

DOI: <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2021-4-4-246-254>

Поступила 12.11.2021

Поступила после рецензирования 03.12.2021

Принята в печать 10.12.2021

© Крюченко Е. В., Кузлякина Ю. А., Чернуха И. М., Замула В. С., 2021

<https://www.fsjour.com/jour>

Обзорная статья

Open access

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ: ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И МЕТОДОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

Крюченко Е. В., Кузлякина Ю. А.* , Чернуха И. М., Замула В. С.

Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова, Москва, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

пищевая аллергия, аллергены, пороговые дозы, маркировка, оценка риска

АННОТАЦИЯ

Пищевая аллергия и управление аллергенами — важные проблемы здравоохранения и пищевой промышленности. Идея определения концентраций аллергенов в пищевых ингредиентах и продуктах питания, способных вызывать тяжелые аллергические реакции, представляет большой интерес регулирующих органов, а также ассоциаций потребителей и промышленности по всему миру. В связи с этим учеными были предложены различные подходы к определению основы для оценки тяжести риска пищевых аллергенов для здоровья людей, страдающих пищевой аллергией, наподобие методов оценки риска других опасностей, связанных с пищевыми продуктами (например, химических, микробиологических). Для оценки риска аллергенов было предложено три различных подхода: (i) традиционная оценка риска с использованием уровня отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (the no observed adverse effect level (NOAEL)) и факторов неопределенности; (ii) подход, основанный на контрольной дозе (the Bench Mark Dose (BMD)) и марже воздействия (Margin of Exposure (MoE)); и (iii) вероятностные модели. Эти подходы могут использоваться в управлении рисками при производстве пищевой продукции, а также при разработке предупредительной маркировки о наличии аллергенов. Надежность оценок риска будет зависеть от типа, качества и количества данных, используемых для определения как популяционных пороговых значений (или пороговых распределений), так и воздействия аллергенного продукта/ингредиента на конкретного индивидуума.

Received 12.11.2021

Accepted in revised 03.12.2021

Accepted for publication 10.12.2021

© Kryuchenko E. V., Kuzlyakina Yu. A., Chernukha I. M., Zamula V. S., 2021

Available online at <https://www.fsjour.com/jour>

Review article

Open access

FOOD ALLERGENS: THRESHOLD LEVELS AND METHODOLOGIES FOR RISK MANAGEMENT

Elizaveta V. Kryuchenko, Yuliya A. Kuzlyakina*, Irina M. Chernukha, Valentina S. Zamula

V. M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems, Moscow, Russia

KEY WORDS:

food allergy, allergens, thresholds doses, food labelling, risk assessment

ABSTRACT

Food allergies and allergen management are important problems of the public health and food industry. The idea of determining allergen concentrations in food ingredients and food products that are capable of causing severe allergic reactions is of great interest for regulatory bodies as well as consumer associations and the industry all over the world. In this connection, scientists proposed different approaches to determining the basis for assessment of severity of risks of food allergens for health of patients suffering from food allergy similar to methods of risk assessment for other hazards associated with food products (for example, chemical, microbiological). To assess risk of allergens, three different approaches were proposed: i) traditional risk assessment using the no observed adverse effect level (NOAEL) and uncertainty factors; (ii) approach based on the benchmark dose (BMD) and margin of exposure (MoE); and (iii) probability models. These approaches can be used in risk management in food production and in the development of warning marking about the presence of allergens. The reliability of risk assessment will depend on a type, quality and quantity of data used for determining both population threshold levels (or threshold distributions) and an impact of an allergenic product/ingredient on a particular individual.

1. Введение

По данным [1], до 10% взрослых и 8% детей во всем мире страдают от диагностированной пищевой аллергии. Можно предположить, что в действительности их число гораздо больше. Поскольку данное заболевание может наносить существенный вред здоровью и даже угрожать жизни, пищевая аллергия и борьба с аллергенами — важные проблемы общественного здравоохранения во всем мире. Лица, страдающие аллергией на пищевую продукцию, должны придерживаться определенных диет, чтобы предотвратить возникновение аллергических реакций [2] поэтому регулирующие органы многих стран, признавших серьезность данной про-

блемы, приняли ряд законов, постановлений, стандартов, включающих требования по нормированию содержания аллергенов в пищевой продукции, а также требования к наличию предупредительной маркировки, информирующей о возможном присутствии аллергенов в пищевой продукции, с целью защиты уязвимых потребителей [3]. Известно 14 групп пищевых аллергенов (ПА), попадающих в организм человека с пищевой продукцией, информация о присутствии которых должна быть вынесена на этикетку. Однако контроль аллергенов при производстве пищевой продукции и по всей цепочке поставок ингредиентов является сложной задачей для производителей в условиях глобализированной

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Крюченко, Е. В., Кузлякина, Ю. А., Чернуха, И. М., Замула, В. С. (2021). Пищевые аллергены: пороговые значения и методологии управления рисками. *Пищевые системы*, 4(4), 246-254. <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2021-4-4-246-254>

FOR CITATION: Kryuchenko, E. V., Kuzlyakina, Yu. A., Chernukha, I. M., Zamula, V. S. (2021). Food allergens: threshold levels and methodologies for risk management. *Food systems*, 4(4), 246-254. <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2021-4-4-246-254>

экономики [3]. В случае, если сырье и вспомогательные материалы закупаются у поставщиков из разных стран мира, сложность контроля аллергенов при производстве пищевой продукции возрастает. Это увеличивает вероятность непреднамеренного присутствия аллергенов в готовом продукте, в связи с чем увеличивается риск потенциального ущерба репутации и экономическому благополучию предприятия. Это подтверждается данными Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration (FDA)), Службы безопасности и контроля пищевых продуктов США (Food Safety and Inspection Service (FSIS)), Агентства по инспекции продуктов питания Канады (Canadian Food Inspection Agency (CFIA)), а также Системы быстрого оповещения для пищевых продуктов и кормов Европейского союза (Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF)). Перечисленные организации располагают информацией о возросшем в последнее время числе крупномасштабных отзывов продукции из-за непреднамеренного присутствия в ней аллергенов. Подобное явление затронуло большое количество компаний из разных отраслей пищевой промышленности [4]. Развитие нормативного регулирования в области защиты потребителей, страдающих пищевой аллергией, а также стремление производителей обезопасить таких потребителей, привело к распространению предупредительной маркировки о возможном содержании аллергенов в пищевых продуктах [5].

Существует несколько путей попадания пищевых аллергенов в продукт. Это прямой путь — внесение в качестве ингредиента рецептуры, умысленная фальсификация продукции и внесение аллергена в качестве функциональной добавки, попадание аллергена в пищевой продукт при его производстве вместе с продуктами, содержащими этот аллерген, а также, как указывалось выше, возможно присутствие аллергена в составе комплексной добавки от ненадежного поставщика. В двух последних случаях содержание аллергена будет в следовых трудно определяемых концентрациях.

У покупателей, страдающих пищевой аллергией, бывают разные уровни аллергической чувствительности (так называемая минимальная вызывающая аллергию доза индивидуума). Поэтому присутствие даже незначительного количества аллергенных компонентов, не указанных на этикетках продуктов, может представлять угрозу для лиц с пищевой аллергией [6,7]. Как правило, предупредительная маркировка о возможном содержании аллергенов (например, фраза «может содержать») используется для информирования потребителей о продуктах с потенциальным непреднамеренным присутствием аллергенов. Однако, как показывает практика, чрезмерное использование предупредительной маркировки приводит к снижению доверия к данной маркировке и игнорированию предупреждений [5]. Для определения необходимости нанесения предупредительной маркировки о наличии аллергенов необходима количественная оценка уровня риска содержания аллергенов. После проведения такой оценки предприятия пищевой промышленности смогут разработать стратегии управления рисками, которые в достаточной мере защитят здоровье потребителей, страдающих пищевой аллергией. Предупредительная маркировка о непреднамеренном наличии аллергенов будет конечной точкой управления рисками. Использование количественной оценки содержания аллергенов позволит сделать предупредительную маркировку более легко читаемой и точной, а ее нанесение на этикетку обоснованным, что позволит повысить качество жизни лиц, страдающих пищевой аллергией.

1. Оценка риска аллергенов и определение «пороговых значений» для аллергенных продуктов/ингредиентов

Идея определения концентраций аллергенных ингредиентов в пищевых продуктах, способных привести к развитию тяжелых аллергических реакций у уязвимых потребителей, привлекла большое внимание регулирующих органов, ассоциаций потребителей и промышленности по всей Европе. К сожалению, в Российской Федерации в настоящее время данная концепция находится на ранней стадии развития, и работы в этой области ведутся недостаточно активно.

В странах ЕС был проведен ряд исследований с целью определения основы для оценки риска наличия пищевых аллергенов. В данных исследованиях за основу были взяты методы оценки других опасностей, связанных с пищевой продукцией, например, химический и микробиологический риски [8].

Уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (the no observed adverse effect level (NOAEL)) — это самая высокая доза употребленной аллергенной пищи, которая не вызывает побочных реакций у аллергиков. Термины наименьший наблюдаемый уровень побочных эффектов (the lowest observed adverse effect level (LOAEL)) и минимальная вызывающая доза (minimum eliciting dose (MED)) использовались для описания индивидуальных уровней воздействия аллергена на организм (дозировки ниже определенного уровня не нанесут вреда организму человека, страдающего аллергией). MED, используемый для аллергенных пищевых продуктов, аналогичен LOAEL, применяемому для химических веществ [9]. Истинный (а не проверенный) индивидуальный MED для аллергенной пищи, который является индивидуальным (определенным) порогом выявления (the individual (elicitation) threshold), находится между NOAEL и MED. Термины индивидуальный порог и MED, которые иногда используются как синонимы, имеют разные значения.

Анализ выживаемости с интервальной цензурой (Interval-censoring survival analysis (ICSA)) — метод, используемый для определения индивидуальных пороговых значений, когда точная доза, вызывающая аллергическую реакцию в организме человека, неизвестна, но выявлено, что она попадает в определенный интервал. Лица, реагирующие на первую дозу в контрольном испытании, подвергаются цензуре слева: NOAEL устанавливается на ноль, а LOAEL определяется как первая доза. Лица, не испытывающие реакции после самой большой контрольной дозы, подвергаются цензуре справа: NOAEL устанавливается на эту самую большую контрольную дозу, а LOAEL — на бесконечность. Во всех остальных случаях интервальная цензура ограничивается NOAEL и LOAEL.

Объективная аллергическая реакция (an objective allergic reaction) характеризуется по крайней мере одним признаком, который может различить клинический наблюдатель (например, рвота, крапивница, сыпь, ангионевротический отек). Субъективная аллергическая реакция (a subjective allergic reaction) определяется как возникновение симптомов (например, боли в животе, головные боли, першение в горле), которые не заметны для клинического наблюдателя.

Минимальная наблюдаемая вызывающая доза (a minimum observed eliciting dose (MOED)) определяется как самый низкий уровень воздействия, при котором у человека возникла объективная аллергическая реакция и ниже которого не ожидается объективного побочного эффекта. Субъективные аллергические симптомы, такие как боль в животе, головные боли, першение в горле и т. п., могут возникать при более низких дозах [10]. Минимальная вызывающая доза (a minimum eliciting dose (MED)) — это наименьшая

протестированная доза аллергена, вызывающая аллергическую реакцию у человека, объективную или субъективную. В этом контексте термин «аллергическая реакция» ограничивается IgE-опосредованными побочными эффектами, обычно возникающими в течение двух часов после употребления вызывающего аллергию пищевого продукта.

Контрольная доза (the Bench Mark Dose (BMD)) — это доза аллергена, которая может вызвать аллергическую реакцию у определенного процента аллергиков. Нижний предел контрольной дозы (BMD lower limit (BMDL)) — это нижний 95% доверительный интервал (ДИ) (Confidence interval (CI) контрольной дозы (BMD). Термин вызывающая доза (eliciting dose (ED_p)) обозначает дозу аллергена, при которой процент p от аллергической популяции, вероятно, отреагирует. ED₁₀ эквивалентен BMD₁₀.

Пороговое значение для популяции (population threshold) — это доза аллергена, при получении которой ни у одного подверженного аллергии человека не возникнет патологической реакции (например, NOAEL) или при которой реакция может возникнуть у определенного процента в популяции. BMD и ED_p можно рассматривать как пороговые значения для популяции.

При оценке риска химических веществ эталонная доза (a reference dose) — это суточная доза, которая может не вызывать побочных эффектов, даже если воздействие данного аллергена продолжается в течение всей жизни. При оценке риска воздействия аллергена эталонная доза относится к количеству аллергена, которое при однократном употреблении или в течение короткого периода времени вряд ли вызовет нежелательную реакцию у большинства аллергиков, и, таким образом, данный уровень риска является приемлемым. Уровни действия (action levels) обозначают концентрации (количество аллергенного пищевого продукта/ингредиента, обычно выражаемое как количество белка на количество пищи), информация о которых может быть внесена на предупредительную маркировку (пороговые концентрации каждого аллергена в пищевых продуктах, обеспечивающие приемлемый уровень защиты потребителей из группы риска). Уровни действий также включают суждение об уровне риска, который считается приемлемым.

Определение индивидуальных и популяционных пороговых значений является вопросом научной оценки, который становится определяющим в стратегии управления рисками. К ним относятся мероприятия по управлению аллергенами при производстве, маркировка пищевой продукции, содержащей аллергены, а также предупредительная маркировка о непреднамеренно присутствующих в продукции аллергенах.

2. Определение пороговых значений для индивидуума

Стандартизированные двойные слепые плацебо-контролируемые пищевые провокации (double-blind placebo-controlled food challenges (DBPCFC)) являются стандартом для анализа индивидуальных пороговых уровней аллергенной пищи у пациентов с пищевой аллергией [11], за исключением младенцев и детей. Однако выбор субъектов, проверяемые дозы аллергена и интерпретация результатов варьируются от исследования к исследованию. Вариативность, в частности, связана с особенностями пациента и клинических проявлений аллергических реакций, а также их серьезностью для здоровья. Кроме того, медики, как правило, исключают из исследований тех пациентов, которые могут иметь наиболее тяжелые реакции, исходя из индивидуального анамнеза [12]. DBPCFC не рассматривают в общей популяции пациентов, которые справляются с пищевой аллергией вне клинических условий.

Дозы аллергенного продукта питания/ингредиента, вызывающие побочные реакции в контролируемых исследованиях, варьируются от микрограммов до миллиграммов, а иногда и граммов [13]. Не всегда указывается, относятся ли NOAEL или MED к дискретным или кумулятивным дозам, или же указанные дозы относятся к введенному эквиваленту аллергенного белка или к аллергенному пищевому продукту/ингредиенту. В некоторых исследованиях аллергенная пища не вводится в той форме, в которой ее обычно принимают (например, сублимационная сушка, вводимая в виде муки или модифицированная другими способами) [14]. Несмотря на то, что такие пищевые продукты необходимы для выполнения строгих критериев DBPCFC, они могут влиять на LOAEL и MED, полученных в результате конкретного исследования, для определенной аллергенной пищи [15].

На точность определения индивидуальных MED в DBPCFC оказывают влияние множество факторов. Среди них вид пищи (сырая или обработанная), вид обработки, географические и генетические параметры, образ жизни пациента (например, занятия спортом, употребление алкоголя), хронические и острые заболевания (предусматривающие использование медикаментов и снижение иммунитета), способ попадания аллергена в организм. Среди медицинского сообщества нет единого мнения, какие симптомы считать тяжелым проявлением аллергической реакции, а какие средней и меньшей тяжести.

Большинство DBPCFC, проводимых у пациентов с пищевой аллергией, были разработаны для диагностических целей, а не для установления индивидуальных пороговых значений аллергенов [16]. В некоторых случаях разрыв между NOAEL и MED может быть значительным, в зависимости от используемых интервалов доз, и эти исследования не обеспечивают научной основы для установки NOAEL или для рекомендации приемлемых уровней потребления аллергенного пищевого продукта/ингредиента для индивидуума [17]. В некоторых других случаях нельзя установить ни MED (например, лица, страдающие аллергией, не реагирующие на более высокую протестированную дозу), ни NOAEL (например, лица, страдающие аллергией, реагирующие на первую протестированную дозу).

Для повышения сопоставимости результатов между исследованиями разработаны руководства по стандартизации DBPCFC, а также отчетности DBPCFC для целей определения пороговых значений, которые обычно требуют более низких начальных доз аллергена и более широких диапазонов доз [18].

3. Стратегии определения пороговых значений

Было предложено два различных подхода для определения пороговых значений для аллергенных продуктов питания/ингредиентов на уровне популяции [8]: (i) подход, основанный на NOAEL (или LOAEL); и (ii) подход, основанный на контрольных дозах (The Bench Mark Dose (BMD)).

3.1. Подход, основанный на уровне отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL) и наименьшем наблюдаемом уровне побочных эффектов (LOAEL)

При традиционной оценке токсикологического риска для определения NOAEL или LOAEL обычно используются экспериментальные исследования различных доз вещества, а затем применяются факторы неопределенности (часто от 100 до 1000) для учета экстраполяции данных с животных на человека [15]. Таким образом, NOAEL, а также LOAEL, представляет собой точечную оценку, полученную на основе значения наихудшего случая.

Стоит отметить, что самый высокий уровень воздействия аллергенных пищевых продуктов/ингредиентов, которые не вызывают побочные аллергические реакции (или самый низкий уровень воздействия, при котором наблюдаются реакции), широко варьируется, что может вызвать трудности при установлении данного показателя для аллергической популяции в целом [8].

3.2. Подход, основанный на контрольной дозе (the Bench Mark Dose (BMD))

Подход BMD использовался в проекте EFSA (Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов) при оценке токсикологической безопасности [19]. По этой методологии учитываются все, а не одно-два, все доступные экспериментальные данные с помощью различных математических моделей. Затем BMD может быть определена как доза, которая вызывает нежелательное явление в данном проценте исследуемого образца, например, 10% (BMD_{10}). Доза, используемая для дальнейших расчетов (отправная точка), обычно является нижним 95% доверительным интервалом BMD или нижним пределом BMD ($BMDL$). Важно, чтобы BMD находилась в пределах (или очень близко) к точкам экспериментальных данных, чтобы сделать модель менее чувствительной к выбору математической модели для соответствия данным.

При пищевой аллергии статистическое моделирование распределения доз отдельных пороговых значений (NOAELs и MED, полученные в DBPCFC) позволяет рассчитывать BMD, $BMDL$ и вызывающие дозы (обычно ED_{01} , ED_{05} или ED_{10}) [8]. Однако многие DBPCFC не позволяют устанавливать MED или NOAEL для определенных индивидуумов. Статистическая методология, анализ выживаемости с интервальной цензурой (the interval censoring survival analysis (ICSA)), была применена для определения индивидуальных пороговых значений с учетом этих неопределенностей [10]. Если наивысшая контрольная доза — это NOAEL, то LOAEL устанавливается на бесконечность, и субъекты подвергаются цензуре справа; если самая низкая контрольная доза (первая испытанная доза) — это LOAEL, то NOAEL устанавливается на ноль, и субъекты подвергаются цензуре слева. Надежность BMD и ED_p оценки зависят от типа, качества и количества используемых данных, в частности, для описания нижнего предела порогового распределения (например, от количества подвергшихся цензуре лиц слева), а также от степени, в которой выборка, использованная для получения распределения, является репрезентативной для всего населения, страдающего аллергическими заболеваниями.

Ниже (Таблица 1) систематизированы результаты литературного поиска по значениям ED_p для приоритетных аллергенов.

Ballmer-Weber et al. [23] получили ED_{01} , равный 37,2 мг общего аллергенного белка для сои на основе кумулятивных пороговых доз для 30 детей, которые участвовали в DBPCFC по определению пороговых значений. Использовались два пороговых распределения: одно для объективных реакций и одно для субъективных. ED_{01} по субъективным реакциям более чем в 10 раз ниже по сравнению с ED_{01} для объективных. Blom et al. [9] рассчитали ED_{01} , ED_{05} , и ED_{10} для коровьего молока, куриного яйца, арахиса, фундука и ореха кешью на основе дискретных пороговых доз с использованием двух пороговых распределений: одно для объективных реакций и одно для любой реакции (объективной и субъективной, в зависимости от того, что произойдет раньше). Индивидуальные пороговые данные были получены из DBPCFCs, проведенных у детей, регулярно тестируе-

мых для диагностики пищевой аллергии. Имеющиеся данные для сои ($n = 10$) и грецкого ореха ($n = 13$) были сочтены недостаточными для получения пороговых распределений. ED_p для любой реакции были в среднем от двух до шести раз ниже, чем для объективных реакций.

ED_p (выраженные в миллиграммах арахиса, а не в миллиграммах белка, не включенные в Таблицу 1) были рассчитаны теми же авторами для арахиса с использованием двух разных наборов данных [24,25]. В первом исследовании данные были получены от 185 субъектов, участвовавших в DBPCFCs для диагностических целей, поскольку они были включены в испытания иммунотерапии, или для целей определения пороговых значений. ED_{10} были рассчитаны на основе кумулятивных пороговых доз с использованием пороговых распределений для любой реакции. Наблюдалось недостаточное количество точек данных для ED_{01} или ED_{05} . ED_{10} 17,6 мг (95% доверительный интервал (ДИ): 9,19, 33,7 мг), 17,0 мг (95% доверительный интервал: 8,10, 35,8 мг) и 14,6 мг (95% доверительный интервал: 5,97–35,5 мг) были оценены с использованием модели логарифмически нормального распределения, модели логарифмически-логистического распределения, модели распределения Вейбулла в соответствии с данными из трех типов DBPCFC.

Используя модель логарифмически нормального распределения вероятностей, значительно более высокие ED_{10} были оценены на основе испытаний иммунотерапии (65,5 мг; 95% ДИ: 18,7–229 мг), чем из диагностических серий (18,0 мг; 95% ДИ: 5,8–55,8 мг) или пороговых исследований (11,9 мг; 95% ДИ: 4,8–29,8 мг). Во втором исследовании [25] использовались данные диагностических DBPCFCs серии из 286 лиц с аллергией на арахис, собранные в течение 14 лет в тех же клинических условиях. ED_{05} (7,3 мг, 95% ДИ: 5,2–10,4 мг) и ED_{10} (14,4 мг, 95% ДИ: 10,7–19,6 мг) были основаны на кумулятивных пороговых дозах с использованием пороговых распределений для объективных реакций. Когда данные были проанализированы на основе истории болезни пациента, порогового распределения и ED_{10} , распределение пациентов с более тяжелыми реакциями в анамнезе существенно не отличалось от пороговых распределений пациентов с менее тяжелыми реакциями в анамнезе.

Eller et al. [22] рассчитали ED_{05} и ED_{10} для коровьего молока, куриного яйца, арахиса и фундука на основе непрерывных пороговых доз с использованием логарифмически нормальных пороговых распределений для объективных реакций. Индивидуальные пороговые данные были получены из DBPCFCs, проведенных у взрослых и детей (48% субъектов в возрасте до четырех лет), обычно тестируемых для диагностики пищевой аллергии. Пороговые данные испытуемых, у которых на первую дозу всех четырех аллергенных продуктов возникла реакция, были относительно высокими по сравнению с другими исследованиями (5 мг яичного белка, 1 мг фундука и арахисового белка и 5 мл молока). Более половины пациентов прошли курс OFC вместо DBPCFC для повышения комплаентности. Тяжесть реакций (по шкале от 1 до 5) коррелировала с возрастом пациента (у пожилых людей были более тяжелые реакции) и типом тестируемой пищи (у пациентов, которым вводили арахис, реакции были значительно более тяжелыми).

Комплексная оценка ED_p была проведена в работе [20]. В ней были проанализированы данные всех вышеупомянутых исследований, за исключением информации, опубликованной Eller et al. [22]. В приведенной работе также рассматривались данные из других опубликованных и неопубликованных DBPCFC, проведенных у взрослых и детей

Пороговые значения, рассчитанные для приоритетных аллергенов в проанализированных публикациях^(a)

Аллерген	Количество пациентов	ED ₀₁ (95% CI)	Объективные реакции ED ₀₅ (95% CI)	ED ₁₀ (95% CI)	ED ₀₁ (95% CI)	Любые реакции ED ₀₅ (95% CI)	ED ₁₀ (95% CI)	Ссылка на источник
Куриное яйцо	53 (дети)	0,07 (0,01–0,79)	1,51 (0,3–7,7)	5,82 (1,6–21,4)	0,04 (0,005–0,35)	0,75 (0,2–3,3)	2,75 (0,8–9,2)	[9]
	206 (в основном дети)	0,0043–0,056 ^(b) (NA)	0,21–0,44 ^(b) (NA)	1,2–1,6 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
	120 (≤ 3,5 лет)	–	–	0,6–1,3 (0,1–4,8)	–	–	–	[21]
	21 (> 3,5 лет)	–	–	20,4–27 (4,4–134,5)	–	–	–	[21]
	155 (в основном дети)	–	2,08 (1,1–4,0)	5,36 (3,0–9,6)	–	–	–	[22]
Коровье молоко	93 (дети)	0,05 (0,01–0,30)	1,07 (0,3–3,8)	4,24 (1,6–11,6)	0,04 (0,005–0,35)	0,75 (0,2–3,3)	2,75 (0,8–9,2)	[9]
	351 (в основном дети)	0,016–0,14 ^(b) (NA)	0,57–1,9 ^(b) (NA)	2,8–5,1 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
	80 (≤ 3,5 лет)	–	–	0,1–0,2 (0,02–1,1)	–	–	–	[21]
	13 (> 3,5 лет)	–	–	5,3–7,6 (0,1–269,0)	–	–	–	[21]
	42 (в основном дети)	–	59,3 (29,1–109,9)	100,2 (52,7–190,5)	–	–	–	[22]
Арахис	135 (дети)	0,15 (0,04–0,51)	1,56 (0,7–3,6)	4,42 (2,3–8,5)	0,007 (0,002–0,03)	0,14 (0,1–0,4)	0,52 (0,2–1,2)	[9]
	750 (взрослые/дети)	0,015–0,13 ^(b) (NA)	0,5–1,5 ^(b) (NA)	2,3–4,1 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
	51 (взрослые/дети)	–	–	2,8–6,6 (0,2–51,7)	–	–	–	[21]
	149 (в основном дети)	–	18,9 (13,0–27,6)	32,9 (23,6–45,9)	–	–	–	[22]
	41 (дети)	–	–	87 (31,4–NR)	–	–	–	[13]
Лесной орех	28 (дети)	0,01 (0,00–0,56)	0,29 (0,0–4,6)	1,38 (0,2–12,0)	0,001 (0–0,05)	0,05 (0,0–0,6)	0,22 (0,0–1,8)	[9]
	–	0,038–0,42 ^(b) (NA)	1,2–2,6 ^(b) (NA)	5,2–7,9 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
	90 (в основном взрослые)	–	–	8,5–10,1 (2,1–51,0)	–	–	–	[21]
	59 (в основном дети)	–	8,7 (4,5–16,8)	15,9 (8,9–28,4)	–	–	–	[22]
	Кешью	31 (дети)	1,30 (0,18–9,57)	7,41 (1,9–28,7)	16,0 (5,4–47,4)	0,02 (0,002–0,25)	0,32 (0,1–1,8)	1,07 (0,3–4,5)
–		1,4–2,8 ^(b) (NA)	8,9–11,5 ^(b) (NA)	16,8–22,7 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
Соя	80 (взрослые/дети)	0,078–3,1 ^(b) (NA)	4,7–22,2 ^(b) (NA)	28,2–63,4 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
	23 (взрослые/дети)	37,2 (NR)	–	–	0,21 (NR)	–	–	[23]
Глютен	40 (взрослые/дети)	0,14–1,1 ^(b) (NA)	2,0–4,3 ^(b) (NA)	6,6–10,2 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
Горчица	33 (взрослые/дети)	0,022–0,097 ^(b) (NA)	0,32–0,46 ^(b) (NA)	1,0–1,2 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
Люпин	24 (взрослые/дети)	0,83–3,7 ^(b) (NA)	7,8–19,1 ^(b) (NA)	20,8–33 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
Кунжут	21 (взрослые/дети)	0,10–0,67 ^(b) (NA)	2,1–3,8 ^(b) (NA)	7,6–10,6 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
Креветки	48 (взрослые)	3,7–6,1 ^(b) (NA)	73,6–127 ² (NA)	284–500 ^(b) (NA)	–	–	–	[20]
	28 (в основном взрослые)	–	–	~2 500 (1 100–6 300)	–	–	–	[21]
Рыба	34 (взрослые/дети)	–	–	25,8–32,6 (4,8–203,8)	–	–	–	[21]
Сельдерей	41 (в основном взрослые)	–	–	1,6–2,8 (0,2–30,0)	–	–	–	[21]

(a) — выражается в миллиграммах общего аллергенного белка, если не указано иное;

(b) — в зависимости от используемой модели распределения (например, модели логарифмически нормального распределения, модели логарифмически-логистического распределения, модели распределения Вейбулла);

NR — не сообщается;

NA — числовые данные отсутствуют, в оригинальной публикации представлены только графические данные;

CI — доверительный интервал.

в диагностических и испытательных целях для оценки индивидуальных пороговых значений. ED_{01} , ED_{05} и ED_{10} были оценены для 11 аллергенных продуктов (куриное яйцо, коровье молоко, арахис, лесной орех, кешью, соя, пшеница, горчица, люпин, кунжут и креветки) с использованием нормального логарифмического распределения, логарифмически-логистического распределения и модели распределения Вейбулла для объективных реакций (Таблица 1). Оценки были получены как для дискретных, так и для кумулятивных доз. Для сельдерея и рыбы не было обнаружено индивидуальных пороговых данных ниже прогнозируемого ED_{30} , поэтому оценка более низкого ED_p путем экстраполяции для данных аллергенов была признана нецелесообразной.

Был проведен анализ чувствительности, чтобы оценить, влияют ли тип аллергена, возраст, пол, популяция пациентов, географический регион и тестируемый материал (т. е. пищевая матрица, используемая для пероральных проблем) на расчетную ED_p . Горчица и яйцо были самыми сильнодействующими аллергенными продуктами, за ними следовали арахис и молоко, тогда как соя и креветки были наименее сильными аллергенами. Только данные по арахису и фундуку позволили провести анализ чувствительности по возрасту (как и ожидалось, данные о коровьем молоке и яйцах были в основном у детей, поскольку аллергия на эти продукты, как правило, чаще встречается в детском возрасте и с годами почти исчезает). ED_{05} и ED_{10} были сопоставимыми для арахиса у взрослых и детей, но разными для фундука (ED_{05} оценивает 1,2 мг и 4,0 мг белка фундука соответственно).

Только данные по арахису и молоку позволяют проводить анализ по географическим регионам. Согласно исследованиям, проведенным в Великобритании, ED_{05} и ED_{10} оценки для арахиса в Соединенном Королевстве значительно более низкие по сравнению с другими регионами (США, Франция, Нидерланды) [20,26]. Неясно, связано ли это различие с различиями в отборе пациентов, а не с географическими различиями в реактивности пациентов. Подобный ED_{05} и ED_{10} были оценены для Италии и Нидерландов для молока, которые были значительно ниже, чем оценки для Австралии, где первоначальные пероральные проблемы начинались с более высоких доз молочного белка. Использование измельченного арахиса по сравнению с арахисовой мукой или использование жидкого молока по сравнению с обезжиренным сухим молоком при пероральных проблемах не повлияло на нижний предел порогового распределения. Однако для точной оценки минимальной пороговой дозы, вызывающей аллергическую реакцию, для сырых, вареных, жареных, запеченных куриных яиц понадобилось больше клинических данных [20,26].

Также ED_{10} были оценены для молока, яйца, арахиса, фундука, сельдерея, рыбы и креветок с использованием данных о пероральном заражении из проекта EuroPrevall с применением стандартизированных низких доз DBPCFC, специально разработанных для оценки индивидуальных пороговых значений [21]. Распределение кумулятивной дозы индивидуальных пороговых значений с учетом либо LOAEL, либо метода ICSA было рассчитано при помощи модели логарифмически нормального распределения, модели логарифмически-логистического распределения, модели распределения Вейбулла. Распределение доз моделировалось с использованием объективных реакций (признаков), субъективных реакций (симптомов) или любых реакций (в зависимости от того, что наступило раньше). В то время как примененная математическая модель не повлияла на ED_{10} значительно, они обычно были ниже при использо-

вании метода ICSA, чем LOAEL (порог, который вызывает реакцию, по сравнению с более низкой дозой, при которой наблюдается реакция), и значительно ниже при использовании субъективных реакций или любых реакций по сравнению только с объективными реакциями. ED_{10} , оцененные на основе объективных реакций с использованием метода ICSA для вышеупомянутых аллергенов, приведены в Таблице 2.

Имитационное исследование было проведено для изучения влияния размера выборки, модели распределения (модели логарифмически нормального распределения, модели логарифмически-логистического распределения, модели распределения Вейбулла) и четырех схем дозирования для оценки ED_{01} , ED_{05} , ED_{10} и ED_{50} [27]. Для моделирования были выбраны арахис, яйца и соя, поскольку аллергенные белки, содержащиеся в них, обладают разной активностью. Систематическая ошибка и точность оценки в этих условиях испытаний улучшались с каждым шагом в размере выборки от $n = 20$ до $n = 60$, предполагая, что $n = 60$ или больше потребуется для получения стабильных оценок пороговых распределений для вышеупомянутых аллергенных продуктов. По сравнению с обычной схемой дозирования EuroPrevall, все другие схемы дозирования снижали точность расчета ED_p , особенно для небольших выборок. Однако для менее сильнодействующих аллергенов (например, сои) может потребоваться адаптация стандартной схемы дозирования EuroPrevall.

4. Оценка воздействия

Показатель, необходимый для оценки риска аллергена, представляет собой количество аллергенного пищевого продукта/ингредиента, потребляемого субъектами, страдающими аллергией, на этот аллергенный пищевой продукт/ингредиент за один прием пищи. Данные исследований об употреблении продуктов питания, проведенных среди всего населения или отдельных его подгрупп (например, детей, подростков, пожилых людей), доступны в различных зарубежных источниках. Однако эти исследования проводились, как правило, не с целью дальнейшей оценки риска аллергенов (информация о пищевом аллергическом статусе участников обычно отсутствует; данные о потреблении пищи сообщаются за целый день, а не за каждый прием пищи). Кроме того, в информации о составе пищевых продуктов не учитываются конкретные аллергены, присутствующие во всей употребленной пище [8].

Исследования потребления пищевых продуктов должны быть адаптированы для получения данных о моделях потребления продуктов питания у лиц с пищевой аллергией и для изучения того, как компоненты этих продуктов проявляют себя в организме здорового человека.

4.1. Подходы к оценке риска для определения референтных доз

Для оценки риска аллергенов было предложено три различных подхода: (i) традиционная оценка риска с использованием NOAEL и факторов неопределенности; (ii) подход BMD и маржи воздействия (Margin of Exposure (MoE)); и (iii) вероятностные модели. Эти подходы могут использоваться для принятия различных решений по управлению рисками при маркировке аллергенов. Преимущества и недостатки каждого подхода к оценке риска аллергенов подробно рассматривались в других источниках [8,28].

4.2. Традиционная оценка риска с использованием NOAEL и учетом факторов неопределенности

Этот подход допускает низкий уровень риска. Он применяет NOAEL/LOAEL и учитывает различные факторы нео-

пределенности — например, фактор постоянно меняющихся потребностей общества, настроений и желаний потребителя. При помощи традиционной оценки риска определяется степень неблагоприятного воздействия на здоровье человека в случае возникновения наиболее сильной аллергической реакции. Это нужно для выявления референтных доз для определенного аллергенного пищевого продукта/ингредиента. При таком методе оценки риска возможно получение значений уровней действия возбудителя (action levels), которые находятся ниже пределов обнаружения некоторых аллергенов по имеющимся данным.

4.3. Подход, основанный на контрольной дозе и марже воздействия

Маржа воздействия (MoE) — это нижний доверительный предел эталонной дозы $BMDL_{10}$ (benchmark dose (lower confidence limit)) индивидуального порогового распределения для аллергенного пищевого продукта/ингредиента, деленная на оценку воздействия такого аллергенного пищевого продукта/ингредиента. Чем выше MoE, тем ниже вероятность аллергической реакции у аллергиков. MoE сильно зависит от оценки воздействия аллергена, выбранной для данного подхода (например, ожидаемое максимальное воздействие, 95-й процентиль всего населения, 95-й процентиль страдающего аллергией населения, 95-й процентиль только потребителей и т. д.). Был опубликован пример того, как подход BMD и MoE можно использовать для определения уровней действия арахиса в пищевых продуктах [28].

ED_p можно использовать для получения референтных доз путем определения уровня риска, который может быть приемлемым (т. е. процент аллергической популяции, которая будет защищена). Референтные дозы, основанные на оценках ED_p , рассчитанные Remington [20], были получены для использования в пищевой промышленности для добровольной маркировки аллергенов, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах [29]. ED_{01} (для арахиса и молока), комбинация ED_{01} и 95% более низких доверительных интервалов ED_{05} (для яиц и фундука) или 95% более низких доверительных интервалов ED_{05} (для сои, пшеницы, кешью, горчицы, люпина, кунжута и креветок) были использованы для определения референтных доз. Выбор зависел от того, насколько надежными (на основе количества и качества имеющихся данных) оказались оценки низкого ED_p для каждого аллергенного продукта питания.

Наименьшие референтные дозы были определены для горчицы (0,05 мг общего аллергенного белка) и яиц (0,03 мг общего аллергенного белка), затем следовали молоко и лесной орех (0,1 мг общего аллергенного белка), а также арахис и семена кунжута (0,2 мг общего аллергенного белка). Более высокие референтные дозы были предложены для сои и пшеницы (1 мг общего аллергенного белка), кешью (2 мг общего аллергенного белка) и люпина (4 мг общего аллергенного белка), а самые высокие — для креветок (10 мг общего аллергенного белка) [26, 29]. Уровни действия, рассчитанные на основе референтных доз, должны учитывать количество пищевого продукта, потребляемого за один прием пищи, концентрацию аллергенного пищевого продукта/ингредиента в пищевом продукте и совместное потребление с другими продуктами питания, также содержащими аллергенный пищевой продукт/ингредиент.

5. Вероятностные модели

Был предложен вероятностный подход к оценке риска возникновения пищевой аллергии [28,30]. Этот подход оценивает распределение вероятности потребления аллергенной пищи (например, арахиса) в данной популяции (исходя из наличия и концентрации аллергенной пищи в пищевом продукте, вероятности того, что человек, страдающий аллергией, потребляет эту пищу, и количества потребляемой пищи за один раз) и порогового распределения вероятности для этого аллергенного продукта питания (например, арахиса) в той же популяции (на основе индивидуальных MED, представленных в DBPCFC или рассчитанных на их основе). Путем сравнения распределения пороговых значений вероятности с распределением вероятностей потребления аллергенной пищи предсказывается вероятность возникновения аллергической реакции при контакте с аллергенными пищевыми продуктами.

Поскольку входные переменные могут быть изменены независимо, методика вероятностной оценки риска может использоваться для определения доли аллергического населения, которое может пострадать от реакции организма из-за наличия определенного уровня аллергена в пищевом продукте. Также данная методика оценки риска применяется для прогнозирования влияния снижения концентрации аллергенов в пищевых продуктах или для прогнозирования аналитической чувствительности, необходимой для определенного уровня защиты. Однако из-за отсутствия фактических данных о частоте возникновения аллергических реакций среди населения в условиях, определенных в вероятностных моделях, формальная проверка надежности этих моделей в настоящее время отсутствует [28].

Был проведен анализ чувствительности, чтобы определить, как изменения входных переменных (как MED, так и компонентов воздействия) влияют на выходные данные. По результатам исследования был сделан вывод о том, что как расположение распределения MED, так и доля населения, потребляющего пищу, имеют большое влияние на количество аллергических реакций [31]. Вероятностная модель была эффективно использована для оценки влияния присутствия молочных белков в горьком шоколаде после сообщения об аллергической реакции у потребителя [32].

6. Заключение

Для оценки риска воздействия аллергенов были предложены различные подходы, которые можно использовать для принятия обоснованных решений по управлению рисками при маркировке аллергенов. В научном мире нет единого мнения о количествах и тяжести воздействия аллергенов. Различия в методиках оценки концентрации аллергена, методологиях оценки риска, разбросы пороговых значений аллергенов, способных нанести значительный вред здоровью потребителя, свидетельствует как об активном поиске решений, так и о необходимости надлежащей идентификации и управления этим риском. Надежность оценок угрозы будет зависеть от типа, качества и количества данных, используемых для определения как популяционных пороговых значений (или пороговых распределений), так и степени воздействия аллергенного пищевого продукта/ингредиента на конкретного индивидуума. Целью такой оценки является поиск решений по управлению рисками непреднамеренного попадания аллергенов при производстве пищевой продукции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК/ REFERENCES

- Messina, M., Venter, C. (2020). Recent surveys on food allergy prevalence. *Nutrition Today*, 55(1), 22–29. <https://doi.org/10.1097/nt.0000000000000389>
- Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C. et al. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(8), 1008–1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>
- Yeung, J., Robert, M. — C. (2018). Challenges and path forward on mandatory allergen labeling and voluntary precautionary allergen labeling for a global company. *Journal of AOAC International*, 101(1), 70–76. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0391>
- Gendel, S.M. (2018) Food allergen recalls: The past as prologue. Chapter in a book: Food allergens. Food microbiology and food safety. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-66586-3_5
- Allen, K. J., Taylor, S. L. (2018). The consequences of precautionary allergen labeling: Safe haven or unjustifiable burden? *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(2), 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.025>
- Blom, W. M., Michelsen-Huisman, A. D., van Os-Medendorp, H., van Duijn, G., de Zeeuw-Brouwer, M. -L., Versluis A. et al. (2018). Accidental food allergy reactions: Products and undeclared ingredients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(3), 865–875. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.041>
- Zurzolo, G. A., Allen, K. J., Peters, R. L., Dharmage, S. C., Tang, M. L. K., Said, M. et al. (2019). Self-reported anaphylaxis to packaged foods in Australia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(2), 687–689. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.006>
- Crevel, R. W. R., Baumert, J. L., Baka, A., Houben, G. F., Knulst, A. C., Kruizinga, A. G. et al. (2014). Development and evolution of risk assessment for food allergens. *Food and Chemical Toxicology*, 67, 262–276. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.01.032>
- Blom, W. M., Vlieg-Boerstra, B. J., Kruizinga, A. G., Van Der Heide, S., Houben, G. F., Dubois, A. E. J. (2013). Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(1), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.034>
- Taylor, S. L., Gendel, S. M., Houben, G. F., Julien, E. (2009). The key events dose-response framework: A foundation for examining variability in elicitation thresholds for food allergens. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(8), 729–739. <https://doi.org/10.1080/10408390903098707>
- Vandekerckhove, M., Van Droogenbroeck, B., De Loose, M., Coudijzer, K., Van Winckel, M., Gevaert, P. et al. (2019). A novel double-blind, placebo-controlled food challenge matrix for milk and raw egg. *International Archives of Allergy and Immunology*, 179(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000494622>
- Taylor, S. L., Hefle, S. L., Bindslev-Jensen, C., Bock, S. A., Burks Jr., A. W., Christie, L. et al. (2002). Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: How much is too much? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(1), 24–30. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.120564>
- Wensing, M., Penninks, A. H., Hefle, S. L., Koppelman, S. J., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., Knulst, A. C. (2002). The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(6), 915–920. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.129235>
- Houhane, J. O. 'B., Kilburn, S. A., Nordlee, J. A., Hefle, S. L., Taylor, S. L., Warner, J. O. (1997). An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: A randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 100(5), 596–600. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70161-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70161-1)
- Grimshaw, K. E. C., King, R. M., Nordlee, J. A., Hefle, S. L., Warner, J. O., Hourihane, J. O. (2003). Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction — A case series. *Clinical and Experimental Allergy*, 33(11), 1581–1585. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01795.x>
- Moneret-Vautrin, D. A., Kanny, G. (2004). Update on threshold doses of food allergens: Implications for patients and the food industry. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 4(3), 215–219. <https://doi.org/10.1097/00130832-200406000-00014>
- Morisset, M., Moneret-Vautrin, D. A., Kanny, G., Guénard, L., Beaudouin, E., Flabbée, J. et al. (2003). Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: Evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clinical and Experimental Allergy*, 33(8), 1046–1051. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01734.x>
- Sampson, H. A., Gerth Van Wijk, R., Bindslev-Jensen, C., Sicherer, S., Teuber, S. S., Burks, A. W. et al. (2012). Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American academy of allergy, asthma & immunology-european academy of allergy and clinical immunology PRACTALL consensus report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(6), 1260–1274. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on dietetic products, nutrition and allergies) (2014). Scientific opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal*, 12(11), 3894. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3894>
- Remington, B. (2013). Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods. Dissertations & Theses in Food Science and Technology, Paper 32. Retrieved from <https://digitalcommons.unl.edu/foodscidiss/32> Accessed September 25, 2021
- Pacholek, B., Sady, S., Kupińska-Adamczyk, E. (2018). Management of food allergens in the food industry. *Journal of Agribusiness and Rural Development*, 47(1), 73–80 <https://doi.org/10.17306/j.jard.2018.00388>
- Eller, E., Hansen, T. K., Bindslev-Jensen, C. (2012). Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: Results from a single-center study using standardized challenges. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 108(5), 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.03.010>
- Ballmer-Weber, B. K., Holzhauser, T., Scibilia, J., Mittag, D., Zisa, G., Ortolani, C. et al. (2007). Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: A double-blind, placebo-controlled food challenge study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(6), 1489–1496. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.049>
- Taylor, S. L., Crevel, R. W. R., Sheffield, D., Kabourek, J., Baumert, J. (2009). Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1198–1204. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.02.011>
- Taylor, S. L., Moneret-Vautrin, D. A., Crevel, R. W. R., Sheffield, D., Morisset, M., Dumont, P. et al. (2010). Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 814–819. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.12.013>
- Allen, K. J., Remington, B. C., Baumert, J. L., Crevel, R. W. R., Houben, G. F., Brooke-Taylor, S. et al. (2014). Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(1), 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.042>
- Klein Entink, R. H., Remington, B. C., Blom, W. M., Rubingh, C. M., Kruizinga, A. G., Baumert, J. L. et al. (2014). Food allergy population thresholds: An evaluation of the number of oral food challenges and dosing schemes on the accuracy of threshold dose distribution modeling. *Food and Chemical Toxicology*, 70, 134–143. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.05.001>
- Madsen, C. B., Hattersley, S., Buck, J., Gendel, S. M., Houben, G. F., Hourihane, J. O. et al. (2009). Approaches to risk assessment in food allergy: Report from a workshop “developing a framework for assessing the risk from allergenic foods”. *Food and Chemical Toxicology*, 47(2), 480–489. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.12.001>
- Taylor, S. L., Baumert, J. L., Kruizinga, A. G., Remington, B. C., Crevel, R. W. R., Brooke-Taylor, S. et al. (2014). Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: Report of the VITAL expert panel. *Food and Chemical Toxicology*, 63, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.032>
- Spanjersberg, M. Q. I., Kruizinga, A. G., Rennen, M. A. J., Houben, G. F. (2007). Risk assessment and food allergy: The probabilistic model applied to allergens. *Food and Chemical Toxicology*, 45(1), 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.07.018>
- Kruizinga, A. G., Briggs, D., Crevel, R. W. R., Knulst, A. C., Bosch, L. M. C. v. d., Houben, G. F. (2008). Probabilistic risk assessment model for allergens in food: Sensitivity analysis of the minimum eliciting dose and food consumption. *Food and Chemical Toxicology*, 46(5), 1437–1443. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.109>
- Spanjersberg, M. Q. I., Knulst, A. C., Kruizinga, A. G., van Duijn, G., Houben, G. F. (2010). Concentrations of undeclared allergens in food products can reach levels that are relevant for public health. *Food Additives and Contaminants — Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 27(2), 169–174. <https://doi.org/10.1080/19440040903317513>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	AUTHOR INFORMATION
Принадлежность к организации	Affiliation
<p>Крюченко Елизавета Вячеславовна — ведущий инженер, Отдел «Технического регулирования и систем управления качеством», Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова 109316, г. Москва, ул. Талалихина, д. 26 Тел.: +7-495-676-61-21 E-mail: l.kryuchenko@fncps.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5805-3055</p>	<p>Elizaveta V. Kryuchenko, Lead Engineer, Department of technical regulation and food safety systems, V. M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems Talalikhina str., 26, 109316, Moscow, Russia Tel.: +7-495-676-61-21 e-mail: l.kryuchenko@fncps.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5805-3055</p>
<p>Кузлякина Юлия Алексеевна — кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Отдел «Технического регулирования и систем управления качеством», Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова 109316, г. Москва, ул. Талалихина, 26 Тел.: +7-495-676-61-21 E-mail: yu.kuzlyakina@fncps.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2152-620X * автор для контактов</p>	<p>Yulya A. Kuzlyakina, Candidate of Technical Sciences, Chief Researcher, Department of technical regulation and food safety systems, V. M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems 26, Talalikhina str., 109316, Moscow, Russia Tel.: +7-495-676-61-21 e-mail: yu.kuzlyakina@fncps.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2152-620X * corresponding author</p>
<p>Чернуха Ирина Михайловна — доктор технических наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, Экспериментальная клиника-лаборатория биологически активных веществ животного происхождения, Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова 109316, г. Москва, ул. Талалихина, 26 Тел.: +7-495-676-95-11 доб. 109 E-mail: imcher@inbox.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4298-0927</p>	<p>Irina M. Chernukha, Doctor of technical sciences, Professor, Academician of RAS, Principal Researcher, Experimental clinic-laboratory of biologically active substances of animal origin V. M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems 26, Talalikhina str., 109316, Moscow, Russia Tel.: +7-495-676-95-11 (109) E-mail: imcher@inbox.ru ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4298-0927</p>
<p>Замула Валентина Святославовна — кандидат технических наук, ведущий инженер, Отдел «Технического регулирования и систем управления качеством», Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова 109316, г. Москва, ул. Талалихина, д. 26 Тел.: +7-495-676-61-21 E-mail: v.zamula@fncps.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1634-1486</p>	<p>Valentina S. Zamula, Candidate of technical sciences, lead engineer, Department of technical regulation and food safety systems, V. M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems 26, Talalikhina str., 109316, Moscow, Russia Tel.: +7-495-676-61-21 e-mail: v.zamula@fncps.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1634-1486</p>
Критерии авторства	Contribution
Авторы в равных долях имеют отношение к написанию рукописи и одинаково несут ответственность за плагиат	Authors equally relevant to the writing of the manuscript, and equally responsible for plagiarism
Конфликт интересов	Conflict of interest
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interest