

ОБЗОРЫ

УДК 616-079.3:616.5-053.2:616.34-008.8

ПОИСК НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ У ДЕТЕЙ**Косякова Н.И., Андреева Л.А., Панкратова Е.В.***Больница Пушкинского научного центра РАН, Пушкино, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru*

Исследования последних лет показали, что примерно до 20% населения имеют инактивированный в результате мутаций ген FUT2, что приводит к «несекретантному» фенотипу, и, как следствие, несущие H-антиген структуры не синтезируются на эпителиальных поверхностях слизистых и отсутствуют в молоке «матерей-несекретантов». Изменения в экспрессии H-антигена провоцируют аллергические реакции и снижают внутривидовое разнообразие кишечной микробиоты. Слюна является доступным биоматериалом, содержит множество биомаркеров, что расширяет перспективы её использования для уточнения степени дисбиоза кишечника, позволяет контролировать в динамике течение заболевания. Целью настоящего исследования стало изучение уровня летучих жирных кислот (ЛЖК) в слюне и кале у детей «несекретантного» фенотипа с верифицированным диагнозом пищевой аллергии (ПА). Показаны различия качественного и количественного изменения состава микрофлоры как у детей с «несекретантным» и «секретантным» фенотипами, так и у их матерей. Полученные данные у детей «несекретантного» фенотипа позволили рассмотреть изменения количества продуктов метаболизма в качестве важных факторов дисбиоза слизистых полости рта и кишечника. Более выраженные нарушения в микробиоте полости рта и кишечника у матерей детей «несекретантного» фенотипа могли создать предпосылки для изменения иммунного гомеостаза ребенка и негативно отразиться на формировании микробиоты кишечника.

Ключевые слова: диагностика, пищевая аллергия, пищевая непереносимость, дети, слюна, микробиота**SEARCH FOR NEW WAYS TO DIAGNOSE FOOD ALLERGIES AND FOOD INTOLERANCE IN CHILDREN****Kosyakova N.I., Andreeva L.A., Pankratova E.V.***Hospital of Pushchinsky Scientific Center of RAS, Pushchino, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru*

Recent studies have shown that up to about 20% of the population have the FUT2 gene inactivated as a result of mutations, which leads to a «non-secretant» phenotype, and as a result, structures carrying the H antigen are not synthesized on the epithelial surfaces of mucous membranes and are absent in the milk of mothers who are «non-secretant». Changes in the expression of the H antigen provoke allergic reactions and reduce the intraspecific diversity of the intestinal microbiota. Saliva is an accessible biomaterial, contains many biomarkers, which expands the prospects for its use to clarify the degree of intestinal dysbiosis, and allows you to control the dynamics of the course of the disease. The aim of this study was to study the level of volatile fatty acids (VFA) in saliva and feces in children of the «non-secretant» phenotype with a verified diagnosis of food allergy (PA). Differences in the qualitative and quantitative changes in the composition of microflora are shown both in children with «non-secretant» and «secretant» phenotypes, and in their mothers. The data obtained in children of the «non-secretant» phenotype allowed us to consider changes in the amount of metabolic products as important factors of dysbiosis of the mucous membranes of the oral cavity and intestines. More pronounced disturbances in the microbiota of the oral cavity and intestines in mothers of children of the «non-secretant» phenotype could create prerequisites for changing the child's immune homeostasis and negatively affect the formation of the intestinal microbiota.

Keywords: diagnostics, food allergy, food intolerance, children, saliva, microbiota

Наибольшая распространенность пищевой аллергии регистрируется у детей до 2 лет, составляя от 6 до 8%, с возрастом распространенность пищевой аллергии уменьшается и у взрослых составляет около 2% [1]. Зачастую весь спектр реакций на пищевые продукты неправомерно относят к пищевой аллергии, в то время как только треть всех проявлений непереносимости пищи реализуется через истинные IgE-зависимые аллергические реакции [2]. В структуре всей аллергопатологии за последние 5 лет, по данным института иммунологии МЗ РФ, истинная пищевая аллергия занимает 5,5%; реакции на примеси в составе пищевых продуктов – 0,9% [3]. Появились новые данные о связи кишечного биоценоза не только с патологией же-

лудочно-кишечного тракта, но и с другими аллергическими заболеваниями [4; 5]. Исследования последних лет показали, что формирование и развитие нормальной иммунной системы ребенка во многом зависит от кишечной микробиоты, а именно от её формирования во внутриутробном периоде и в первый год жизни, а такие факторы, как рождение ребенка с помощью кесарева сечения, искусственное вскармливание и прием антибиотиков на первом году жизни, ведут к нарушению запрограммированной структуры микробиоты [6, 7]. Программирование кишечной микробиоты со стороны организма человека контролируется, в частности, экспрессией генов фукозилтрансфераз FUT2 и FUT3, отвечающих за синтез структур гликопеп-

антигенов групп крови: АВО (Н антиген) и Льюис-антиген [8]. Ген FUT2 может отличаться полиморфизмом, что ведет к изменению экспрессии фукозилированных олигосахаридов в грудном молоке у женщин и в муцинах слизистых оболочек [9]. Состав олигосахаридов грудного молока зависит от секреторного статуса кормящей женщины, а также от присутствия в генотипе матери Н-антигена и антигенов системы Lewis. Влияние указанных генетических факторов определяет профиль олигосахаридов грудного молока, специфичный для носителей той или иной группы крови [9; 10]. Примерно до 20% населения имеют инактивированный в результате мутаций ген FUT2, что приводит к «несекретантному» фенотипу, и, как следствие, структуры, несущие Н-антиген, не синтезируются на эпителиальных поверхностях слизистых и отсутствуют в молоке «матерей-несекретантов» [10]. Данные антигены являются специфическими олигосахаридами и связаны с муцинами, секреторируемыми в желудочно-кишечном, мочеполовом и дыхательном трактах [11]. Они являются частью врожденного иммунитета, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечника [11]. Снижение количества и разнообразия диетических олиго- и полисахаридов ведет к сокращению как межвидового, так и внутривидового разнообразия кишечной микробиоты, а изменения в экспрессии Н-антигена могут провоцировать аллергические реакции [12]. Недавно было показано, что полиморфизм FUT2 гена является причиной генетической предрасположенности к повышенному риску аллергических заболеваний [12] и целиакии [14]. Современные методы диагностики ПА у детей раннего возраста в реальной клинической практике основываются на инвазивных технологиях, а диагностика нарушений микробиоценоза кишечника только на микробиологическом методе. Слюна же у детей является более доступной для исследования биологической жидкостью, которая содержит муцины, иммуноглобулины А, М, G, специфические белки АВО-системы, лизоцимы и другие биологически активные компоненты и таким образом является сложной и информативной биологической средой организма [15]. В связи с этим возможность исследования иммуноферментным методом (ИФА) наличия в слюне Н-антигена и летучих жирных кислот (ЛЖК) как у матери, так и у ребенка могут стать более доступным и простым методом диагностики ПА и дисбиоза кишечника.

Цель исследования – изучить уровень ЛЖК в слюне и кале у детей «несекретантного» фенотипа с верифицированным диагнозом ПА.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в отделении иммунологии и аллергологии Больницы ПНЦ РАН, в рамках Госзадания по программе № 0576-2020-0003, после подписания родителями добровольного информированного согласия и одобрения локального этического комитета Б ПНЦ РАН. Обследовано 234 ребенка в возрасте от 0 до 3 лет с клиническими проявлениями пищевой непереносимости и имеющих отягощенный аллергологический и акушерский анамнезы. Верификация диагноза [16; 17] установила истинную пищевую аллергию у 104 детей, из которых у 19 детей был определен «несекретантный» фенотип, и они составили 1-ю группу наблюдения. Методом случай-контроль была сформирована 2-я группа наблюдения (n = 20), в которую вошли дети «секретантного» фенотипа, также в возрасте от 0 до 3 лет с верифицированным диагнозом ПА. Детей до года в 1-й группе наблюдения было 7, во 2-й группе – 9, и в группе контроля 8. В исследование не включались дети с текущим обострением кожных и респираторных проявлений, с лактазной недостаточностью, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника. В группу контроля были включены условно здоровые дети (n = 10) в возрасте от 0 до 3 лет без клинико-лабораторного подтверждения аллергических заболеваний.

Стандартные исследования биологического материала проводили в клинико-диагностической и бактериологической лабораториях Б ПНЦ РАН по методикам, утвержденным МЗ РФ. Специфический IgE (педиатрическая панель, атопическая панель, Российская панель) определяли хемилюминесцентным методом, с использованием наборов реагентов и тест-панелей на приборе OPTIGEN, Hitachi (Япония).

Определение Н-антигена в слюне проводили методом ИФА с использованием набора реагентов «Группоспот» ООО «Гематолог», Россия.

Исследование ЛЖК в слюне и кале осуществлялось в лаборатории «Гематеста» методом газожидкостного хроматографического анализа, который позволял оценить состояние микробиоценоза полости рта и кишечника [18; 19].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов статистических программ Statistica 8. Отличия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все дети 1-й и 2-й групп наблюдения (м. – 21, д. – 18) находились в состоянии ремиссии, не получали в течение последних 3 месяцев пре- и пробиотиков и антибактериальных препаратов, имели факторы риска: отягощенная наследственность была у 34 детей (87,1%), в 2 раза чаще по линии матери; токсикозы беременности регистрировались в 46,1%, перенесенные инфекционные заболевания с применением антибиотиков во время беременности в 28,2%. Родоразрешение у всех детей проходило естественным путем. Грудное вскармливание до 6 месяцев имели 32 ребенка, 7 детей с рождения были на искусственном вскармливании. У 29 детей (74,3%) из 39 (1-й и 2-й групп наблюдения) кожные проявления возникли в течение первых 6 месяцев жизни, у 10 – к концу первого года. У 26 детей (66,6%) имели место гастроинтестинальные проявления. Современные возможности лабораторной аллергодиагностики позволяют определять спектр причинно-значимых аллергенов.

Так, у детей раннего возраста [20] чаще всего выявляется аллергия к молоку, куриному яйцу, арахису, пшенице, сое. При определении специфического иммуноглобулина Е (sIgE) в наших исследованиях аллергия к белкам коровьего молока была установлена в 71,6% случаев, к белкам куриного яйца – 59,1%, рыбе – 23,5%, пшенице – 22,9%, а также наряду с пищевыми аллергенами появились sIgE к пыльце березы – 24,6%, к клещам домашней пыли и шерсти кошки – по 22,7%, к грибам рода *Candida* – 18,4%. В анализе крови эозинофилы определялись у всех детей с верифицированным диагнозом ПА – $5,6 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), общий IgE – 241 ± 64 МЕ/мл ($p < 0,05$), что подтверждало аллергический IgE-зависимый генез клинических проявлений пищевой аллергии. Микробиологическое исследование состава микрофлоры полости рта показало, что у детей от года до 3 лет «несекретантного» фенотипа отмечен обильный рост анаэробов. Содержание стафилококков было выявлено у всех детей до года, у детей от 1 года до 3 лет – в 1-й группе у 6 (50%), во 2-й группе – у 5 (33,3%), в группе контроля у 3 (30%), что указывало на более серьезные нарушения у детей «несекретантного» фенотипа. Следует отметить, что видовой состав микрофлоры полости рта у всех обследованных детей и их матерей «несекретантного» фенотипа был сравним между собой и представлен в основном стафилококками и стрептококками (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*,

S. dysgalactiae и др.), у 7 детей и их матерей (36,8%) высевались лактобактерии и грибы рода *Candida*.

У детей «секретантного» фенотипа в возрасте от 0 до 3 лет также был отмечен обильный рост стафилококков, но отсутствовали грибы рода *Candida*. Видовой состав у матерей детей «секретантного» фенотипа был идентичен видовому составу их детей.

Дисбактериоз – наиболее часто встречающаяся патология, которая отражает изменения количественного и качественного состава бактериальной флоры ротовой полости [22].

О степени этих нарушений судят по составу ЛЖК, являющихся метаболитами анаэробных и аэробных популяций резидентной (постоянной) микрофлоры. В настоящее время к ЛЖК (фракции С2–С6) относят уксусную, пропионовую, изомасляную, масляную, изовалериановую, валериановую, изокапроновую и капроновую кислоты [22]. Микроорганизмы слизистой оболочки полости рта легко переходят в сообщающиеся полости и органы и взаимодействуют с их биотопами. Поэтому при снижении защитных свойств ротовой жидкости, в результате которого происходит замещение условно-патогенной микрофлоры патогенной, происходит развитие дисбиоза слизистой оболочки полости рта различной степени тяжести, часто взаимосвязанного с аналогичными изменениями микробиоценоза в других областях слизистой оболочки [23]. Таким образом, при различных патологиях органов ЖКТ (желудка, кишечника, печени) изменяется микрофлора, а значит, и биохимические параметры слюны. По спектру летучих жирных кислот можно судить о локализации заболевания пищеварительного тракта.

В табл. 1 представлены результаты исследования ЛЖК у детей «несекретантного» фенотипа и их матерей.

В табл. 2 представлены результаты исследования ЛЖК у детей «секретантного» фенотипа и их матерей.

Из представленных данных следует, что увеличение относительного содержания пропионовой и масляной кислот в качественном составе ЛЖК у детей «несекретантного» фенотипа и их матерей указывало на повышенное количество анаэробных микроорганизмов. Повышенный уровень пропионовой кислоты как у детей «несекретантного» фенотипа и их матерей, так и «секретантного» фенотипа, а также масляной кислоты соответственно, свидетельствовало об увеличении в полости рта смешанной анаэробной флоры и о наличии дисбиоза как у детей, так и у их матерей.

Таблица 1

Результаты исследования ЛЖК у детей «несекретантного» фенотипа и их матерей

Короткоцепочечные летучие жирные кислоты (ЛЖК)	Уровень ЛЖК у детей «несекретантного» фенотипа, ед.	Уровень ЛЖК у матерей детей «несекретантного» фенотипа, ед.	Уровень ЛЖК в слюне детей группы контроля, ед.
уксусная кислота (С2)	0,890 ± 0,09	0,780 ± 0,06	0,810 ± 0,041
пропионовая кислота (С3)	0,320 ± 0,075	0,290 ± 0,09	0,145 ± 0,007 е
масляная кислота (С4)	0,181 ± 0,055	0,172 ± 0,024	0,045 ± 0,002

($p < 0,05$)

Таблица 2

Результаты исследования ЛЖК у детей «секретантного» фенотипа и их матерей

Короткоцепочечные летучие жирные кислоты (ЛЖК)	Уровень ЛЖК у детей «секретантного» фенотипа, ед.	Уровень ЛЖК у матерей детей «секретантного» фенотипа, ед.	Уровень ЛЖК в слюне детей группы контроля, ед.
уксусная кислота (С2)	0,890 ± 0,11	0,800 ± 0,09	0,810 ± 0,041
пропионовая кислота (С3)	0,230 ± 0,06	0,210 ± 0,07	0,145 ± 0,007
масляная кислота (С4)	0,082 ± 0,043	0,077 ± 0,033	0,045 ± 0,002

($p < 0,05$)

В группе детей «несекретантного» фенотипа эти изменения оказались в 2,2 раза выше по сравнению с изменениями у детей и матерей «секретантного» фенотипа, что указывало на более выраженный у них дисбиоз микрофлоры полости рта.

При изучении микробиоценоза кишечника у детей «несекретантного» фенотипа с верифицированным диагнозом ПА и их матерей микробиологическим методом у всех отмечено сравнимое нарушение микробиоценоза, которое выражалось в снижении содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г у 14 детей и 12 матерей (10^4 – 10^9), лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г у 12 и 11 соответственно (10^1 – 10^5), ассоциации условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 КОЕ/г и выше (10^4 – 10^9) обнаружены у 17 детей и 16 матерей, преимущественно за счет лактозонегативной или гемолизирующей *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*.

В группе детей «секретантного» фенотипа и их матерей также отмечено снижение, но менее выраженное по сравнению с «несекретантным» фенотипом содержания бифидобактерий до 10^8 и ниже КОЕ/г у 14 и 12 (10^6 – 10^{10}), лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г у 9 и 7 соответственно (10^4 – 10^7), а также повышение содержания гемолитических эшерихий в концентрации 10^4 КОЕ/г (10^4 – 10^5) у 11 и 9 матерей. Однако биохимическое исследование кала у детей «несекретантного» фенотипа и их матерей выявило более глубокие нарушения микробиоты кишечника. Так, у них отмечалось

снижение уровня уксусной кислоты (С2), которая является основным метаболитом анаэробной, индигенной (постоянной) микрофлоры – бифидо- и лактобактерий, и аэробов – кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, что способствует недостаточности местного звена иммунитета [25]. Показатели концентрации пропионовой кислоты (С3), которая продуцируется микроорганизмами *Veilonella*, *Propionobacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, у детей «несекретантного» фенотипа оказались существенно сниженными по сравнению с детьми «секретантного» фенотипа и по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$), что говорит об угнетении ее основных продуцентов и дефиците соответствующих субстратов (сахаров, крахмала, пектинов) [26]. Такая же закономерность прослеживалась и по уровню масляной кислоты (С4), ответственной за состояние слизистой [26].

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о снижении метаболической активности молочнокислой флоры: бифидобактерий и лактобактерий, а также о появлении штаммов с измененными ферментативными свойствами и о повышении метаболической активности условно-патогенной флоры. Все это указывает на ключевую роль микробиоты в становлении гомеостаза и иммунной системы у детей [26].

Заключение

Исследование показало, что слюна может стать информативной биологической

жидкостью для изучения степени нарушения микробиоценоза не только полости рта, но и кишечника, отразив качественное и количественное изменение состава микрофлоры как у детей с «несекретантным» и «секретантным» фенотипами, так и у их матерей. Примечательно, что эти изменения были идентичными между детьми и их матерями. Полученные данные позволили рассматривать изменения метаболизма ЛЖК в качестве важного фактора патогенности и дадут возможность формировать группы риска по развитию пищевой аллергии до рождения ребенка. Более выраженные нарушения в микробиоте полости рта и кишечника у матерей детей «несекретантного» фенотипа могут создать предпосылки для изменения иммунного гомеостаза ребенка и негативно воздействовать на формирование микробиоты кишечника. На фоне снижения количества бифидобактерий ожидаемо повышение проницаемости эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиление пищевой сенсibilизации, что создает условия формирования пищевой аллергии и других atopических заболеваний [27; 28].

Таким образом, дальнейшие исследования, направленные на возможности использования данных микробиоценоза слюзы полости рта и кишечника с целью предупреждения и лечения аллергических заболеваний, в том числе и пищевой аллергии, можно считать весьма актуальными.

Авторы выносят благодарность Банниковой Н.П., Акимовой О.Н., Буробиной Т.В. за оказанную помощь в работе.

Список литературы

1. Лусс Л.В., Сидорович О.И., Успенская К.С. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии // *Лечащий врач*. 2007. № 4. С. 16–20.
2. Allen J.K., Koplin J.J. Epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin. N. Am.* 2012. № 32. P. 35–50.
3. Шамитова Е.Н., Викторovich Н.Н. Развитие пищевой аллергии // *Молодой ученый*. 2016. № 26 (130). С. 215–218. [Электронный ресурс]. URL: <https://moluch.ru/archive/130/36001/> (дата обращения: 22.07.2020).
4. Аллергия у детей: от теории к практике / Под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 608 с.
5. Nylund L., Satokari R., Nikkilä J., Rajilić-Stojanović M., Kalliomäki M., Isolauri E., Salminen S., Willem M de Vos. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopical disease. *BMC Microbiol.* 2013. V. 13. № 1. DOI: 10.1186/1471-2180-13-12.
6. Voreades N., Kozil A., Weir T. L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Rec. Discov. Evol. Genomic Microbiol.* 2015. 40 p.
7. Jakobsson H.E. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014. V. 63. № 4. P. 559–566.
8. Marionneau S. et al. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie.* 2001. V. 83. № 7. P. 565–573.
9. Noll A.J., Yu Y., Lasanajak Y., et al. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochemical Journal.* 2016. V. 473(10). P. 1343–1353.
10. Лелевич С.В., Степень Т.П. Изосерологические исследования в клинике. Гродно: Гродненский ГМУ, 2018. 161 с.
11. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Васица М.Н. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. *Фундаментальные и прикладные аспекты // Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. № 4. С. 18–25.
12. Castanys-Munoz E., Martin M.J., Prieto P.A. 2'-fucosyllactose: an abundant, genetically determined soluble glycan present in human milk. *Nutr. Rev.* 2013. V. 71(12). P. 773–789.
13. Sprenger N. et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur. J. Nutr.* 2016. P. 1–9.
14. Parmar A. S. et al. Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population. *Tissue antigens.* 2012. V. 80. № 6. P. 488–493.
15. Кочурова Е.В., Козлов С.В. Диагностические возможности слюны // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014. № 1. С. 13–15.
16. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. МКБ 10: L20.8/L27.2/K52.2/T78.1 Профессиональные ассоциации: Союз педиатров России, 2018. 50 с.
17. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // *Вестник РАМН*. 2015. № 1. С. 41–46.
18. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебник. М.: Издат. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. 203 с.
19. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике: Руководство для врачей. М., 2013. 328 с.
20. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010. 21 (Suppl. 21). P. 1–125.
21. Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Комарова О.Н. Микробиота полости рта: фактор защиты или патогенности? // *Вопросы практической педиатрии*. 2015. Т. 10. № 4. С. 49–54.
22. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии: учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология». М.: Издательство ИКАР, 2017. 64 с.
23. Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор) // *Проблемы медицинской микологии*. 2015. Т. 17. № 4. С. 4–12.
24. Мазанкова Л.Н., Новокшенов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // *Детские инфекции*. 2007. Т. 6. № 1. С. 9–12.
25. Кондракова О.А., Затевалов А.М., Мазанкова Л.Н. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей (метод газожидкостной хроматографии): пособие для врачей. М., 2005. 55 с.
26. Sommer F., Backhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiol.* 2013. № 4. P. 227–238.
27. McCoy K.D., Koller Y. New developments providing mechanistic insight in-to the impact of the microbiota on allergic disease. *Clin Immunol.* 2015. V. 159 (2). P. 170–176.
28. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. 2014. № 13 (3). С. 21–29.