

Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока

Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова, И.В. Ефремова, С.Н. Шишацкая, А.Н. Ни, Л.А. Григорян, Э.Ю. Катенкова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Folate cycle gene polymorphism and endogenous peptides in children with cow's milk protein allergy

T.A. Shumatova, N.G. Prikhodchenko, E.S. Zernova, I.V. Efremova, S.N. Shishatskaya, A.N. Ni, L.A. Grigoryan, E.Yu. Katenkova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Проведено изучение полиморфизмов генов фолатного цикла, содержания эндогенных антимикробных пептидов и белков в крови и копрофильтратах у 45 детей в возрасте от 3 до 12 мес с аллергией к белкам коровьего молока. Показано, что полиморфные варианты генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* могут рассматриваться как фактор риска развития аллергии. Выявлено достоверное увеличение содержания в копрофильтратах зонулина, β -дефензина 2, транстиретина, эозинофильного катионного протеина, в сыворотке крови — эотаксина, белков, связывающих жирные кислоты, и белка, повышающего проницаемость мембран ($p < 0,05$). Полученные результаты позволяют улучшить диагностику заболевания, могут быть использованы с прогностической целью, для оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: дети, аллергия к белкам коровьего молока, белки, связывающие жирные кислоты, белок, повышающий проницаемость мембран, гены фолатного цикла, эозинофильный катионный протеин, I-FABP, L-FABP, BPI.

Для цитирования: Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Ефремова И.В., Шишацкая С.Н., Ни А.Н., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю. Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 113–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-113-118

Folate cycle gene polymorphisms and the levels of endogenous antimicrobial peptides and proteins in the blood and coprofiltrates were studied in 45 children aged 3 to 12 months with cow's milk protein allergy. The polymorphic variants of the *MTHFR*, *MTRR*, and *MTR* genes were shown to be considered as a risk factor for the development of allergy. There was a significant increase in the levels of zonulin, β -defensin 2, transthyretin, and eosinophil cationic protein in the coprofiltrates and in those of eotaxin, fatty acid-binding proteins, and membrane permeability-increasing protein in the serum ($p < 0.05$). The finding can improve the diagnosis of the disease for a predictive purpose for the evaluation of the efficiency of performed therapy.

Key words: children, cow's milk protein allergy, fatty acid-binding proteins, membrane permeability-increasing protein, folate cycle genes, eosinophil cationic protein, intestinal fatty acid-binding protein, liver fatty acid-binding protein, bactericidal/permeability-increasing protein.

For citation: Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S., Efremova I.V., Shishatskaya S.N., Ni A.N., Grigoryan L.G., Katenkova E.Yu. Folate cycle gene polymorphism and endogenous peptides in children with cow's milk protein allergy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 6: 113–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-113-118

В эпоху расшифровки человеческого генома и неуклонного роста числа социально значимых заболеваний особенно актуальны разработка, совершенствование и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики. Под воздействием генетических факторов, внешней среды, изменения характера питания происходит стремительный рост распространенности аллергических заболеваний [1, 2].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Шуматова Татьяна Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Приходченко Нелли Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

Зернова Екатерина Сергеевна — аспирант кафедры педиатрии

Ефремова Ирина Владимировна — аспирант кафедры педиатрии

Шишацкая Светлана Николаевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

Ни Антонина Николаевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии

Григорян Ламара Артуриковна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

Катенкова Элина Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

690002 Владивосток, пр. Острякова, д. 2

Их патогенез изучен достаточно глубоко, однако до настоящего времени некоторые вопросы остаются неясными или являются дискуссионными. Диагностика причинно-значимых продуктов при пищевой аллергии сложна, требует инвазивных вмешательств, что особенно затруднительно в младших возрастных группах [3, 4]. Доказано, что аллергические заболевания, начавшись в раннем возрасте, негативно влияют на физическое, нервно-психическое развитие детей, ухудшают качество их жизни, способствуют развитию дефицитных состояний, в том числе тяжелых [3].

Наиболее встречаемое проявление пищевой аллергии у детей грудного возраста — гиперчувствительность к белкам коровьего молока [1, 3, 5]. Основной задачей терапии при данной патологии является правильно подобранная на длительное время элиминационная диета [5, 6]. Согласно последним достижениям нутригеномики, характер питания может оказывать существенное влияние на течение патологических про-

цессов в организме [7, 8]. Нутриенты через механизм экспрессии генов способны воздействовать не только на характер метаболизма веществ в организме человека, но и на метагеном его микробиоты [9].

Ученые считают, что процесс метилирования ДНК можно отнести к числу ведущих эпигенетических факторов [10, 11]. Изменение метилирования ДНК связано с нарушениями метаболизма фолиевой кислоты и обусловлено полиморфизмом генов фолатного цикла [12]. Получены убедительные данные, свидетельствующие о роли полиморфизмов генов фолатного обмена в предрасположенности к ряду заболеваний [13]. Изменение метаболизма фолиевой кислоты приводит к сбою в системах репарации и метилирования ДНК [12].

В последнее десятилетие возрос интерес исследователей к молекулам эндогенных антимикробных пептидов и белков. Доказано, что антимикробные пептиды и белки, являясь частью врожденной иммунной системы, оказывают воздействие на течение воспалительных процессов, могут участвовать в регуляции адаптивной иммунной системы, а установленные дефекты в их экспрессии или в функционировании способны существенно влиять на некоторые аспекты патогенеза самых разнообразных заболеваний [14, 15].

Мы считаем, что изучение продукции эндогенных пептидов и белков во взаимосвязи с полиморфизмом генов фолатного обмена как возможного фактора нарушения формирования оральной толерантности у детей и развития пищевой гиперчувствительности имеет важное теоретическое и практическое значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизмов генов фолатного цикла, содержания эндогенных антимикробных пептидов и белков в крови и копрофильтратах с определением их диагностической значимости у детей с аллергией к белкам коровьего молока.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с охватом детей первого года жизни, находившихся на обследовании и лечении в детском отделении Краевой детской клинической больницы №1 г. Владивостока с декабря 2013 г. по декабрь 2015 г.

Под наблюдением находились 45 детей (основная группа) в возрасте от 3 до 12 мес, которым в результате комплексного обследования поставлен диагноз: аллергия к белкам коровьего молока. Диагностика заболевания осуществлялась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2015), рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN, 2012), Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2014) [16–18]. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой, с неотягощенным семейным аллергологи-

ческим анамнезом. Родители всех обследованных детей являлись жителями Приморского края и указывали на принадлежность к русской этнической группе. Все родители подписали добровольное информированное согласие на обследование.

В сыворотке крови у детей основной и контрольной групп определяли уровень белков, связывающих жирные кислоты — кишечную (I-FABP) и печеночную (L-FABP) фракции, бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран клеток (BPI), и эотаксин. Исследование проводили методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с использованием реактивов фирмы Hycult Biotech (США) на иммуноферментном автоматическом двух планшетном анализаторе EVOLIS Twin Plus производства Bio-Rad (США). В копрофильтратах изучали содержание зонулина, β -дефензина 2, транстиретина, эозинофильного катионного протеина, использован метод энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA), реактивы фирмы Immundiagnostik (Германия), исследование проводилось на иммуноферментном автоматическом двух планшетном анализаторе EVOLIS Twin Plus производства Bio-Rad (США).

Всем детям проведено исследование полиморфных вариантов генов фолатного цикла — *MTHFR* аллели C677T и A1298C, *MTRR* A66G, *MTR* A2756G. Генотипирование проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи» (Владивосток). Исследование осуществляли с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с детекцией кривых плавления продуктов амплификации и аллель-специфичных флуоресцентнмеченных олигонуклеотидных проб. Использовались коммерческие наборы реагентов «НПО ДНК-Технология» (Россия).

Расчеты осуществляли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica фирмы StatSoft Inc (США). Результаты исследования обработаны статистически с использованием методов параметрической статистики и определением *t* критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Распределение генотипов проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ особенностей клинического проявления аллергии к белкам коровьего молока у наблюдавшихся детей. Установлено, что среди первых симптомов аллергии были признаки поражения

желудочно-кишечного тракта. Неустойчивый стул имели 20 (44,4%) младенцев, кишечные колики и беспокойство — 38 (84,4%), срыгивания — 25 (55,5%), запоры — 10 (22,2%), «запорный понос» — 6 (13,3%). Проявления пищевой аллергии в виде кожного синдрома обнаружены у всех пациентов основной группы. Кожный синдром у этих детей характеризовался наличием полиморфных высыпаний, явлениями гиперемии, отека, сухости и инфильтрации кожи с экскориациями.

Анализ особенностей генотипов и частоты аллелей основных генов фолатного цикла у детей с аллергией к белкам коровьего молока и здоровых детей (контрольная группа) позволил установить некоторые закономерности. У здоровых детей гомозиготный вариант 677С гена *MTHFR* встречался с частотой $43,33 \pm 3,5\%$, что достоверно чаще, чем у детей с аллергией к белкам коровьего молока — $22,45 \pm 3,9\%$ ($\chi^2=6,13$; $p<0,05$). Частота гомозиготного варианта 677Т гена *MTHFR* в основной группе составила $31,42 \pm 4,1\%$, что достоверно выше, чем у детей контрольной группы — $6,67 \pm 1,2\%$ ($\chi^2=22,8$; $p<0,05$). Не установлено различий встречаемости у обследованных детей аллелей СТ в гетерозиготном состоянии. У детей контрольной группы частота благоприятного аллеля 677С гена *MTHFR* превалировала над частотой аллеля Т ($68,33 \pm 4,8$ и $31,42 \pm 3,4\%$ соответственно; $\chi^2=19,0$, $p<0,05$). Частота встречаемости неблагоприятного аллеля 677Т гена *MTHFR* у детей основной группы оказалась выше частоты аллеля С ($56,11 \pm 4,8$ и $43,89 \pm 3,2\%$ соответственно, $p<0,05$).

Анализ полиморфизмов аллеля А1298С гена *MTHFR* показал, что у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип 1298А по сравнению со здоровыми детьми ($28,03 \pm 2,6$ и $52,00 \pm 4,9\%$ соответственно, $\chi^2=7,32$; $p<0,05$). Гомозиготный генотип 1298С также чаще имели дети основной группы ($\chi^2=4,98$; $p<0,05$). Частота встречаемости благоприятного аллеля 1298А гена *MTHFR* у здоровых детей превышала частоту неблагоприятного аллеля С более чем в 2 раза ($p<0,05$). У пациентов с аллергией к белкам коровьего молока частота неблагоприятного аллеля С достоверно не отличалась от частоты встречаемости аллеля А ($\chi^2=9,39$; $p>0,05$).

Анализ частоты полиморфных вариантов аллеля А66G гена *MTRR* показал, что в основной группе реже встречался благоприятный гомозиготный генотип 66А ($\chi^2=6,57$; $p<0,05$). Частота гомозиготного варианта 66G у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока более чем в 4 раза была выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=8,12$; $p<0,05$). Частота гетерозиготного варианта AG в группах обследуемых достоверных различий не имела. У детей с аллергией к белкам коровьего молока аллель 66А гена *MTRR* встречался в 1,3 раза чаще аллеля G, у здоровых детей благоприятный аллель А наблюдали в 3,3 раза чаще аллеля G ($p<0,05$).

Анализ частоты генотипов и аллелей по А2756G полиморфизму гена *MTR* показал, что в основной группе детей реже встречался благоприятный гомозиготный генотип 2756А по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=19,16$; $p<0,05$). Частота гомозиготного варианта по G аллелю у больных детей была выше показателей контрольной группы более чем в 3 раза ($\chi^2=7,72$; $p<0,05$). Частота гетерозиготных вариантов AG в группах обследуемых достоверных различий не имела.

Для изучения риска развития аллергии к белкам коровьего молока при носительстве того или иного генотипа определяли коэффициент odds ratio (OR). Установлено, что гомозиготный вариант 677Т гена *MTHFR* увеличивает риск формирования гиперчувствительности в 2,3 раза, наличие аллеля 677Т гена *MTHFR* повышает риск развития пищевой непереносимости в 1,4 раза. Носительство гомозиготного варианта 1298А гена *MTHFR* увеличивает риск аллергии к белкам коровьего молока в 1,5 раза, гетерозиготного варианта АС — в 1,3 раза. Наличие наиболее неблагоприятного аллеля 1298С повышает риск развития данной патологии в 2 раза. Носительство гомозиготного варианта 66G гена *MTRR* повышает риск развития пищевой непереносимости в 2,8 раза, гетерозиготного варианта AG этого гена — в 1,2 раза. Выявление неблагоприятного аллеля G увеличивает риск развития пищевой гиперчувствительности в 2,2 раза. Носительство гомозиготного варианта 2756G гена *MTR* повышает риск аллергии к белкам коровьего молока в 3,4 раза, гетерозиготного варианта AG 0150 — в 1,2 раза.

В ранее проводимых нами исследованиях по полиморфизмам генов фолиевой кислоты выявлена ассоциация полиморфных локусов 677Т/677Т гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 1298А/1298А гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 66G/66G гена *MTRR*, гомозиготного варианта 2756G/2756G гена *MTR* с увеличением риска развития аллергии к белкам коровьего молока [19].

Результаты изучения содержания эндогенных белков в сыворотке крови в группах детей представлены в табл. 1. Установлено, что процесс развития intolerance к белку коровьего молока у детей сопровождается повышением уровня в крови кишечной и печеночной форм белков, связывающих жирные кислоты. Известно, что экспрессия большого количества I-FABP может указывать на наличие повреждения слизистой оболочки тонкой кишки [20]. Печеночная форма белка — L-FABP экспрессируется в печени, и, благодаря своим малым размерам, молекулы L-FABP способны быстро выходить из поврежденных клеток печени, приводя к повышению уровня пептида в крови [21]. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении гепатобилиарной системы в патологический процесс при развитии непереносимости к белку коровьего молока у детей. Выявлена положительная

корреляционная связь между наличием у обследуемых детей с аллергией к белкам коровьего молока гомозиготного варианта 677Т/677Т гена *MTHFR* ($r_s=0,348$), гомозиготного варианта 66G/66G гена *MTRR* ($r_s=0,432$), гомозиготного варианта 2756G/2756G гена *MTR* ($r_s=0,441$) и уровнем I-FABP.

Проведенное исследование показало достоверное увеличение содержания в сыворотке крови бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток (BPI) у детей с аллергией к белкам коровьего молока. Данная закономерность, на наш взгляд, патогенетически и диагностически значима, так как свидетельствует о развитии аллергического воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки.

Уровень эотаксина в сыворотке крови у детей основной группы был в 3,1 раза выше, чем у детей контрольной группы (см. табл. 1). На сегодняшний день, наряду с выраженным хемотаксическим эффектом, является доказанной способность эотаксина усиливать мобилизацию эозинофилов из костного мозга в периферическую кровь. Избыток эозинофильных лейкоцитов в крови, а также гиперсекреция эотаксина активируют механизмы, обеспечивающие усиление процессов адгезии эозинофильных клеток к эндотелию сосудов и последующей их миграции в ткани [22]. Повышение содержания эотаксина в сыворотке крови у обследованных нами больных свидетельствует об участии данного механизма в развитии воспалительной реакции в тканях при аллергии к белкам коровьего молока.

Результаты изучения копрофильтратов у детей основной и контрольной групп отражены в табл. 2. Содержание зонулина в копрофильтратах у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока определялось на достоверно более высоком уровне по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Зонулин, являясь физиологическим модулятором межклеточных плотных контактов, регулирует проницаемость кишечника, принимая непосредственное участие в обеспечении тесных связей между клетками эпителия слизистой

оболочки кишечника [23]. Повышенные концентрации зонулина свидетельствуют о повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника.

Установлено, что концентрация фекального уровня β -дефензина 2 у детей с непереносимостью белков коровьего молока также превышает его содержание у здоровых детей ($p<0,05$). Как известно, основными продуцентами β -дефензинов в кишечнике являются энтероциты слизистой оболочки, макрофаги, дендритные клетки. Активация данных клеточных структур при воспалительных процессах приводит к быстрому освобождению дефензинов, что способствует подавлению активности кишечной бактериальной флоры [14]. Проведенное нами исследование показало, что при аллергии к белкам коровьего молока происходят более глубокие и длительные изменения, не только захватывающие слизистую оболочку тонкой кишки, но и приводящие к активации неспецифических защитных факторов гуморальной врожденной иммунной системы.

При изучении содержания транстиретина в копрофильтратах у детей установлено, что его уровень у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока в 2,2 раза выше его содержания у здоровых детей ($p<0,05$). Доказано, что транстиретин — один из наиболее информативных белков, определение которого используется для оценки эффективности терапии белковой недостаточности. Считается, что транстиретин является чувствительным острофазовым белком воспаления, поэтому на практике при сопутствующем воспалительном процессе оценка белкового дефицита вызывает сложности. Повышение уровня данного белка в кале, вероятнее всего, свидетельствует о воспалительных изменениях в кишечнике, а потери транстиретина создают условия для развития белковой недостаточности.

Эозинофильный катионный протеин в копрофильтратах у детей основной группы зарегистрирован на уровне $518,74\pm 63,17$ нг/мл, что в 2,7 раза больше показателей контрольной группы ($p<0,001$).

Таблица 1. Содержание антимикробных белков (в нг/мл) в сыворотке крови у детей ($p<0,05$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
BPI	$101,67\pm 19,13$	$35,18\pm 3,49$
I-FABP	$125,20\pm 23,79$	$19,21\pm 4,94$
L-FABP	$595,42\pm 74,15$	$175,86\pm 23,78$
Эотаксин	$1908,15\pm 237,09$	$611,93\pm 90,14$

Таблица 2. Содержание эндогенных пептидов (в нг/мл) у детей в копрофильтратах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
β -дефензин 2	$39,12\pm 4,32$	$21,96\pm 3,06$	$<0,05$
Зонулин	$1,75\pm 0,16$	$0,75\pm 0,01$	$<0,05$
Транстиретин	$3,04\pm 0,39$	$1,41\pm 0,25$	$<0,05$
Эозинофильный катионный протеин	$518,74\pm 63,17$	$192,5\pm 21,15$	$<0,001$

Общеизвестно, что эозинофильный катионный протеин является диагностическим маркером аллергического воспаления. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что определение содержания эозинофильного катионного протеина в копрофильтатах может быть использовано в сложных диагностических случаях у детей в качестве неинвазивного маркера для диагностики аллергического воспаления слизистой оболочки кишечника. Развитие и внедрение в практику неинвазивных методов, особенно у детей раннего возраста, может существенно улучшить диагностику заболевания, ускорить постановку диагноза и назначение адекватной терапии.

Заключение

Проведенное нами исследование показало наличие в геноме у детей с аллергией к белкам коровьего молока ассоциации гомозиготного варианта 677T/677T гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 1298A/1298A гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 66G/66G гена *MTRR*, гомозиготного вари-

анта 2756G/2756G гена *MTR*. По нашему мнению, наличие данных полиморфизмов и их ассоциации у детей может свидетельствовать о риске развития intolerance к белку коровьего молока. Установленное в исследовании увеличение содержания в сыворотке крови у больных белков, связывающих жирные кислоты, бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток, эотаксина свидетельствует об участии этих протеинов в развитии аллергического воспаления. Определение уровня эндогенных пептидов (β -дефензина 2, зонулина, эозинофильного катионного протеина, транстиретины) в копрофильтатах у детей с аллергией к белкам коровьего молока может быть использовано для неинвазивной диагностики данного заболевания у младенцев и детей раннего возраста. Полученные нами результаты расширяют представления о патогенезе аллергии к белкам коровьего молока, позволяя улучшить диагностику заболевания, в том числе неинвазивную.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. и др. Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения. Педиатрическая фармакология 2015; 12: 4: 429–434. (Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. et al. Food allergy to wheat proteins. The difficulties of diagnosis and treatment. *Pediatricheskaja farmakologija* 2015; 12: 4: 429–434. (in Russ.))
2. Bergmann M.M., Eigenmann P.A. Food allergy in childhood (infancy to school age). *Chem Immunol Allergy* 2015; 101: 38–50.
3. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник Российской академии медицинских наук 2015; 1: 41–46. (Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A. et al. Current problems in the diagnosis of food allergy in children. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 2015; 1: 41–46. (in Russ.))
4. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P. et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr* 2015; 104: 4: 334–339.
5. Vandenplas Y., Marchand J., Meyns L. Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Cow's Milk Allergy. *Curr Pediatr Rev* 2015; 11: 4: 293–297.
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология 2015; 12: 3: 345–353. (Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A. et al. To a question about the duration of the diet at an allergy to cow's milk proteins. How and when to re-enter in the child nutrition dairy products? *Pediatricheskaja farmakologija* 2015; 12: 3: 345–353. (in Russ.))
7. Мисникова И.В. Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений. Альманах клинической медицины 2015; спецвыпуск 1: 42–45. (Misnikova I.V. The role of nutrigenomics in the correction of metabolic disorders. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2015; 1: 42–45. (in Russ.))
8. Pavlidis C., Patrinos G.P., Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom* 2015; 4: 50–53.
9. Levy M., Thaïss C.A., Elinav E. Metagenomic cross-talk: the regulatory interplay between immunogenomics and the microbiome. *Genome Med* 2015; 7: 120.
10. Heyn H. A symbiotic liaison between the genetic and epigenetic code. *Front Genet* 2014; 5: 113.
11. Vliet J., Oates N.A. Whitelaw. Epigenetic mechanisms in context in the complex diseases. *Cell. Mol. Life Sci* 2007; 64: 1531–1538.
12. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* 2012; 3: 1: 21–38.
13. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А. и др. Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека. Тихоокеанский медицинский журнал 2013; 4: 39–43. (Shumatova T.A., Prihodchenko N.G., Odenbah L.A. et al. Role of the DNA methylation status of folate metabolism and in the development of pathological processes in humans. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* 2013; 4: 39–43. (in Russ.))
14. Азимова В.Т., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды человека. Современные проблемы науки и образования 2015; 1: URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=17746> (дата обращения: 10.05.2016). (Azimova V.T., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. Human Endogenous antimicrobial peptides. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 1: URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=17746> (in Russ.))
15. Fan L., Sun J., Zhou M. et al. DRAMP: a comprehensive data repository of antimicrobial peptides. *Sci Rep* 2016; 6: 24482.
16. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой М: Союз педиатров России 2015; 28. (Federal guidelines for the provision of medical care for children with allergies to cow's milk protein. Editors Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. *Sojuz pediatrov Rossii*, 2015; 28. (in Russ.))
17. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 2: 221–229.

18. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Allergy 2014; 69: 8: 1026–1045.
19. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ефремова И.В. и др. Полиморфизмы генов фолатного цикла у детей с пищевой непереносимостью: частота генотипов и ассоциация с уровнем фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови. Рос педиатр журн 2014; 17: 4: 4–9. (Shumatova T.A., Prihodchenko N.G., Efremova I.V. et al. Polimorfism of genes of folate cycle for children with a food intolerance: frequency of genotypes and association with the level of acidi folic and homocysteini in blood. Ros pediatr zhurn 2014; 17: 4: 4–9. (in Russ.))
20. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. Jap J Clin Pathol 2010; 58: 2: 162–168.
21. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2015; 93: 9–16.
22. Новицкий В.В., Уразова О.И., Наследникова И.О. и др. Роль ИЛ-5 и эотаксина в формировании эозинофильной реакции крови при туберкулезе легких. Мед иммунолог 2011; 13: 2–3: 273–278. (Novickij V.V., Urazova O.I., Naslednikova I.O. The role of IL-5 and eotaxin in the formation of blood eosinophilic reactions at pulmonary tuberculosis. Med immunol 2011; 13: 2–3: 273–278. (in Russ.))
23. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 10: 1096–100.

Поступила 06.07.16
Received on 2016.07.06