

УДК 616-056.43-053.2:613.22

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13

Современные стратегии профилактики пищевой аллергии у детей

Н.Г. Приходченко, Т.А. Шуматова, Е.С. Зернова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Пищевая аллергия (ПА) остается серьезной проблемой для здоровья детей во многих развитых странах мира, и в последние годы отмечается неуклонный рост ее распространенности. Улучшение знаний о патофизиологических механизмах, лежащих в основе толерантности и сенсибилизации к пищевым антигенам, привели к радикальному изменению стратегии профилактики ПА. Ухудшение экологической обстановки, влияние факторов внешней среды частично изменили эпидемиологию аллергических реакций на пищевые продукты. В этом обзоре литературы основное внимание уделяется новым перспективам профилактики пищевой аллергии у детей. Современные рекомендации в этой области основаны на раннем расширении рациона, введении прикорма в возрасте от 4 до 6 месяцев независимо от семейного анамнеза. Признано нецелесообразным избегание аллергенных продуктов при отсутствии проявлений ПА, как во время введения прикормов, так и матерям во время беременности или кормления грудью. Дополнительные потенциальные стратегии включают оптимизацию барьерной функции кожи в раннем возрасте и использование специальных увлажняющих средств. Продолжаются исследования роли микробиоты, полиненасыщенных жирных кислот и витамина D в патогенезе ПА.

Ключевые слова: пищевая аллергия, профилактика, дети, введение прикормов, негенетические факторы

Поступила в редакцию 26.03.2021. Принята к печати 14.04.2021

Для цитирования: Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С. Современные стратегии профилактики пищевой аллергии у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:8–13. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13

Для корреспонденции: Приходченко Нелли Григорьевна – д-р мед. наук, доцент Института педиатрии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prihodchenko_n@mail.ru

Modern food allergy prevention strategies among children

N.G. Prihodchenko, T.A. Shumatova, E.S. Zernova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Food allergy (FA) is still a serious issue on children health in many developed countries. In recent years a steady growth of its spread rate has been observed. Knowledge development on pathophysiological mechanisms basic to food antigens tolerance and sensitization lead to radical change in the strategy of FA prevention. The deterioration of ecological condition and the influence of external environment factors have partly changed the epidemiology of allergic reactions to food products. In this literature review mainly the attention is paid to new perspectives of food allergy prevention among children. Modern recommendations in this area are based on the early nutrition expansion, introduction of complementary foods in the age of 4–6 months regardless of family anamnesis. It is deemed useless to avoid allergic products if there are no FA manifestations, both during introduction of complementary foods and during pregnancy and breast-feeding for mothers. Additional potential strategies include optimization of skin barrier function in the early age and the usage of special moisturizers. The research of micro biota role, polyunsaturated fatty acids and vitamin D in FA pathogenesis is continued.

Keywords: food allergy, prevention, children, introduction of complementary foods, non-genetic factors

Received 26 March 2021; Accepted 14 April 2021

For citation: Prihodchenko NG, Shumatova TA, Zernova ES. Modern food allergy prevention strategies among children. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:8–13. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-8-13

Corresponding author: Nelli G. Prihodchenko, MD, PhD, associate professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prihodchenko_n@mail.ru

Пищевая аллергия стала серьезной проблемой для здоровья детей во многих развитых странах мира [1–3]. Хотя точные эпидемиологические данные отсутствуют, не вызывает сомнения, что ее распространенность за последние два десятилетия заметно увеличилась. При этом отмечаются значительные изменения в характере аллергической сенсибилизации и проявлениях пищевой аллергии, появление более широкого спектра аллергенных продуктов и тяжесть реакций [3]. Значительное увеличение распространенности пищевой аллергии в последние годы также было зарегистрировано в регионах с быстрым экономическим ростом и крупномасштабной

урбанизацией, таких как Китай, Африка и Индия [4, 5]. Дети азиатского или африканского происхождения, рожденные на Западе, подвергаются большему риску пищевой аллергии, чем дети европеоидной расы, что свидетельствует о важности взаимодействия генома и окружающей среды, включая образ жизни в детерминизме этой патологии, и требует новых подходов к первичной профилактике данных состояний [6]. Как следствие, появляются инновационные превентивные и терапевтические стратегии, нацеленные на индивидуальный подход к пациенту, страдающему пищевой аллергии [1–3, 7].

Международные рекомендации по профилактике аллергии в течение многих лет были преимущественно сосредоточены на создании элиминационного режима и традиционно включали мероприятия по избеганию аллергенов матерью во время беременности и/или кормления грудью, длительному сохранению исключительно грудного вскармливания и уменьшению контакта ребенка с потенциальными пищевыми и непищевыми аллергенами [8]. Трагическое увеличение числа аллергических заболеваний, улучшение знаний о патофизиологических механизмах, лежащих в основе толерантности и сенсибилизации к пищевым антигенам, показали, что этот подход в профилактическом плане неэффективен.

Формирование толерантности как основная цель профилактических стратегий пищевой аллергии

В настоящее время толерантность к пищевым антигенам не считают анергией или отсутствием ответа иммунной системы, а относят к активным процессам, связанным с антиген-специфическим распознаванием пищевых эпитопов. Исследования последних лет убедительно показали, что пищевая аллергия возникает у людей с атопической предрасположенностью, у которых толерантность к пищевым антигенам не устанавливается или прерывается из-за измененного функционирования иммунной системы кишечника [9, 10]. Центральную роль в детерминизме толерантности играют дендритные клетки, которые, обрабатывая и презентуя пищевые антигены, способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в РЗ/Foxp3-положительные T_{reg} -клетки. Последние продуцируют цитокины, подавляющие с активным участием ретиноевой кислоты аллергические реакции: трансформирующий фактор роста- β и интерлейкин-(ИЛ)-10 [11]. Макрофаги хемокинового рецептора CX3CR1 также экспрессируют ИЛ-10 и индуцируют рост числа Foxp3-положительных T_{reg} -лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника путем угнетения сенсибилизации к конкретным пищевым аллергенам [12]. Дендритные клетки транспортируют захваченные антигены к пейеровым бляшкам и мезентериальным лимфатическим узлам и управляют хомингом В-лимфоцитов, секретирующих иммуноглобулин А в слизистой оболочке кишечника, помогая поддерживать специфическую иммунную толерантность [13]. Иммуноглобулины G, в частности специфический иммуноглобулин G4, могут препятствовать инициации и развитию эффекторной фазы аллергического ответа, тем самым способствуя приобретению пероральной толерантности к пищевым антигенам [14]. Нарушение физиологической невосприимчивости к этим соединениям в основном вызывается сигналами, ведущими к продукции провоспалительных цитокинов эпителием кишечника [15]. Как нарушение целостности кишечного барьера, так и повреждения кожи могут препятствовать формированию физиологической толерантности. Нормальный

толерогенный ответ на пищевые антигены слизистой оболочки кишечника может нарушаться при первичном контакте с ними кожи, вызывая аллергическую сенсибилизацию [12, 14]. Дендритные клетки кожи, индуцированные провоспалительными цитокинами, способствуют формированию аллергического Т-хелперного иммунного ответа 2-го типа, а не толерогенным ответам на антигены [15]. Сигналы об опасности через патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) или связанные с повреждениями молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns, DAMPs) активируют проницаемость эпителиальных тканей и стимулируют выработку провоспалительных ИЛ-25 и ИЛ-31, которые влияют на антигенпрезентирующие клетки, придавая им провоспалительный фенотип [16]. Другие цитокины, включая тимический стромальный лимфопоэтин и ИЛ-33, перепрограммируют эти клетки, превращая их в элементы, способные сдвигать дифференцировку наивных лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-13, с последующим формированием аллергического ответа [16, 17].

Следовательно, толерантность к пище – активный процесс, вызванный пероральным воздействием пищевых антигенов, который развивается в раннем возрасте, вовлекает различные иммунные и неиммунные механизмы, поддерживается генетическими и негенетическими факторами и может быть перепрограммирован, например, факторами внешней среды. В итоге это может привести к уменьшению риска срыва толерантности и будет способствовать успешной профилактике аллергических заболеваний [9, 12, 16]. Именно модификация формирования толерантности считается в настоящее время основной целью антиаллергических профилактических стратегий во всем мире.

Генетические и негенетические факторы риска пищевой аллергии

В большинстве случаев пищевая аллергия развивается в первые годы жизни человека. Это позволяет предполагать, что именно период раннего детства становится «критическим окном» для такого феномена. В то время как производство иммуноглобина Е на первом году жизни имеет циклический характер, его титры позитивно проявляются у сенсибилизированных детей [14]. Кроме того, дети, у которых аллергия развивается в пять лет, в возрасте до года демонстрируют более высокую продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа [15]. Этот факт служит убедительным подтверждением корреляции аллергии и аллерген-специфических иммунологических реакций в течение первого года жизни.

На настоящий момент не вызывает сомнения, что пищевая аллергия – мультифакториальное заболевание. Но именно генетический механизм относится к основным факторам риска ее развития [16]. При этом семейный анамнез, отягощенный по атопии, считается

важным критерием для выделения новорожденных в группу высокого риска по аллергическим заболеваниям [15, 17]. На настоящий момент идентифицировано большое количество генетических полиморфизмов, ассоциированных с пищевой аллергией. В этих механизмах задействовано семейство генов II класса главного комплекса гистосовместимости, преобразователь сигналов и активатор транскрипции-6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6), ингибитор серинпептидазы, казальный тип-5 (serine protease inhibitor Kazal-type 5, SPINK5), ИЛ-10, ИЛ-13, фактор некроза опухоли, семейство Nod-подобных рецепторов, гены криопирина (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) и филагрина [16–22]. В нескольких исследованиях сообщалось, что генетическая восприимчивость к атопии и/или формированию аллергических фенотипов тесно связана с негенетическими влияниями, например, с порядком рождения, пренатальным или постнатальным воздействием различных факторов внешней среды, загрязнением воздуха, уходом, питанием и микробной экспозицией [15, 23–27].

Грудное вскармливание как стратегия профилактики пищевой аллергии

Многие специалисты, изучая роль грудного вскармливания в развитии атопии и пищевой аллергии, продемонстрировали противоречивые результаты: от защитного [28–30] или нейтрального эффекта [9, 11, 19, 29, 31] до увеличения риска аллергических заболеваний [10, 25, 27]. Тем не менее текущие рекомендации рассматривают грудное молоко в качестве «золотого стандарта» питания детей грудного возраста и основной стратегии профилактики аллергических заболеваний [6–8, 32]. Грудное вскармливание продлевает взаимодействие иммунных систем матери и ребенка и может повлиять на пероральную толерантность и риск аллергии в детстве. Основные исследования четко подтверждают важную роль грудного вскармливания для краткосрочного здоровья младенца, а также для потенциальных долгосрочных преимуществ (например, для нейроразвития, профилактики злокачественных новообразований и неинфекционных заболеваний) [18, 23, 33]. Защитное действие грудного молока при предрасположенности к аллергии объясняется несколькими разумными доводами: стимуляция иммунного развития (прямые взаимодействия с иммунными клетками младенца), эпигенетические действия (метилование ДНК и некодирующие РНК), модуляция микробиоты кишечника.

Окно возможностей

Стратегии предотвращения пищевой аллергии могут включать как первичную профилактику, направленную на проявления сенсибилизации, так и вторичную профилактику – прерывание развития пищевой аллергии и атопического марша. Важно установить, когда возникает сенсибилизация к продуктам питания и формируется пищевая аллергия, потому что

это определит окно возможностей, в котором профилактика будет иметь наибольший успех. Однако существует предположение, что пищевые аллергены и аэроаллергены могут передаваться через плаценту [34], а два крупных когортных исследования не смогли продемонстрировать измеримые уровни специфического иммуноглобулина Е к пищевым аллергенам в пуповинной крови при рождении даже у тех детей, у которых впоследствии развилась пищевая сенсибилизация или аллергия [9, 10].

Профилактический эффект гипоаллергенных и элиминационных диет во время беременности или раннего детского возраста остается спорным. Ряд публикаций подтвердил эффективность диетических мероприятий в профилактике аллергических заболеваний, включая только грудное вскармливание в течение 4–6 месяцев или, при отсутствии грудного молока, использование формулы с частичным гидролизом белка, а также эффективность исключения прикормов и коровьего молока в течение первых четырех месяцев жизни [35]. Тем не менее Американская академия педиатрии отозвала свои рекомендации по целесообразности элиминационных диет во время беременности и раннего детства и заменила их комментариями относительно отсутствия достоверных данных о пользе введения дополнительных продуктов питания в возрасте от 4 до 6 месяцев для предотвращения аллергических заболеваний [36]. Другие исследования показали, что длительное грудное вскармливание и/или замедленное введение пищевых аллергенов может увеличить риск развития пищевой аллергии.

Сроки введения дополнительных пищевых продуктов и прикормов всегда были предметом пристального интереса в определении стратегий первичной профилактики атопических заболеваний. В последнее десятилетие исследования в этой области были сосредоточены на выборе времени введения твердой пищи и прикормов в рацион детей первого года жизни. Были получены доказательства, что раннее употребление потенциальных пищевых аллергенов может быть эффективной профилактической стратегией при пищевой аллергии [22]. Показано, что разнообразие диеты снижает риск аллергических заболеваний [17, 37]. Высказывалось предположение, что более разнообразная диета инициирует и более разнообразный микробиом [33], а естественная микробная нагрузка ускоряет формирование толерантности [35]. Методы производства и приготовления пищевых продуктов, включая консервирование, укладку в пакеты, производство «готовых к употреблению» форм, могут повлиять на естественную микробную нагрузку продуктов питания и, следовательно, – на иммунную систему, поскольку они имеют потенциал воздействия на микробиом и, возможно, – на аллергическую реакцию. Появились сообщения, что микробная нагрузка при разных диетах меняется из-за исключенных продуктов и используемых методов приготовления. Было отмечено, что естественная

микробная нагрузка фруктов и овощей различается между группами населения с разным социально-экономическим статусом [28]. Совсем недавно описана роль гликозилированных конечных продуктов в пище и их прямое воздействие на иммунную систему и микробиом [35]. Ряд исследований показал, что диета с высоким содержанием эмульгаторов разрушительно воздействует на эпителий кишечника, изменяет его микробный состав и способствует воспалению [38]. Все эти факты доказывают, что продукты, которые мы едим (независимо от содержания в них питательных веществ), могут влиять на иммунную систему и, возможно, – на развитие аллергических заболеваний.

Как уже упоминалось, первоначальные подходы к первичной профилактике пищевой аллергии в основном были сосредоточены на стратегиях «избегания». Отсутствие убедительных доказательств для этих рекомендаций послужило основанием для различных наблюдательных исследований, которые показали, что отсрочка введения потенциально аллергенных продуктов может фактически повысить риск иммуноглобулин Е-сенситизации и пищевой аллергии (в частности, при аллергии на арахис и на яйца) [24, 26, 36, 38]. Следует отметить, что некоторые исследователи выдвинули гипотезу о том, что раннее употребление аллергенных продуктов может даже защитить от пищевой аллергии, потенциально предотвращая двойное воздействие пищевых аллергенов [21, 24, 26, 36, 38]. Исследование EAT [37] также показало снижение риска возникновения пищевой аллергии в данной ситуации. В настоящее время клинические руководства в США рекомендуют введение арахиса в рацион детей первого года жизни с высоким и стандартным риском пищевой аллергии, уточняя при этом, что не было получено достаточных доказательств относительно профилактического эффекта от раннего употребления яиц [33]. Тем не менее Научно-консультативный комитет по вопросам питания и Комитет по токсичности химических веществ в продуктах питания, потребительских товарах и окружающей среде Великобритании опубликовали совместное заявление о том, что все продукты следует вводить после периода исключительно грудного вскармливания с 6 месяцев и что нет необходимости вводить арахис или яйца в рацион раньше, чем другие продукты [34]. При этом баланс между пероральной переносимостью и транскутабельной сенситизацией может повлиять на реализацию риска пищевой аллергии у детей, что согласуется с теорией двойного воздействия и необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на поддержание целостности кожного барьера.

Поддержание целостности кожного барьера
как стратегия профилактики пищевой аллергии

В исследованиях на животных было установлено, что транскутабельная сенситизация к пищевым аллергенам может играть важную роль в иммуноглобулин Е-

опосредованных реакциях гиперчувствительности. Так, нанесение овальбумина на кожу мышей приводит к увеличению уровней антител класса иммуноглобулина Е к овальбумину. Важно отметить, что это происходит только при наличии истертой кожи (достигается за счет снятия эпидермиса и приводит к разрушению кожного барьера и воспалению). Воздействие арахиса на кожу может вызывать сильную аллергическую реакцию Th2-типа и анафилаксию после однократного перорального введения антигена, но это происходит только в том случае, если перед нанесением антигена кожа повреждается [17, 22, 37]. Кроме того, у мышей с шелушащимся хвостом, несущих мутацию в гене *Flg*, местное применение овальбумина приводит к клеточной инфильтрации и выработке специфического иммуноглобулина Е даже без физического удаления кожи [38]. Таким образом, чрескожная сенситизация относится к аллерген-специфическим, а иммуноглобулин Е-обусловленная реакция может считаться исключительной для аллергена, нанесенного на истинную кожу.

Когортное исследование новорожденных (Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC) показало, что дети, у которых к пятому году жизни возникала пищевая аллергия, с большей вероятностью переносили тяжелый атопический дерматит в первые шесть месяцев жизни и получали лечение с арахисовым маслом для сухой кожи; 90 % детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом получали местную терапию с арахисовым маслом в первые шесть месяцев жизни [10, 25, 27].

Понимание важности кожного барьера в развитии сенситизации и пищевой аллергии может помочь в определении профилактических стратегий. Результаты двух небольших интервенционных исследований [20] позволяют предположить, что регулярное применение с рождения смягчающих средств снижает риск атопического дерматита и таким образом может повлиять на пищевую аллергию. Авторы уточняли, что требуются более масштабные исследования со строгим дизайном, чтобы определить, можно ли отнести эти результаты ко всей популяции, и можно ли широко использовать их в протоколах профилактики пищевой аллергии.

Заключение

Произошел переход от стратегии избегания пищевых аллергенов к проактивному их введению с 4-месячного возраста. Эффективность подобного подхода подтверждена двумя ключевыми рандомизированными испытаниями, показавшими, что раннее введение в рацион арахиса и других пищевых аллергенов значительно снижает риск пищевой аллергии. Однако реализация этой стратегии на практике по-прежнему вызывает серьезные логистические проблемы, включая выбор пациентов и подходящих форматов питания для младенцев. Текущие рекомендации по вскармливанию

грудных детей заключаются в том, что прикормы следует вводить в возрасте 4–6 месяцев, независимо от семейного анамнеза, а при отсутствии клинических проявлений пищевой аллергии не следует избегать употребления аллергенных продуктов ни младенцами во время прикормов, ни матерями во время беременности или кормления грудью. Дополнительные потенциальные стратегии, которые активно разрабатываются в настоящее время, включают оптимизацию барьерной функции кожи в раннем возрасте за счет уменьшения количества мыла и детергентов и увеличения доли неаллергенных увлажняющих средств. Продолжаются исследования роли микробиоты, полиненасыщенных жирных кислот и витамина D в патогенезе пищевой аллергии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

Литература/Reference

- Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:63–7. [Balabolkin II, Terlecckaya RN, Modestov AA. Allergicheskaya zabolevaemost' detej v sovremennyh ekologicheskikh usloviyah. *Siberian Medical Review*. 2015;1:63–7 (In Russ).]
- Богданова С.В., Ильенко Л.И., Сидоров И.И., Тарасова О.В., Денисова С.Н. Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):34–9. [Bogdanova SV, Il'enko LI, Sidorov II, Tarasova OV, Denisova SN. Profilaktika i prognozirovanie pishhevoj allergii u detej v antenatal'nom i postnatal'nom periodax. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(1):34–9 (In Russ).]
- Тураева Д.М., Халматова Б.Т. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в промышленных городах (по данным анкетирования). *Научно-исследовательские публикации*. 2015;11:51–4. [Turaeva DM, Xalmatova BT. Prevalence of allergic diseases at children living in industrial cities (according to the survey). *Research Publications*. 2015;11:51–4 (In Russ).]
- Bae JM. Interpretation of the hygiene and microflora hypothesis for allergic diseases through epigenetic epidemiology. *Epidemiology Health*. 2018;40:201–8.
- Коновалова А.М., Печкуров Д.В. Факторы риска пищевой аллергии у детей раннего возраста: выявление, элиминация, коррекция последствий. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;2:72. [Konovalova AM, Pechkurov DV. Faktory riska pishhevoj allergii u detej rannego vozrasta: vy'yavlenie, eliminatsiya, korrektsiya posledstvij. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2018;2:72 (In Russ).]
- Chang C, Wu H, Lu Q. The epigenetics of food allergy. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:141–52.
- Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнева Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(1):67–73. [Makarova SG, Lavrova TE, Vishnyova EA, Turti TV, Akoev YuS, Petrovskaya MI. Primary prevention as an effective response to the epidemic of allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(1):67–73 (In Russ).]
- Чайникова И.Н., Хотян Д.С., Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Шайлина О.И. Прогнозирование риска развития атопического дерматита у детей грудного и раннего возраста с пищевой аллергией. *Российский иммунологический журнал*. 2014;8(3):622–5. [Chajnikova IN, Xotyans DS, Popova LY, Alemanova GD, Shajlina OI. Prediction of risk of developing atopic dermatitis in children with food allergy. *Russian Journal of Immunology*. 2014;8(3):622–5 (In Russ).]
- Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4(4):5–9. [Prihodchenko NG, Shumatova TA, Grigoryan LA, Gordeets AV. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal*. 2019;4(4):5–9 (In Russ).]
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food Allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–25.
- Bao Y, Cao X. Epigenetic control of B cell development and B-cell-related immune disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;3:301–11.
- Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, Pezzella V, Costanzo MD, et al. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics*. 2015;7:38. doi: 10.1186/s13148-015-0070-8
- Bae MJ, Shin HS, See HJ, Jung SY, Da-Ae Kwon D-HS. Baicalein induces CD4(+)Foxp3(+) T cells and enhances intestinal barrier function in a mouse model of food allergy. *Sci Rep*. 2016;6:322–5.
- Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
- Bottema RWB, Kerkhof M, Reijmerink NE, Koppelman GH, Thijs C, Stelma FF, et al. X-chromosome Forkhead Box P3 polymorphisms associate with atopy in girls in three Dutch birth cohorts. *Allergy*. 2010;65(7):865–74.
- Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta 1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):716–21.
- Zhang H, Kaushal A, Merid SK, Melén E, Pershagen G, Rezwan FI, et al. DNA methylation and allergic sensitizations: A genome-scale longitudinal study during adolescence. *Allergy*. 2019;74(6):1166–75.
- Chiarella SE, Fernandez R, Avila PC. The genes and the environment in allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;5:440–5.
- Ogbuanu IU, Karmaus WJ, Zhang H, Sabo-Attwood T, Ewart S, Roberts G, Arshad SH. Birth order modifies the effect of IL13 gene polymorphisms on serum IgE at age 10 and skin prick test at ages 4, 10 and 18: A prospective birth cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):6–12.
- Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, Baiz N, Gruzdeva O, Gehring U, et al. DNA methylation in childhood asthma: An epigenome-wide meta-analysis. *Lancet Resp Med*. 2018;5:379–88.
- Schmidl C, Delacher M, Huehn J, Feuerer M. Epigenetic mechanisms regulating T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;3:728–43.
- Sabounchi S, Bollyky J, Nadeau K, Sabounchi S. Review of environmental impact on the epigenetic regulation of atopic disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:33–41.
- Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;12(1):179–85.
- Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable disease. *Clin Exp Allergy*. 2013;131(1):23–31.

25. Quake C, Nadeau Semin KC, Quake C. The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;43:125–30.
26. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, Cunha S, Chivinge J, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(2):1475–86. doi: 10.1371/journal.pmed.1002507
27. Leung PS, Shu SA, Chang C. The changing geoepidemiology of food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):169–79.
28. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):779–85.
29. Leynaert B, Guillaud-Bataille M, Soussan D, Benessiano J, Guénégou A, Pin I, Neukirch F. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):658–65.
30. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):21–31.
31. Simpson A, John SL, Jury E, Niven R, Woodcock A, Ollier WER, Custovic A. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;174(4):386–92.
32. Middeldorp CM, Felix JF, Mahajan A, McCarthy MI. The Early Growth Genetics (EGG) and EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortia: Design, results and future prospects. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(3):279–300.
33. Martino D, Neeland M, Dang T, Cobb J, Ellis J, Barnett A, et al. Epigenetic dysregulation of naive CD4+ T-cell activation genes in childhood food allergy. *Nat Commun.* 2018;17(9):330–8.
34. Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, et al. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: The German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):489–95.
35. Fleischer DM, Spergel JM, Assaad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):29–36.
36. du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack GJ. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):998–1010.
37. Pavlidis C, Patrinos GP, Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom.* 2015;4:50–3.
38. Matsui T, Tanaka K, Yamashita H, Saneyasu KI, Tanaka H, Takasato Y, et al. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol Int.* 2019;68(2):172–7.