом креме (109).

Другие кожные реакции

Сообщалось о хронической крапивнице, связанной с употреблением в пищу пшеницы (110).

Другие IgE-опосредованные пищевые реакции

Сообщалось о значимой корреляции между рецидивирующим экссудативным средним отитом и пищевой аллергией у 81 из 104 пациентов. Элиминационная диета привела к существенному улучшению отита у 86% пациентов, а проведенный впоследствии пищевой провокационный тест вызвал обострение заболевания у 94%. Наиболее распространенными причинно-значимыми пищевыми аллергенами были коровье молоко, пшеница, яйцо, арахис, соя и кукуруза. Также отмечалась сенсibilизация к апельсину, томату, курице и яблоку – менее чем у 10% пациентов (111).

Аллергия на пшеницу также может вызывать эозинофильный эзофагит (112).

Пшеница может быть "скрытым аллергеном" (113).

Астма пекарей

Астма пекарей - аллергическое заболевание, часто встречающееся в сфере хлебопекарной промышленности. В Германии примерно 1800 пекарей ежегодно получают компенсацию в связи с данным заболеванием (114). Показано, что распространенность астмы среди пекарей составляет около 10%, а распространенность аллергии на зерновые - 15-25% (115-116). Из тех пекарей, у которых есть аллергия на зерновые, до 35% страдают бронхиальной астмой (78). В Японии в последние годы число пациентов, страдающих от астмы пекарей, вызванной пшеницей, растёт и включает в себя не только людей, занятых в пищевой промышленности, но и тех, кто живет вблизи заводов по производству пшеничной муки (117). Несколько белковых компонентов солевых экстрактов пшеничной муки с молекулярной массой от 10 до 100 кДа были идентифицированы как основные IgE-связывающие белки, ассоциированные с профессиональной астмой (118). Аллерген-специфические IgE-антитела к ряду компонентов муки были обнаружены в сыворотках пекарей-аллергиков. Наиболее сильной реакционной способностью при проведении теста ингибирования обладали водорастворимые белки пшеницы, причем в большей степени альбумины, чем глобулины (12- 13119). Однако дальнейшие исследования показали, что мажорные IgE-связывающие белки встречаются и в других фракциях (глиадине и глютенине). (13) Поэтому неудивительно, что сывороточные IgE-антитела от разных пекарей-аллергиков заметно отличаются по специфичности и связываются с различными белками пшеницы (119). Сообщается, что мажорными аллергенами являются аллергены пшеницы с молекулярными массами 15, 17 и 47 кДа (6). Аллерген пшеницы с молекулярной массой 15 кДа принадлежит семейству ингибиторов альфа-амилазы/трипсина (5, 82). При пищевой аллергии на злаки и атопическом дерматите IgE-ответы оказались в большей степени полиспецифичными и были направлены против более 30 белков пшеницы, ржи и ячменя при проведении анализа методом IgE-иммуноблоттинга (10,14). Сообщалось, что пероксидаза пшеничной муки является значимым аллергеном, ассоциированным с астмой пекарей (70). Несколько водорастворимых молекул пшеницы имеют идентичные эпитопы (120). Белки пшеничной муки являются значимыми аллергенами для 60-70% пекарей с респираторными симптомами, связанными с их работой. Тем не менее, при астме пекарей велика индивидуальная вариабельность паттернов IgE-связывания белков пшеничной муки (18).

Хотя астма пекарей (121-123) является профессиональным заболеванием, вызванным главным образом ингаляцией белков муки пшеницы, она также может быть вызвана белками ржаной, ячменной или соевой муки (83-84). Однако участвовать в патогенезе астмы у пекарей могут не только аллергены злаков. Экспозиция потенциальных аллергенов в пекарне включает также плесень, клещей и различные добавки, используемые при выпечке. При обследовании пекарей с респираторными симптомами, связанными с рабочим местом, сенсibilизация к пшеничной муке была подтверждена у 64%, к ржаной муке - у 52%, к соевой муке - у 25%, к альфа-амилазе - у 21% (114).

Альфа- и бета-амилазы злаков могут быть более важными аллергенами, чем грибковая альфа-амилаза. Анализ определения IgE-антител показал, что у 29 из 30 пациентов с ингаляционной аллергией на злаки были обнаружены IgE-антитела к амилазам зерновых, а к грибковой альфа-амилазе - только у 16; исследование ингибирования с использованием технологии RAST показало небольшую перекрестную реактивность между злаковыми и грибковыми альфа-амилазами (124).

Другие профессиональные заболевания

Воздействие пшеницы или пшеничной муки может привести к ряду других профессиональных аллергических состояний, помимо астмы пекарей, и может затрагивать работников хлебопекарен, мельниц, предприятий пищевой промышленности и животноводства.

У пекарей отмечены случаи ринита, кожного зуда и высыпаний, окулярных симптомов (включая слезотечение, зуд и гиперемия конъюнктивы) и респираторных симптомов (включая кашель и отхождение мокроты). В исследовании было показано, что 44,4% из них имеют аллерген-специфический IgE к пшеничной муке (125).

Описан случай контактного дерматита на белок пшеницы (126).

Мука различных зерновых используется в деревообрабатывающей промышленности для улучшения качества клея, необходимого для производства фанеры. Было описано три пациента с аллергией на ингибиторы альфа-амилазы злаков, обнаруженные в пшенице, которые являются важными профессиональными аллергенами, ассоциированными с астмой пекарей (127).

Астма может быть связана с воздействием муки из зерновых культур, содержащейся в кормах для животных (128).

Другие реакции

Не-IgE-опосредованные иммунные реакции на клейковину могут привести к целиакии. Даже низкие уровни иммунореактивного глиадина (0,75 мг / 100 г), обнаруженные в крахмале пшеницы, могут вызвать соответствующую симптоматику у больных целиакией. В одном исследовании у большинства пациентов с целиакией (11 из 17), ранее никогда не употреблявших пшеничный крахмал, появившиеся симптомы разрешались в течение нескольких недель после элиминации продукта (129).

В индийском исследовании было обследовано 39 детей, страдающих респираторной аллергией в сезон сбора урожая пшеницы, а также случайно выбранная контрольная группа. 81% детей-аллергиков имели кожные реакции на антиген молотого пшеничного зерна, 30% - на грибковые антигены, 14% - на антигены пшеничной пыли. На антигены листьев и стеблей пшеницы положительных реакций отмечено не было (130).

Различные источники белка пшеницы и соевого белка, включая изоляты соевого белка, используемые для приготовления детских смесей, могут быть связаны с ювенильным или инсулинозависимым сахарным диабетом (131-132).

Составлено доктором Харрисом Стейнманом.

Обзор литературы

1. Skylas DJ, Mackintosh JA, Cordwell SJ, Walsh BJ, Harry J, Blumenthal C, Copeland L, Wrigley CW, Rathmell WG. Proteome Approach to the Characterisation of Protein Composition in the Developing and Mature Wheat-grain Endosperm. *J Cereal Sci* 2000;52:169-88
2. Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, Welch JA, Jones MG, Tee RD, Shewry PR, Newman Taylor AJ. Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27(10):1120-9
3. Tatham AS, Shewry PR. The conformation of wheat gluten proteins. The secondary structures and thermal stabilities of alpha-, beta-, gamma- and omega-gliadins. *J Cereal Sci* 1985; 3:103-13
4. Shewry PR, Lafiandra D, Salcedo G et al. N-terminal amino acid sequences of chloroform/methanol-soluble proteins and albumins from endosperms of wheat, barley and related species. *FEBS Letts* 1984;175:359-63
5. Gomez L, Martin E, Hernandez D, Sanchez-Monge R, Barber D, del Pozo V, de Andres B, Armentia A, Lahoz C, Salcedo G, et al. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Lett* 1990;261(1):85-8

6. Pfeil T, Schwabl U, Ulmer WT, Konig W. Western blot analysis of water-soluble wheat flour (*Triticum vulgare*) allergens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91:224-31
7. Sandiford CP, Tee RD, Newman-Taylor AJ. Identification of crossreacting wheat, rye, barley and soya flour allergens using sera from individuals with wheat-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25(4):340-9
8. Sanchez-Monge R, Gomez L, Barber D, Lopez-Otin C, Armentia A, Salcedo G. Wheat and barley allergens associated with baker's asthma. Glycosylated subunits of the alpha-amylase-inhibitor family have enhanced IgE-binding capacity. *Biochem J* 1992;281(Pt 2):401-5
9. Armentia A, Sanchez Monge R, et al. In vivo allergenic activities of eleven purified members of a major allergen family from wheat and barley flour. *Clin Exp Allergy* 1993;23(5):410-5
10. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K, Juntunen-Backman K, Savolainen J. Skin-prick test and RAST responses to cereals in children with atopic dermatitis. Characterization of IgE-binding components in wheat and oats by an immunoblotting method. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:1100-7
11. Franken J, Stephan U, Neuber K, Bujanowski-Weber J, et al. Characterization of allergenic components of rye and wheat flour (*Secale*, *Triticum vulgare*) by western blot with sera of bakers: their effects on CD23 expression. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;96(1):76-83
12. Baldo, BA, Wrigley, CW. IgE antibodies to wheat flour components. *Clin Allergy* 1978;8:109-24
13. Walsh BJ, Wrigley CW, Musk AW, Baldo BA. A comparison of the binding of IgE in the sera of patients with bakers' asthma to soluble and insoluble wheat-grain proteins. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:23-8
14. Varjonen E, Savolainen J, et al. IgE-binding components of wheat, rye, barley and oats recognized by immunoblotting analysis with sera from adult atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 1994;24(5):481-9
15. Posch A, Weiss W, Wheeler C, Dunn MJ, Gorg A. Sequence analysis of wheat grain allergens separated by two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. *Electrophoresis* 1995 Jul;16(7):1115-9
16. Amano M, Ogawa H, Kojima K, Kamidaira T, Suetsugu S, et al. Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma. *Biochem J* 1998;330(Pt 3):1229-34
17. Rasanen L, Lehto M, et al. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy* 1994;49(10):871-6
18. Sander I, Flagge A, Merget R, Halder TM, Meyer HE, Baur X. Identification of wheat flour allergens by means of 2-dimensional immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):907-13
19. Yamashita H, Nanba Y, Onishi M, Kimoto M, Hiemori M, Tsuji H. Identification of a wheat allergen, Tri a Bd 36K, as a peroxidase. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002;66(11):2487-90
20. Weiss W, Huber G, Engel KH, Pethran A, Dunn MJ, Gooley AA, Gorg A. Identification and characterization of wheat grain albumin/globulin allergens. *Electrophoresis* 1997;18(5):826-33
21. Maruyama N, Ichise K, Katsube T, Kishimoto T, Kawase S, Matsumura Y, Takeuchi Y, Sawada T, Utsumi S. Identification of major wheat allergens by means of the *Escherichia coli* expression system. *Eur J Biochem* 1998;255(3):739-45
22. Watanabe M, Tanabe S, Suzuki T, Ikezawa Z, Arai S. Primary structure of an allergenic peptide occurring in the chymotryptic hydrolysate of gluten. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59(8):1596-7

23. Tanabe S, Arai S, Yanagihara Y, Mita H, Takahashi K, Watanabe M A major wheat allergen has a Gln-Gln-Gln-Pro-Pro motif identified as an IgE-binding epitope. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;219(2):290-3
24. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list <http://www.allergen.org/List.htm> 2007
25. Weichel M, Vergoossen NJ, Bonomi S, Scibilia J, Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Pastorello EA, Cramer R. Screening the allergenic repertoires of wheat and maize with sera from double-blind, placebo-controlled food challenge positive patients. *Allergy* 2006;61(1):1-135
26. van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98(2):97-104
27. Rihs HP, Rozynek P, May-Taube K, Welticke B, Baur X. Polymerase chain reaction based cDNA cloning of wheat profilin: a potential plant allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105(2):190-4
28. Palacin A, Quirce S, Armentia A, Fernandez-Nieto M, Pacios LF, Asensio T, Sastre J, az-Perales A, Salcedo G. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1132-8
29. Robino A, Pravettoni V, Farioli L, Trambaioli C, Conti A, Pastorello EA. Occupational sensitisation caused by spelt: a case report [Poster] 8th International Symposium on Problems of Food Allergy, Venice. 2001, March 11-13
30. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL, Verbeek E, Mohammadi T, Knul-Brettlova V, Akkerdaas JH, et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122(1):20-32
31. Pastorello EA, Farioli L, Robino AM, Trambaioli C, Conti A, Pravettoni V. A lipid transfer protein involved in occupational sensitization to spelt. [Letter] *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1 Pt 1):145-6
32. Capocchi A, Fontanini D, Muccilli V, Cunsolo V, Saviozzi F, Saletti R, Foti S, Galleschi L. Tetraploid and hexaploid wheats express identical isoforms of nsLTP1. *J Agric Food Chem* 2006;54(6):2372-7
33. Matsuo H, Morita E, Tatham AS, Morimoto K, Horikawa T, Osuna H, Ikezawa Z, Kaneko S, Kohno K, Dekio S. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Biol Chem* 2004;279(13):12135-40
34. Morita E, Matsuo H, Mihara S, Morimoto K, Savage AW, Tatham AS. Fast omega-gliadin is a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2003;33(2):99-104
35. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Koivuluhta M, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):912-7
36. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, Alenius H. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1386-92
37. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Kalkkinen N, Reunala T. Rye gamma-70 and gamma-35 secalins and barley gamma-3 hordein cross-react with omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):466-73
38. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, Reunala T. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):634-8

39. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life threatening anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. *Clin Exp Allergy* 1997;27:162-6
40. Lehto M, Palosuo K, Varjonen E, Majuri ML, Andersson U, Reunala T, Alenius H. Humoral and cellular responses to gliadin in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2003;33(1):90-5
41. Morita E, Kameyoshi Y, Mihara S, Hiragun T, Yamamoto S. gamma-Gliadin: a presumptive allergen causing wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. [Letter] *Br J Dermatol* 2001;145(1):182-4
42. Morita E, Yamamura Y, Mihara S, Kameyoshi Y, Yamamoto S. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a report of two cases and determination of wheat-gamma-gliadin as the presumptive allergen. *Br J Dermatol* 2000;143(5):1059-63
43. Gall H, Steinert M, Peter RU. Exercise-induced anaphylaxis to wheat flour. *Allergy* 2000;55(11):1096-7
44. Matsuo H, Dahlstrom J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, Morita E. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008;63(2):233-6
45. Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS J* 2005;272(17):4431-8
46. Battais F, Pineau F, Popineau Y, Aparicio C, Kanny G, Guerin L, Moneret-Vautrin DA, Denery-Papini S. Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clin Exp Allergy* 2003;33(7):962-70
47. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, Sanchez-Monge R, et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 1):681-7
48. Yamashita H, Kimoto M, Hiemori M, Okita M, Suzuki K, Tsuji H. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay system for micro-detection of the wheat allergen, Tri a Bd 17 K. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65(12):2730-4
49. Kimoto M, Yoshikawa M, Takahashi K, Bando N, Okita M, Tsuji H. Identification of allergens in cereals and their hypoallergenization. I. Screening of allergens in wheat and identification of an allergen, Tri a Bd 17K. *Ann Report Interdiscipl Res Inst Environ Sci* 1998;17:53-60
50. Weichel M, Glaser AG, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P, Cramer R. Wheat and maize thioredoxins: a novel cross-reactive cereal allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):676-81
51. Brant A. Baker's asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(2):152-5
52. Kusaba-Nakayama M, Ki M, Iwamoto M, Shibata R, Sato M, Imaizumi K. CM3, one of the wheat alpha-amylase inhibitor subunits, and binding of IgE in sera from Japanese with atopic dermatitis related to wheat. *Food Chem Toxicol* 2000;38(2-3):179-85
53. Buonocore V, De Biasi M-G, Giardina P, Poerio E, Silano V. Purification and properties on alpha-amylase tetrameric inhibitor from wheat kernel. *Biochem Biophys Acta* 1985;831:40-8
54. Buonocore V, Petrucci T, Silano V. Wheat protein inhibitors of alpha-amylase. *Phytochemistry* 1977;16:811-20

55. Matsuo H, Kohno K, Niihara H, Morita E. Specific IgE determination to epitope peptides of {omega}-5 Gliadin and High molecular weight glutenin subunit Is a useful tool for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Immunol* 2005;175(12):8116-22
56. Snégaroff J, Branlard G, Bouchez-Mahiout I, Laudet B, Tylichova M, Chardot T, Pecquet C, Choudat D, Raison-Peyron N, Vigan M, Kerre S, Laurière M. Recombinant proteins and peptides as tools for studying IgE reactivity with low-molecular-weight glutenin subunits in some wheat allergies. *J Agric Food Chem* 2007;55(24):9837-45
57. Akagawa M, Handoyo T, Ishii T, Kumazawa S, Morita N, Suyama K. Proteomic analysis of wheat flour allergens. *J Agric Food Chem* 2007;55(17):6863-70
58. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, Fortunato D, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144(1):10-22
59. Nakamura A, Tanabe S, Watanabe J, Makino T. Primary screening of relatively less allergenic wheat varieties. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2005;51(3):204-6
60. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guerin L, Morisset M, Kanny G. Anaphylaxis to wheat isolates: Immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):897-9
61. Jensen-Jarolim E, Schmid B, Bernier F, Berna A, Kinaciyan T, Focke M, Ebner C, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G. Allergologic exploration of germins and germin-like proteins, a new class of plant allergens. *Allergy* 2002;57(9):805-10
62. Watanabe J, Tanabe S, Sonoyama K, Kuroda M, Watanabe M. IgE-reactive 60 kDa glycoprotein occurring in wheat flour. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65(9):2102-5
63. Rozynek P, Sander I, Appenzeller U, Cramer R, Baur X, Clarke B, Bruning T, Raulf-Heimsoth M. TPIS--an IgE-binding wheat protein. *Allergy* 2002;57(5):463
64. Bittner C, Grassau B, Frenzel K, Baur X. Identification of wheat gliadins as an allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):744-9
65. Lauriere M, Pecquet C, Boulenc E, Bouchez-Mahiout I, Snegaroff J, Choudat D, Raison-Peyron N, Vigan M, Branlard G. Genetic differences in omega-gliadins involved in two different immediate food hypersensitivities to wheat. *Allergy* 2007;62(8):890-6
66. Battais F, Mothes T, Moneret-Vautrin DA, Pineau F, Kanny G, Popineau Y, Bodinier M, Denery-Papini S. Identification of IgE-binding epitopes on gliadins for patients with food allergy to wheat. *Allergy* 2005;60(6):815-21
67. Wang JS, Zhao MM, Zhao QZ, Bao Y, Jiang YM. Characterization of hydrolysates derived from enzymatic hydrolysis of wheat gluten. *J Food Sci* 2007;72(2):C103-7
68. Buchanan BB, Frick OL. Thioredoxin and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):513-4;author reply 514-5
69. James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW. Wheat alpha-amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(2):239-44

70. Sanchez-Monge R, Garcia-Casado G, Lopez-Otin C, Armentia A, Salcedo G. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27(10):1130-7
71. Seilmeier W, Valdez I, Mendez E, Wieser H. Comparative investigations of gluten proteins from different wheat species. II. Characterization of omega-gliadins. *Eur Food Res Technol* 2001;212:355-63
72. DuPont FM, Vensel WH, Chan R, Kasarda DD. Characterization of the 1B-Type omega-Gliadins from *Triticum aestivum* Cultivar Butte. *Cereal Chem* 2000;77:607-14
73. Yman L. Botanical relations and immuno-logical cross-reactions in pollen allergy. 2nd ed. Pharmacia Diagnostics AB. Uppsala. Sweden. 1982: ISBN 91-970475-09
74. Izumi H, Adachi T, Fujii N, Matsuda T, Nakamura R, Tanaka K, Urisu A, Kurosawa Y. Nucleotide sequence of a cDNA clone encoding a major allergenic protein in rice seeds. Homology of the deduced amino acid sequence with members of alpha-amylase/trypsin inhibitor family. *FEBS Lett* 1992;302(3):213-6
75. Borghi B, Castagna R, Corbellini M, Henu M, Salamini F. Breadmaking quality of Einkorn wheat (*Triticum monococcum* spp. *monococcum*). *Cereal Chem* 1996;73:208-14
76. Sanchez-Monge R, Garcia-Casado G, Malpica JM, Salcedo G. Inhibitory activities against heterologous alpha-amylases and in vitro allergenic reactivity of Einkorn wheats. *Theor Appl Genet* 1996;93:745-50
77. Bjorksten F, Backman A, Jarvinen KA et al. Immunoglobulin E specific to wheat and rye flour proteins. *Clin Allergy* 1977;7:473-83
78. Blands J, Diamant B, Kallos P, Kallos-Deffner L, Lowenstein H. Flour allergy in bakers. I. Identification of allergenic fractions in flour and comparison of diagnostic methods. *Int Arch Allergy Appi Immunol* 1976; 52:392-406
79. Baldo BA, Krilis S, Wrigley CW. Hypersensitivity to inhaled flour allergens. Comparison between cereals. *Allergy* 1980;35:45-56
80. Block G, Tse KS, Kijek K, Chan H, Chan-Yeung M. Baker's asthma. Studies of the cross-antigenicity between different cereal grains. *Clin Allergy* 1984; 14:177-85
81. Suphioglu C, Blaher B, Rolland JM, McCluskey J, Schappi G, Kenrick J, Singh MB, Knox RB. Molecular basis of IgE-recognition of Lol p 5, a major allergen of rye-grass pollen. *Mol Immunol* 1998;35(5):293-305
82. Franken J, Stephan U, Meyer H, Konig W. Identification of alpha amylase inhibitor as a major allergen of wheat flour. *Int Arch Allergy Appi Immunol* 1994;104:171-4
83. Garcia-Casado G, Armentia A, Sanchez-Monge R, et al. A major baker's asthma allergen from rye flour is considerably more active than its barley counterpart. *FEBS Lett* 1995;364(1):36-40
84. Bush RK, Schroeckenstein D, Meier-Davis S, Balmes J, Rempel D. Soybean flour asthma: detection of allergens by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(2):251-5
85. Sampson HA, Ho DG Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444-51
86. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, Yamashita N, et al. Food-dependant exercise-induced anaphylaxis; a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:34-40

87. Armentia A, Rodriguez R, Callejo A, Martin-Esteban M, Martin-Santos JM, Salcedo G, Pascual C, Sanchez-Monge R, Pardo M. Allergy after ingestion or inhalation of cereals involves similar allergens in different ages. *Clin Exp Allergy* 2002;32(8):1216-22
88. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:1062-7
89. Vichyanond P, Visitsuntorn N, Tuchinda M. Wheat-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1990;8:49-52
90. Matsumoto T, Miyazaki T. Systemic urticaria in an infant after ingestion of processed food that contained a trace quantity of wheat. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(1):98-100
91. Andre F, Andre C, Colin L, Cacaraci F, Cavagna S. Role of new allergens and of allergens consumption in the increased incidence of food sensitizations in France. *Toxicology* 1994;93(1):77-83
92. Zapatero L, Martinez MI, Alonso E, Salcedo G, Sanchez-Monge R, Barber D, Lombardero M. Oral wheat flour anaphylaxis related to wheat alpha-amylase inhibitor subunits CM3 and CM16. *Allergy* 2003;58(9):956
93. Shirai T, Matsui T, Uto T, Chida K, Nakamura H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enhance allergic reactions in a patient with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2003;58(10):1071
94. Perkins DN, Keith PK. Food- and exercise-induced anaphylaxis: importance of history in diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:15-23
95. Armentia A, Martin Santos JM, Blanco M, et al. Exercise-induced anaphylactic reaction to grain flours. *Ann Allergy* 1990;65:149-51
96. Murakami R, Nakahara I, Kanemoto H, Suzuki T, Kasahara K, et al. Case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by wheat. [Japanese] *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1997
97. Guinnepain MT, Eloit C, Raffard M, Brunet Moret MJ, et al. Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization. *Ann Allergy* 1996;77(6):491-6
98. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Responsibility of food in exercise-induced anaphylaxis: 7 cases. [French] *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(5 Pt 1):694-7
99. Fiedler EM, Zuberbier T, Worm M. A combination of wheat flour, ethanol and food additives inducing FDEIA. *Allergy* 2002;57(11):1090-1
100. Caffarelli C, Cataldi R, Giordano S, Cavagni G. Anaphylaxis induced by exercise and related to multiple food intake. *Allergy Asthma Proc* 1997;18(4):245-8
101. Hanakawa Y, Tohyama M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998;138(5):898-900
102. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, Osuna H, Ohnuma S, Ikezawa Z. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIA): A case report of FEIA with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(6):1100-5
103. Napoli D, Neeno T. Wheat dependent exercise-induced cholinergic urticaria. AAAAI 56th Annual Meeting 2000;March 3-8
104. Katsunuma T, Iikura Y, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy* 1992;68(2):184-8

105. Swaine IL, Riding WD. Respiratory arrest in a male athlete after running through a wheat field. *Int J Sports Med* 2001;22(4):268-9
106. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132(1):132-6
107. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Antigliadin IgE – indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55(4):386-91
108. Uchio E, Miyakawa K, Ikezawa Z, Ohno S. Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications. *Br J Ophthalmol* 1998;82(1):82-7
109. Sanchez-Perez J, Sanz T, Garcia-Diez A. Allergic contact dermatitis from hydrolyzed wheat protein in cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2000;42(6):360
110. Kanny G, Chenuel B, Moneret-Vautrin DA. Chronic urticaria to wheat. *Allergy* 2001;56(4):356-7
111. Nsouli TM, Nsouli SM, Linde RE, O'Mara F, Scanlon RT, Bellanti JA. Role of food allergy in serous otitis media. *Ann Allergy* 1994;73(3):215-9
112. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):363-8
113. Steinman HA. Hidden Allergens in Foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):241-50
114. Baur X, Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 Pt 1):984-97
115. Savolainen J. Baker's Asthma: diversity of allergens. [Editorial] *Clin Exp Allergy* 1997;27:1111-3
116. Armentia A, Martin-Santos JM, Quintero A, et al. Baker's asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Ann Allergy* 1990; 65:265-72
117. Kamidaira T, Suetsugu S, Umeda H. Clinical and immunologic studies on patients with baker's asthma. [Japanese] *Arerugi* 1986;35(1):47-59
118. Sandiford CP. Cereal-induced occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26(2):128-31
119. Sutton R, Skerritt JH, Baldo BA, Wrigley CW. The diversity of allergens involved in baker's asthma. *Clin Allergy* 1984;14:93-107
120. Theobald K, Thiel H, Kallweit C, Ulmer W, Konig W. Detection of proteins in wheat flour extracts that bind human IgG, IgE, and mouse monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:470-7
121. Prichard MG, Ryan G, Musk AW. Wheat flour sensitization and airways disease in urban bakers. *Brit J Ind Med* 1984;41:450-4
122. De Zotti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ Med* 1994; 51:548-52
123. Valero Santiago A, Amat Par P, Sanosa Vails J et al. Hypersensitivity to wheat flour in bakers. *Allergol et Immunopathol* 1988; 16:309-14

124. Sandiford CP, Tee RD, Taylor AJ. The role of cereal and fungal amylases in cereal flour hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:549-57
125. Matsumura Y, Niitsuma T, Ito H. A study of factors contributing to bakers' allergy symptoms. *Arerugi* 1994;43(5):625-33
126. Iliev D, Wüthrich B. Occupational protein contact dermatitis with type I allergy to different kinds of meat and vegetables. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71(4):289-92
127. Lopez-Rico R, Moneo I, Rico A, Curiel G, Sanchez-Monge R, Salcedo G. Cereal alpha-amylase inhibitors cause occupational sensitization in the wood industry. *Clin Exp Allergy* 1998;28(10):1286-91
128. Valdivieso R, Pola J, Zapata C, Puyana J, Cuesta J et al. Farm animal feeders: another group affected by cereal flour asthma. *Allergy* 1988;43(6):406-10
129. Chartrand LJ, Russo PA, Duhaime AG, Seidman EG. Wheat starch intolerance in patients with celiac disease. *J Am Diet Assoc* 1997;97(6):612-8
130. Lavasa S, Kumar L, Kaushal SC, Ganguli NK. Wheat threshing dust – a "new allergen" in April-May nasobronchial allergy. *Indian Pediatr* 1996;33(7):566-70
131. Kitts D, Yuan Y, Joneja J, Scott F, Szilagyi A, Amiot J, Zarkadas M. Adverse reactions to food constituents: allergy, intolerance, and autoimmunity. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75(4):241-54
132. MacFarlane AJ, Burghardt KM, Kelly J, Simell T, Simell O, Altosaar I, Scott FW. A type 1 diabetes-related protein from wheat (*Triticum aestivum*). cDNA clo