

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ПРОЦЕСС ГИСТАМИНООБРАЗОВАНИЯ И РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

The effect of disorder of formation of the intestinal microbiota on the process of histamin release and development of allergic diseases in children

L.A. Lityaeva, S.Yu. Nosyreva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Резюме

Цель: определить влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на регуляцию пула гистамина и развитие аллергопатологии у детей.

Материалы и методы: проведено клиничко-микробиологическое обследование 110 детей первых двух лет жизни с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям (70) и без таковой (40). Дополнительно проведено микробиологическое обследование 30 их матерей. Продукцию гистамина 807 кишечных штаммов (116 – от матерей, 691 – от детей) оценивали качественным методом.

Результаты: у детей с манифестацией атопического дерматита в первые шесть месяцев уже изначально регистрируется активная колонизация кишечника условно-патогенными бактериями с пролонгированием сроков их активности и отсутствием положительной динамики у более половины из них. Установлена совокупность рисков факторов, способствующих манифестации атопического дерматита в ранние сроки: патологическое течение беременности, нарушение микробиоты матери – причин врожденного снижения колонизационной резистентности и нарушения формирования кишечной микробиоты у младенцев. Выявлена корреляция нарушений кишечной микробиоты матерей с таковыми у их младенцев. Впервые выявлена продукция гистамина у аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения (цитробактер, клебсиелла, протей, кишечная палочка с измененными свойствами) у младенцев обеих групп с наибольшей интенсивностью их гистидиндекарбоксилазной активности уже на доклиническом этапе у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии, имеющих выраженные микробиологические нарушения.

Заключение: нарушения формирования кишечной микробиоты у младенцев группы риска способствуют повышению интенсивности декарбоксилазной активности аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения с первых дней жизни и манифестации атопического дерматита в первый год жизни.

Ключевые слова: кишечная микробиота, атопический дерматит, гистидиндекарбоксилазная активность, дети.

Abstract

The destination of the study is to determine the effect of disorder of formation of the intestinal microbiota on the process of histamin release and development of allergic diseases in children.

Materials and methods. 110 children are surveyed: 70 – with hereditary predisposition to allergic disorders (the basic group) and 40 without a genetic predisposition (the comparison group). Additionally 30 mothers was conducted microbiological. The release of histamine was determined from 807 intestinal culture of the qualitative methodology.

The results of the study – in children with atopic dermatitis registered is first a proliferation of opportunistic bacteria of intestine. It was established that the manifestation of atopic dermatitis in the early stages contribute: pathological of pregnancy, disorder of the microbiota of the mother. This is the ground of congenital reduction of colonization resistance and of disorder of formation of the intestinal microbiota. First detected high intensity production of histamine from aerobic gram-negative bacteria of intestinal on the preclinical stage of atopic dermatitis. The intense of histamin release correlated with severity of disorder of the intestinal microbiota and with severity and stage of the disease.

The summary: disorder of formation of the intestinal microbiota cause of the intense release of histamin and a manifestations of atopic dermatitis in the first year of life.

Key words: intestinal microbiota, atopic dermatitis, histamine release, children.

Введение

Возрастающая распространенность аллергических заболеваний, одним из главных участников развития которых является свободный гистамин, — общепризнанный факт во всем мире [1, 2].

Гистамин — один из центральных эндогенных медиаторов иммунитета, одновременно являющийся нейромедиатором различных физиологических функций и основным медиатором аллергии и воспаления. Этот медиатор выявляется в тканях уже на 10-й день эмбрионального развития, а с 15-го дня появляется в желудке, почках, сердце, легких, подкожной клетчатке и становится составным компонентом большинства органов и тканей [3].

Главным его источником служит аминокислота L-гистидин, подвергающаяся декарбоксилированию тканевыми и микробными ферментами [4].

Гистамин в физиологических условиях выполняет ряд жизненно важных функций — активирует супрессорные функции CD8 клеток через H2-рецепторы; ингибирует цитотоксическую и хелперную активность Т-лимфоцитов; подавляет ответ на митогены, синтез антител, продукцию фактора, угнетающего миграцию макрофагов [5, 6]. Эти эффекты гистамина играют положительную роль в обратном развитии гиперчувствительности немедленного типа, однако при нарушении механизмов инактивации и деградации гистамина эти же его свойства могут вызывать срыв иммунорегуляторных механизмов и развитие аллергических заболеваний [7, 8].

В большинстве случаев первые симптомы аллергии появляются в раннем детском возрасте, и основной их причиной является пищевая аллергия, с которой начинается дебют аллергического процесса в организме ребенка [9]. Более того, в настоящее время участились случаи заболеваемости детей первого года жизни атопическим дерматитом (АтД), нередко торпидного к традиционным видам терапии. Все это вызывает серьезную озабоченность и определяет актуальность исследования состояния защитных систем ребенка.

Известно, что кишечная микробиота и иммунная система являются базовыми защитными системами, определяющими устойчивость человека к неблагоприятным факторам среды обитания [10, 11].

Эти две системы находятся между собой во взаимовыгодных взаимоотношениях, нарушение согласованной работы которых обязательно влечет за собой не только модификацию функций и реакций каждой из них, но и негативно отражается на общей эффективности защиты организма [12, 13, 14].

Формирование кишечной микробиоты и иммунной системы начинается еще до рождения и

происходит в основном в первые два года жизни ребенка, когда врожденный иммунитет сменяется на приобретенный, а микробиота по своему составу приближается к таковой взрослого человека [15–17].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является основным депо гистамина, находящегося преимущественно в связанном/неактивном состоянии (80%), наряду с мастоцитами кожи, печени, бронхов. В организме в естественных условиях постоянно образуются небольшие количества свободного гистамина, который (через два своих рецептора H1 и H2) в этом состоянии проявляет свою активность: H1 — вызывает спазм гладкой мускулатуры, расширение капилляров, понижение артериального давления, увеличение проницаемости эпителиальных клеток, модуляцию активности иммунокомпетентных клеток; H2 — активируют секрецию желудка, слизи в воздушных путях, а также Т-супрессоры. При аллергических заболеваниях преобладают H1 — эффекты гистамина [4–6].

Пул свободного гистамина связан с тремя процессами: поступление гистамина с продуктами питания, высвобождение его из тканевых депо за счет иммунных и неиммунных механизмов, синтез и/или деструкция гистамина микроорганизмами, постоянно или транзиторно присутствующих на коже и слизистых [6, 8]. Это подтверждает ведущую роль микробиоты ЖКТ в физиологическом регулировании пула гистамина (как всего, так и свободного).

К сожалению, микробный фактор как регулирующий механизм метаболизма остался вне поля активного внимания исследователей. В то же время детализация участия микробиоты в развитии патофизиологических эффектов будет способствовать разработке приемов, обеспечивающих коррекцию содержания гистамина в тканях организма.

Цель исследования — определить влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на регуляцию пула гистамина и развитие аллергопатологии у детей.

Материалы и методы

Проведено клинико-микробиологическое обследование 110 детей, из них 70 — с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям (один/двое родителей имели аллергическое заболевание в анамнезе) — основная группа, 40 — с неотягощенным по аллергической патологии генетическим анамнезом — группа сравнения. Наблюдение за детьми проводили от рождения до 2 лет. Дополнительно было обследовано 30 пар «мать — дитя», из них 17 — с наследственной

предрасположенностью к аллергическим заболеваниям (мать имела аллергическое заболевание в анамнезе), 13 — с неотягощенным по аллергической патологии генетическим анамнезом (матери не имели аллергического заболевания в анамнезе).

Клиническая характеристика детей включала оценку аллергологического, медико-биологического анамнеза, степень нарушения моторной и пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта (по клиническим показателям и данным копроцитогаммы).

Диагноз АтД верифицирован в соответствии с диагностическими критериями Согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (Москва, 2004) с оценкой фазы заболевания и тяжести кожного поражения (по модифицированному индексу SCORAD-TIS).

Микробиологическое исследование кишечного содержимого проводилось в соответствии с отраслевым стандартом (2003): детей дважды — в первый месяц жизни (при отсутствии клинических проявлений АтД) и при манифестации заболевания, матерей — однократно, на сроке 24–32 недели гестации.

Производство гистамина 807 кишечных штаммов (116 штаммов матерей, 691 штамм детей) оценивали качественным методом на среде Moeller с 1% L-гистидином (Difco, США) через 24, 48, 72 и 96 ч инкубации при 37° С. Интенсивность реакции определяли по степени изменения цвета индикатора по 4-балльной шкале. Рассчитывали средний балл гистидиндекарбоксилазной активности.

Статистическая обработка проводилась на основании общепринятых методов вариационной статистики с определением: χ^2 Пирсона, угловой критерий Фишера, анализ ранговой корреляции по Spearman. Для оценки влияния отдельных факторов на заболеваемость использованы показатели отношения шансов (ОШ). Вычислялся 95% доверительный интервал для ОШ. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мониторинг двухлетнего наблюдения показал, что АтД развился у 73% детей основной группы, у более половины из которых оба родителя имели аллергическое заболевание в анамнезе (поллиноз, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая, лекарственная аллергия), в меньшей степени (37%) — отягощенность только по линии матери и лишь у 11% по линии отца.

Более половины матерей в период беременности не придерживались гипоаллергенной диеты. В их рационе присутствовали продукты с высокой сенсibilизирующей активностью, такие как коровье молоко (52%), куриное мясо и яйца (53%),

цитрусовые, киви, красные сезонные ягоды (47%), рыба и морепродукты (42%). В группе сравнения АтД развился только у 12% детей.

Клинические проявления АтД у большинства детей основной группы (73%) впервые были отмечены в первом полугодии жизни: до 3 месяцев — 35%, 3–6 месяцев — 38%, у одной трети (23%) — во втором полугодии и только у части (4%) — на втором году жизни. В группе сравнения АтД развивался достоверно реже ($p < 0,001$) и в более поздние сроки: до полугодия у 2 детей, во втором полугодии (3), на втором году жизни (2).

У большинства (63%) детей регистрировалась эритематозно-сквамозная форма болезни (гиперемия, инфильтрация и шелушение), у одной трети (37%) с экссудативным компонентом (на фоне гиперемии и отека кожи выявлялись микровезикулы с серозным содержимым, серозно-кровоянистые корочки). Патологический кожный процесс преимущественно был локализованным (73%), распространенным у 22%, в единичных случаях (5%) — диффузным. При этом у большинства детей отмечалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Интенсивность и распространенность кожного процесса (по системе SCORAD-TIS) у детей с наследственной предрасположенностью в основном была легкой (до 20 баллов) — 68% и среднетяжелой (от 20 до 40 баллов) — 27% и только у 5% — тяжелой (выше 40 баллов).

Важно отметить, что у большинства матерей детей с АтД наблюдалось патологическое течение беременности: ранний гестоз, угроза прерывания беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП), нарушение маточно-плацентарного кровотока, гестационный пиелонефрит. У части из них были нарушения соматического здоровья: обострение аллергических заболеваний во время беременности (16%), патология пищеварительного тракта (37%), мочеполовой системы (45%), синдром вегетативной дистонии (36%), анемия (32%), во время беременности часть из них перенесли ОРВИ (36%), принимали лекарственные препараты (антибиотики, противовирусные, НПВС) — 39%.

Анализ уровня значимости выявленных факторов, отягощающих внутриутробное развитие плода и способствующих манифестации АтД в ранние сроки, показал, что наиболее значимыми были: ХВГП (ОШ = 5,4; ДИ = 1,7–17,4; $\chi^2 = 7,8$; $p = 0,0054$), нарушение маточно-плацентарного кровотока (ОШ = 3,2; ДИ = 1,1–8,8; $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,0433$), ранний гестоз (ОШ = 3,4; ДИ = 1,5–7,9; $\chi^2 = 7,4$; $p = 0,006$). У таких детей достоверно чаще регистрировались: функциональные нарушения кишечника (73%), кишечные инфекции (35%), реактивная панкреатопатия (35%), персистирующая инфекция верхних дыхательных путей (28%), анемия (22%) и патология ЦНС (32%).

На момент первичного обследования большинство детей находилось на естественном вскармливании (88%). Однако уже к 3 месяцам жизни количество таких детей сократилось и составило 46%, к 6 месяцам – 32%, что стало причиной перевода их на смешанное и искусственное вскармливание с использованием негидролизированных смесей (76%), раннего введения в рацион питания коровьего молока (25%), соков и фруктового пюре (32%), яиц (28%), рыбы (12%). К тому же отмечено употребление аллергенных продуктов матерями детей, находящихся на грудном вскармливании, – избыточного количества молочных продуктов, куриного мяса, цитрусовых, ягод, сладостей, морепродуктов (62%). Установлено, что продолжительность естественного вскармливания более полугода у детей с АтД была в 3 раза ниже ($p < 0,05$) таковой у здоровых детей.

У большинства детей (74%) основной группы регистрировались проявления дисфункции кишечника по гипокинетическому (35%), гиперкинетическому (54%) и смешанному типам (11%), проявляющиеся кишечными коликами, учащением и изменением характера стула или склонностью к запорам, частыми срыгиваниями, метеоризмом, плохой или находящейся на нижней границе нормы прибавкой в весе, причем у 23% с первого месяца жизни. По результатам копроцитологического исследования у более половины из них (64%) были обнаружены синдромы нарушения внешней секреции поджелудочной железы (нейтральный жир, крахмал) и нарушения пищеварения (65%): в тонкой кишке (внеклеточный крахмал) у 30%, в толстой кишке (внутриклеточный крахмал) у 35%, у части (8%) – воспалительные изменения (лейкоциты, слизь), сдвиг показателей рН кала в щелочную сторону (рН 7,0–8,0).

В контрольной группе у части детей (17%) отмечались кишечные колики, вздутие и урчание в животе, однако стул был кашицеобразным без патологических примесей. Копроцитограмма – в пределах нормы.

Микробиологическое исследование содержимого толстой кишки выявило у большинства детей основной группы (86%) выраженные отклонения в видовом составе кишечной микробиоты на этапе ее формирования, характеризующиеся значительным снижением бифидобактерий (82%) и лактобактерий (72%), синдромом атипичных эшерихий (52%) с пролиферацией различных видов аэробных грамположительных и грамотрицательных условно-патогенных бактерий (УПБ) (чаще *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., цитробактер, клостридии) в диагностических концентрациях (82%).

Важно отметить, что выраженность микроэкологических изменений кишечника младенцев

коррелировала с выраженностью таковых у их матерей. Спектр УПБ, выделенных из кишечника у большинства пар «мать – дитя» был практически идентичным (рис. 1).

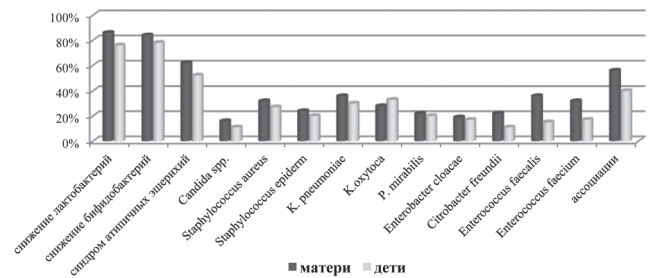


Рис. 1. Микробиота кишечника пар «мать – дитя» с отягощенным анамнезом по аллергопатологии. По оси абсцисс – кишечные штаммы, по оси ординат – проценты

В группе сравнения изменения микробиоты на протяжении всего срока наблюдения были менее выраженными, спектр условно-патогенных бактерий был уже без ассоциативного роста ($p < 0,05$) (рис. 2).

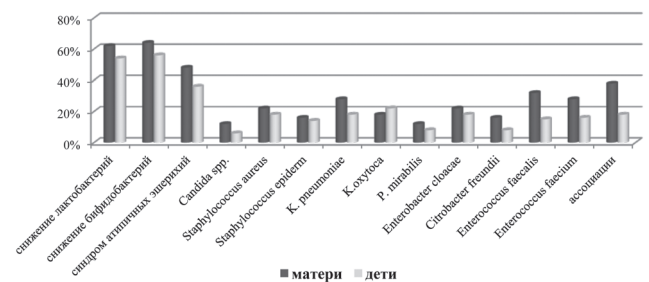


Рис. 2. Микробиота кишечника пар «мать – дитя» без отягощенности по аллергопатологии. По оси абсцисс – кишечные штаммы, по оси ординат – проценты

Не менее важно, что в период манифестации АтД при исследовании кишечной микробиоты у более половины детей (58%) положительной динамики состава микробиоты не произошло. У них регистрировалось пролонгирование сроков активной колонизации кишечника УПБ с увеличением числа их ассоциаций и компонентности. При этом степень выраженности микроэкологических нарушений кишечника коррелировала со степенью выраженности кожного синдрома. Так, у детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД наблюдалось статистически достоверное увеличение компонентности ассоциаций ($r_s = 0,661$, $p < 0,05$).

Наличие гистидиндекарбоксилазной активности на доклиническом этапе развития заболевания было выявлено у 19,7% выделенных штаммов детей обеих групп с незначительным различием по частоте ее встречаемости: 20% (55 из 275 штам-

мов) – в основной группе и 19,1% (23 из 120 штаммов) – в группе сравнения.

Однако интенсивность гистаминообразования выделенных штаммов, их количество и спектр по наблюдаемым группам значительно отличались. Так, у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям количество штаммов с высокой выраженностью этого признака (обнаружение одного штамма с интенсивностью гистаминообразования на 3 или 4 балла либо более двух на 1 и 2 балла) значительно превышало таковое количество микроорганизмов, изолированных от здоровых детей – 65% относительно 13% ($p < 0,01$) (табл. 1).

Сравнительный анализ количества штаммов с высокой гистициндекарбоксилазной активностью (ГДА), выделенных из кишечника младенцев с наследственной предрасположенностью к аллергии с таковыми у их матерей (17 пар) и пар «мать – дитя» контрольной группы (13 пар), выявил коррелятивную связь этих показателей в обеих группах со значительным превышением количества штаммов с высокой ГДА в парах основной группы (67%) относительно таковых (15%) контрольной группы ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$) (рис. 3).

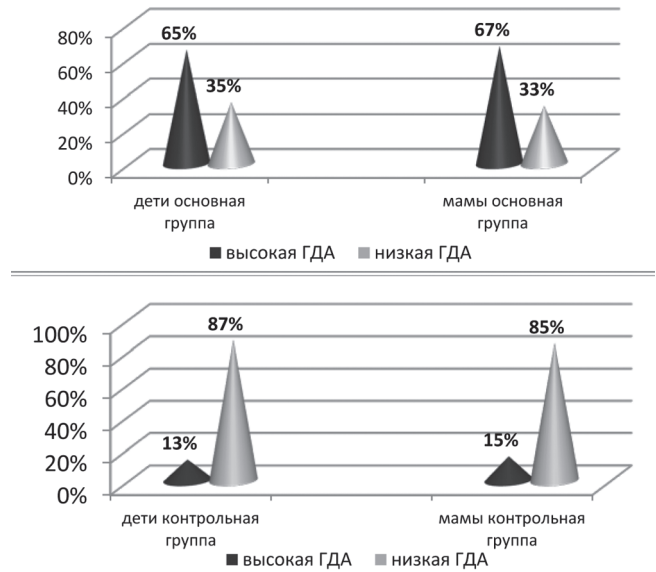


Рис. 3. Интенсивность гистициндекарбоксилазной активности кишечной микробиоты пар «мать – дитя». По оси абсцисс – ГДА кишечных штаммов, по оси ординат – проценты

Наиболее часто признак гистаминообразования обнаруживался у аэробных грамотрицательных бактерий: *Citrobacter freundii*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* с измененными свойствами (рис. 4).

Таблица 1

Гистициндекарбоксилазная активность кишечной микробиоты детей (качественная реакция)

Микроорганизмы	Дети с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям				Дети без наследственной отягощенности					
	Абс. число/ число гистаминообразующих штаммов 275/55	Положительная реакция (баллы)				Абс. число/ число гистаминообразующих штаммов 120/23	Положительная реакция (баллы)			
		1	2	3	4		1	2	3	4
<i>Candida spp.</i>	9/2		2			3/1		1		
<i>E. coli</i> тип	64/1	1				38/0				
<i>E. coli</i> гемолиз	18/5		1	1	2	7/2		1	1	
<i>E. coli</i> лн	26/3		2		1	9/2	1	1		
<i>E. coli</i> лд	22/2		1	1		8/2	1		1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	17/4	1	2	1		7/2	1	1		
<i>Staphylococcus epiderm.</i>	15/3	2	1			8/2	2			
<i>K. pneumoniae</i>	22/7	1	2	1	3	6/3	1	2		
<i>K. oxytoca</i>	24/5		1	2	2	7/2		1	1	
<i>P. mirabilis</i>	15/8	1	2	3	2	5/3		2		1
<i>Enterobacter cloacae</i>	13/2	1	1			8/1	1			
<i>Enterobacter aerogen</i>	11/2		1	1		7/1	1			
<i>Citrobacter freundii</i>	8/7			3	4	1/1				1
<i>Enterococcus faecium</i>	11/1	1				6/1	1			

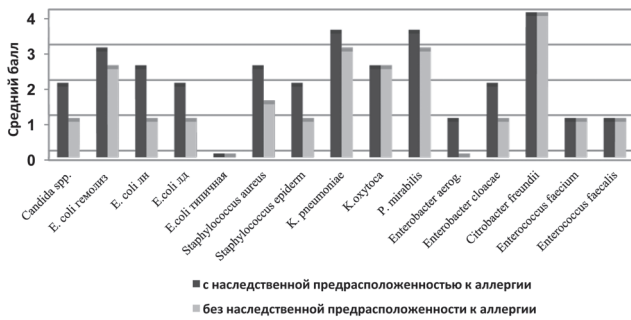


Рис. 4. Спектр УПБ кишечника и интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности (средний балл) на доклиническом этапе у детей. По оси абсцисс — кишечные штаммы, по оси ординат — средний балл ГДА

Интенсивность признака гистаминообразования коррелировала с выраженностью микробиологических нарушений кишечника. Так, типичные *E. coli*, присутствующие в кишечнике в нормальном количестве, обладали декарбоксилирующей активностью лишь в единичных случаях, однако при уменьшении количества типичных *E. coli* и увеличении атипичных, особенно с гемолитической активностью, способность декарбоксиллировать гистидин достоверно возрастала ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,035$). Также при увеличении компонентности высеваемых микробных ассоциаций интенсивность гистаминообразования составляющих штаммов значительно увеличивалась ($p < 0,05$).

Важно отметить, что именно у младенцев с выраженными нарушениями становления кишечной микробиоты уже в первый месяц жизни и высокой гистидиндекарбоксилазной активностью аэробных грамотрицательных бактерий и происходит манифестация АГД в первый год жизни (ОШ = 19,3; ДИ = 4,2–87,6; $\chi^2 = 20,4$; $p = 0$) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляция интенсивности гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов и манифестации АГД у детей

Интенсивность ГДА до манифестации заболевания	АГД+ (n = 55)	АГД- (n = 45)
Высокая	26	2
Невысокая	15	14
Отсутствие ГДА активности	14	29

Заключение

Таким образом, у детей с манифестацией атопического дерматита в первые шесть месяцев жизни уже изначально регистрируется активная колонизация кишечника УПБ, преимущественно аэробными грамотрицательными бактериями,

спектр которых практически идентичен таковому у их матерей, с пролонгированием сроков их активности, обусловленным патологическим течением беременности, нарушением микробиоты матерей, врожденным снижением колонизационной резистентности, способствующим реализации риска в аллергический процесс в ранние сроки.

Впервые у аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения (цитробактер, клебсиелла, протей, кишечная палочка с измененными свойствами) младенцев с нарушениями становления кишечной микробиоты выявлена высокая интенсивность продукции гистамина уже на доклиническом этапе атопического дерматита, что позволяет отнести этот признак к дополнительным, прогностически значимым критериям реализации аллергической настроенности организма ребенка в заболевание.

Литература

1. Намазова-Баранова, Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике / Л.С. Намазова-Баранова. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011. — 608 с.
2. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М.: 2010. — 72 с.
3. Komprda, T. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages / T. Komprda, P. Sládková, E. Petirová, V. Dohnal, R. Burdychová // Meat Sci. — 2010. — V. 86, № 3. — P. 870–877.
4. Landete, J.M. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria / J.M. Landete, B. De las Rivas, A. Marcobal, R. Muñoz // Critical reviews in food science and nutrition. — 2008. — Vol. 48, № 8. — P. 697–714.
5. Ryffel, B. Histamine scavenging attenuates endotoxin-induced acute lung injury / B. Ryffel, I. Couillin, I. Mailliet, B. Schnyder, G.C. Paesen, P. Nuttall, W. WestonDavies // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — V. 1056. — P. 197–205.
6. Шендеров, Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья / Б.А. Шендеров // Метаморфозы. — 2014. — № 5. — С. 72–79.
7. Литяева, Л.А. Оценка гистидиндекарбоксилазной активности кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям / Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева // Приложение к журналу инфектологии. Материалы конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. — 2016. — № 2 (8). — С. 64.
8. Воропаева, Е.А. Антибиотикорезистентность и продукция гистамина у бактерий, изолированных из ротоглотки детей, страдающих бронхиальной астмой / Е.А. Воропаева // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 3. — С. 19–23.
9. Макарова, С.Г. Современный взгляд на роль кишечного биоценоза при пищевой аллергии у детей и подходы к его коррекции / С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик, И.И. Балаболкин // Российский аллергологический журнал. — 2012. — № 5. — С. 36–45.
10. Aagaard, K. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony // Sci. Transl. Med. — 2014. — № 6. — P. 237.
11. Богданова, Н.М. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на

их формирование. Фундаментальные и прикладные аспекты / Н.М. Богданова, Е.М. Булатова, М.Н. Васиа // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — № 4 (12). — С. 18–25.

12. Yang, Y.W. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of respective cohort studies / Y.W. Yang, C. Tsai, C.Y. Lu // The British Journal of Dermatology. — 2009. — № 161 (2). — P. 373–383.

13. Houghteling, P. D. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health / P. D. Houghteling, W. A. Walker // JPGN. — 2015. — № 60 (3). — P. 294–307.

14. Захарова, И.Н. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. — 2014. — № 6. — С. 138–144.

15. Литяева, Л.А. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям / Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева // Актуальная инфектология. — 2016. — № 2 (11). — С. 151–153.

16. Kelly, D. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity / D. Kelly, T. King, R. Aminov // Mutat. Res. — 2007. — № 622 (1–2). — P. 58–69.

17. Nylund, L. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri, S. Salminen, W. M. de Vos, R. Satokari // Allergy. — 2015. — № 70 (2). — P. 241.

References

1. Namazova-Baranova, L.S. Allergiya u detei: ot teorii k praktike [Allergy in children: from theory to practice]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2010–2011. 608 p. (In Russ.)

2. Pervichnaya profilaktika allergii u detei. Soglasitel'nyi dokument Assotsiatsii detskikh allergologov i immunologov Rossii. [Primary prevention of allergies in children. Consensus document of the Association of children allergists and immunologists of Russia]. Moscow: 2010. — 72 p.

3. Komprda T. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages. Meat Sci., 2010. Vol. 86 (3), pp. 870-877.

4. Landete J.M. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria. Critical reviews in food science and nutrition, 2008. Vol. 48 (8), pp. 697-714.

5. Ryffel B. Histamine scavenging attenuates endotoxin -induced acute lung injury. Acad. Sci., 2005. V. 1056, pp. 197-205.

6. Shenderov B. A. Mikrobnaya ekologiya cheloveka i ee rol' v podderzhanii zdorov'ya [Microbial ecology of human and its role in maintaining health]. Metamorfozy [Metamorphosis], 2014, no. 5, pp. 72-79. (In Russ., abstr. in Engl.).

7. Lityaeva L.A., Nosyreva S.Yu. Otsenka gistidin-dekarboksilaznoi aktivnosti kishechnoi mikrobioty u detei s nasledstvennoi predraspolozhennost'yu k allergicheskim zabolevaniyam [Assessment histidin-decarboxylase activity of the intestinal micro-

biota in children with hereditary predisposition to allergic diseases]. Prilozhenie k Zhurnal infekologii [Adjunct to Journal of Infectology], 2016, no. 2(8), pp.64. (In Russ., abstr. in Engl.).

8. Voropaeva E.A. Antibiotikorezistentnost' i produktsiya gistamina u bakterii, izolirovannykh iz rotoglotki detei, stradayushchikh bronkhial'noi astmoi [Antibiotic resistance and production of histamine by bacteria isolated from the oropharynx of children with asthma]. Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and chemotherapy], 2002, no. 3, pp. 19-23. (In Russ., abstr. in Engl.).

9. Makarova S.G., Borovik T.E., Balabolkin I.I. Sovremenniy vzglyad na rol' kishechnogo biotsenoza pri pishchevoi allergii u detei i podkhody k ego korrektsii [The modern view on the role of intestinal biocenosis in food Allergy in children and approaches to its correction]. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal [Russian allergological journal], 2012, no.5, pp. 36-45. (In Russ., abstr. in Engl.).

10. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med., 2014, no.6, pp. 237.

11. Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Vasia M.N. Sovremenniy vzglyad na mikrobiotsenoz, immunnyi otvet i faktory, vliyayushchie na ikh formirovanie. Fundamental'nye i prikladnye aspekty [A modern take on microbiocenosis, immune response and factors influencing their formation. Fundamental and applied aspects]. Voprosy sovremennoi pediatrii [Issues of modern Pediatrics], 2013, Vol. 4(12), pp.18-25. (In Russ., abstr. in Engl.).

12. Yang Y.W., Tsai C., Lu C.Y. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of respective cohort studies. The British Journal of Dermatology, 2001, Vol.161 (2), pp. 373–383.

13. Houghteling P. D., Walker W. A. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health. JPGN, 2015, Vol. 60 (3), pp. 294–307.

14. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Osobennosti stanovleniya kishechnoi mikroflory u detei rannego vozrasta [Features of formation of intestinal microflora in children of early age]. Pediatriya [Pediatrics], 2014, no. 6, pp.138-144. (In Russ., abstr. in Engl.).

15. Lityaeva L.A., Nosyreva S.Yu. Osobennosti formirovaniya kishechnoi mikrobioty u detei s nasledstvennoi predraspolozhennost'yu k allergicheskim zabolevaniyam [Features of formation of the intestinal microbiota in children with hereditary predisposition to allergic diseases]. Aktual'naya infektsiologiya [Current Infectology], 2016, Vol. 2(11), pp.151-153. (In Russ., abstr. in Engl.).

16. Kelly D., King T., Aminov R. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. Mutat. Res, 2007, Vol.622 (1-2), pp.58-69.

17. Nylund L., Nermes M., Isolauri E., Salminen S., W. M. de Vos, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. Allergy, 2015, Vol.70 (2), pp.241.

Авторский коллектив:

Литяева Людмила Алексеевна — профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-912-347-77-50, e-mail: lityaeva@yandex.ru

Носырева Светлана Юрьевна — очный аспирант кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета; тел.: +7-912-849-51-82, e-mail: swet1212@yandex.ru