

management, diagnosis and treatment strategies. *Immunotherapy*. 2013; 5: 755–768.

14. Kim J, Sampson H. Food Allergy. A glimpse into the inner workings of gut. *Immunology. Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012; 28: 99–103.

15. Nowak M, Stein-Streilein J. Invariant NKT cells and tolerance. *Int. Rev. Immunol.* 2007; 26: 95–119.

16. Ilan Y. Oral tolerance: can we make it work? *Hum. Immunol.* 2009; 70: 768–776.

17. Sun C, Hall J, Blank R, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 Treg cells via retinoic acid. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 1775–1785.

18. Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 647–655.

19. Caubet J, Nowak-Wegrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7: 317–327.

20. Berin M, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 14–22.

21. Chen J, Quirt J, Lee K. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 11.

22. Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 679–692.

23. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRL. *Ibid.* 2014; 109: 110–119.

24. Kurihara K, Suzuki T, Unno A, Hatano M. Case of 5 year-old boy with anaphylaxis due to erythritol with negative prick test and positive intradermal test. *Arerugi.* 2013; 62: 1534–1540.

© Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2016

С.Г. Макарова^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МИКРОНУТРИЕНТАМИ И ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИИ – СУЩЕСТВУЕТ ЛИ «ОКНО ПРЕВЕНТИВНОЙ ВИТАМИНИЗАЦИИ»? (ЧАСТЬ 1)

¹ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ, ²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, ³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Согласно современным представлениям, мультиморбидность аллергических болезней (АБ) и IgE-полисенситизация взаимосвязаны и обусловлены сохранением или возвратом Th2-иммунного ответа, характерного для фетального периода развития. При этом патологические процессы в тканях разного эмбрионального происхождения на ранних этапах онтогенеза с изменением иммунного ответа в них и становятся причиной развития аллергического воспаления в разных органах и, соответственно, приводят к формированию различных АБ и их коморбидности. Недостаточность микронутриентов в этом периоде может иметь долгосрочные эффекты и в отношении АБ, как отдельно взятых, так и коморбидных аллергических состояний. В обзоре проведен анализ данных о влиянии фактора обеспеченности микронутриентами, в т.ч. витаминами, в отношении развития аллергической патологии у ребенка и значимости его во временном аспекте. Сделано заключение, что обеспеченность микронутриентами, в т.ч. и рядом витаминов, влияет на вероятность формирования АБ и имеет критически важное значение именно в антенатальном периоде. Таким образом, понятие «окно превентивной витаминизации» может быть определено как период, когда достаточная обеспеченность витаминами ребенка имеет наиболее важное значение, и в который дотация витаминов имеет наиболее выраженные и долгосрочные эффекты в отношении профилактики у детей различной патологии, в т.ч. и АБ. Этот период, безусловно, приходится на самые ранние, в т.ч. антенатальные, этапы онтогенеза, включает в себя микронутриентный статус матери во время и даже до беременности, а также витаминный статус ребенка в первые годы жизни.

Ключевые слова: витамины, микронутриенты, питание, дети, период беременности, аллергические болезни, атопический дерматит, бронхиальная астма, «свистящее дыхание», витамин D, профилактика.

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадьевна – д.м.н., врач-диетолог, зав. отделом профилактической педиатрии ФГАУ НЦЗД МЗ РФ, проф. каф. аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1
Тел.: (495) 970-14-20, E-mail: sm27@yandex.ru
Статья поступила 7.09.16, принята к печати 14.11.16.

Contact Information:

Makarova Svetlana Gennadievna – MD., nutritionist, Head of Preventive Pediatrics Department, Scientific Center of Children's Health, Prof. of Allergology and Clinical Immunology Department, Pediatrics Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2/1
Tel.: (495) 970-14-20, E-mail: sm27@yandex.ru
Received on Sep. 7, 2016, submitted for publication on Nov. 14, 2016.

Цит.: С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии – существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 1). Педиатрия. 2016; 95 (6): 157–165.

S.G. Makarova^{1,2}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}

SUFFICIENCY OF MICRONUTRIENTS AND ALLERGY PREVENTION – IS THERE A «PERIOD OF PREVENTIVE VITAMINIZATION»?

(PART 1)

¹Scientific Center of Children's Health, ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

According to modern concepts, allergic diseases (AB) multimorbidly and IgE polisensibilization are linked and caused by conservation or return of Th2 immune response, typical for fetal development period. But pathological processes in tissues of different embryonic origins during early ontogenesis stages with a change in their immune response cause allergic inflammation in various organs and thus lead to formation of various AB and their comorbidity. Micronutrients insufficiency during his period may have long-term effects for AB, both individual and comorbid allergic conditions. This review analyzes data on impact of micronutrients sufficiency, including vitamins, in relation to allergic pathology development in children and its significance it time aspect. Authors make a conclusion that micronutrients sufficiency, including a number of vitamins, affects the probability of AB formation and is critical during antenatal period. Thus, the concept of «period of preventive vitaminization» can be defined as a period when a sufficient supply of vitamins is most important, and when it has most pronounced and long-term effects for prevention of various diseases in children, including AB. This period falls on the earliest, including antenatal, stages of ontogenesis, includes mother's micronutrient status during and even before pregnancy and vitamin status of the child in the first years of life.

Keywords: vitamins, micronutrients, nutrition, children, pregnancy, allergic disease, atopic dermatitis, bronchial asthma, «wheezing», vitamin D, prevention.

Quote: S.G. Makarova, L.S. Namazova-Baranova. Sufficiency of micronutrients and allergy prevention – is there a «period of preventive vitaminization»? (part 1). *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 157–165.

Аллергические болезни (АБ) (бронхиальная астма – БА, аллергический ринит – АР и атопический дерматит – АтД) являются патологическими состояниями со сложным мультифакторным патогенезом. Они могут развиваться как с участием аллергенспецифических IgE, так и путем не-IgE-опосредованных аллергических реакций, а также и с участием неаллергических механизмов, при этом все эти варианты реакций могут сосуществовать у одного и того же пациента.

Так называемый «атопический марш» – формирование у одного и того же ребенка последовательно АтД, АР и БА – развивается лишь у некоторого числа пациентов [1–3], и причины, приводящие к коморбидности (мультиморбидности) АБ у ребенка, до конца не изучены.

Развитие кожи, верхних и нижних дыхательных путей начинается на 4-й неделе беременности и продолжается в течение многих лет после рождения. Ткани верхних дыхательных путей и кожа развиваются из эктодермы и мезодермы, в то время как легкие – из энтодермы и мезодермы [4–6]. Эпителиальные структуры кожи – эпидермис, апокриновые и сальные железы, волосяные фолликулы имеют эктодермальное происхождение. Меланоциты, клетки

нервной ткани и специализированные сенсорные рецепторы развиваются из нейроэктодермы [7]. Другие тканевые элементы верхних дыхательных путей, легких и кожи – иммунные клетки, фиброциты, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды, мышцы и адипоциты происходят из мезодермы.

Согласно современным представлениям, мультиморбидность АБ и IgE-полисенсibilизация взаимосвязаны и обусловлены сохранением или возвратом Th2-иммунного ответа, характерного для фетального периода развития. БА, АР и АтД рассматриваются как проявления общего системного иммунного дисбаланса (мезодермального происхождения) с определенными паттернами ремоделирования тканей (эктодермального или энтодермального происхождения) [8]. В 2015 г. в работе группы авторов выдвинута гипотеза о том, что коморбидность (мультиморбидность) АБ может быть связана с тем, что изменения происходят на уровне мезодермы, тогда как развитие у ребенка только одного аллергического заболевания возникает в тех случаях, когда внутриутробно отмечались изменения в моделировании тканей и иммунного ответа на уровне экто- или энтодермы. Авторы статьи

высказывают предположение, что патологические процессы в тканях разного эмбрионального происхождения с изменением иммунного ответа в них и становятся причиной развития аллергического воспаления в разных органах и, соответственно, приводят к формированию различных аллергических заболеваний [8].

В то же время хорошо известно, что огромную роль в закладке и развитии тканей играет обеспеченность витаминами и другими микронутриентами на самых ранних этапах жизни ребенка, особенно – в антенатальном периоде. Из чего следует, что недостаточность микронутриентов в этом периоде может иметь долгосрочные эффекты и в отношении АБ, как отдельно взятых, так и коморбидных аллергических состояний.

Целью данного обзора является анализ данных о влиянии фактора обеспеченности микронутриентами, в т.ч. витаминами, в отношении развития аллергической патологии у ребенка и значимости его во временном аспекте. Актуальность данного анализа определяется результатами проведенных в России исследований обеспеченности микронутриентами беременных и кормящих женщин, которые выявили дефицит витаминов у значительной части обследованных [9, 10]. Дефицит витаминов группы В был выявлен у 20–50% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–21%, каротина – у 40% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е (4,3–13%). При этом низкая обеспеченность витаминами отмечалась у женщин вне зависимости от места проживания и сезона [11, 12]. Изучение рационов кормящих женщин показало недостаточное потребление ими ряда макро- и микроэлементов (кальций, магний, железо, цинк), что сопровождалось низким уровнем микроэлементов в грудном молоке [13].

Питание матери во время беременности и риск развития аллергических заболеваний у детей

Развитие иммунной системы и формирование атопического фенотипа ребенка, как известно сегодня, происходит уже во внутриутробном периоде развития под влиянием генетических и средовых факторов [14]. Развивающийся внутриутробно ребенок для формирования своей иммунной системы нуждается не только в достаточном количестве макронутриентов, но и должен быть обеспечен витаминами. Ограничения в питании матери во время беременности влияют на риск аллергических заболеваний у ребенка, об этом свидетельствуют данные о высокой частоте развития обструктивных заболеваний дыхательных путей у лиц, подвергшихся воздействию голода в начале или середине внутриутробного периода развития [15]. Недостаточное потребление белка матерью во время беременности также сопряжено с повышенным риском развития БА у ребенка [16].

В популяционном исследовании 1201 пары мать/ребенок в Лос-Анджелесе было установле-

но, что регулярное потребление фаст-фуда матерью во время беременности связано с повышением относительного риска для ребенка таких респираторных проявлений, как «свистящее дыхание» («wheezing»), зафиксированные врачом в последние 12 месяцев наблюдения. При этом наиболее значимые статистические различия отмечались в группе детей с более выраженными проявлениями («свистящее дыхание» каждый день) – RR: 4,46 (95% CI: 1,36 14,6) – по сравнению с детьми без подобных симптомов. Авторы делают вывод о том, что внутриутробное воздействие особенностей пищевого поведения матери – частого быстрого питания не самыми полезными продуктами – может быть фактором риска развития астматических симптомов у детей младшего возраста [17]. Следует отметить, что само по себе «свистящее дыхание» у младенцев (СДМ) (в англоязычной литературе получил широкое распространение и стал общепринятым термин «wheezing» от «wheez» – «хрип, одышка»), не является патологией и часть детей «перерастает» это состояние, похожее на астму, однако у части детей оно трансформируется в БА, что позволяет рассматривать эти респираторные проявления как возможные первые астматические симптомы.

Изучается связь потребления рыбы, рыбьего жира и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) матерью во время беременности с частотой развития аллергических симптомов у детей. Большинство исследований указывает на то, что потребление рыбы и рыбьего жира во время беременности способствует профилактике аллергии у ребенка, хотя в некоторых работах отмечается, что избыточное потребление рыбы имеет обратный эффект. Так, было показано, что высокое потребление рыбы матерью во время беременности снижало риск экземы в возрасте 1 года, а также атопии и эпизодов одышки в возрасте 6 лет, эффект был особенно значим среди детей, не получавших грудное вскармливание [18]. Дополнительный прием матерью во время беременности ПНЖК снижал риск атопической экземы и сенсибилизации к аллергену яйца на первом году жизни ребенка [19], хотя в то же время было показано, что более высокий уровень длинноцепочечных ПНЖК в пуповинной крови был сопряжен с повышенным риском аллергии [20]. Авторы еще одного исследования обнаружили, что потребление морепродуктов в I триместре беременности было сопряжено с увеличением частоты «свистящего дыхания» и экземы, потребление рыбьего жира в тот же период повышало частоту БА у детей, тогда как употребление рыбы не влияло на риск развития аллергии у детей [21].

Напротив, есть данные, что потребление во время беременности рыбьего жира снижает уровень IL4 и повышает уровень TGFβ в пуповинной крови [22]. Должны ли эти эффекты быть отнесены на счет ПНЖК или витамина D – не ясно.

Тем не менее, несмотря на некоторые противоречия, употребление матерью рыбы и достаточная (но не избыточная) обеспеченность матери во время беременности ПНЖК могут являться фактором, способствующим профилактике аллергии у ребенка.

В интервенционном исследовании [23] было показано, что в тех случаях, когда мать употребляла в пищу во время беременности больше красной рыбы, мононуклеары пуповинной крови демонстрировали более низкий интерлейкиновый ответ на антигенную стимуляцию. Это касалось интерлейкинов, участвующих как в Th2- (IL4, IL5 и IL19), так и в Th1-иммунном ответе (TNF α и IL2). Однако в этом исследовании не было выявлено связи употребления красной рыбы матерью с уровнем IgE в крови детей, так же как с частотой развития экземы в возрасте 6 месяцев.

Е.А. Miles в своем анализе факторов питания матери во время беременности [24] подчеркивает, что значительная часть исследований по ПНЖК являются наблюдательными, имеется недостаточно рандомизированных плацебо-контролируемых научных работ (лишь несколько таких исследований с омега-3 ПНЖК и одно по ПНЖК с витамином D), тем не менее имеются доказательства иммуномодулирующего действия на новорожденного и сокращения риска ранней сенсibilизации к аллергенам при назначении омега-3 ПНЖК во время беременности.

Влияние обеспеченности отдельными витаминами и минеральными веществами в антенатальном периоде

Как уже отмечалось, развитие тканей ребенка, в т.ч. и компонентов иммунной системы, зависит от обеспеченности его во внутриутробном периоде как макронутриентами, так и микронутриентами. В настоящее время накапливаются данные исследований о влиянии отдельных микронутриентов в питании матери на риск развития аллергических заболеваний у ребенка.

Согласно современным представлениям о влиянии витаминов на иммунитет основная роль в регуляции иммунной функции принадлежит витаминам D и A [25]. Участие витаминов и минеральных веществ в патогенезе АБ может быть также рассмотрено с позиций «оксидативного стресса». Известно, что накопление продуктов перекисного окисления липидов («оксидативный стресс») может способствовать реализации аллергических реакций. Наиболее выраженной антиоксидантной активностью обладают витамины E, A и C, а также микроэлемент селен. Токоферолы, помимо того, влияют на функцию регуляторных иммунных клеток, при этом влияние γ -токоферола ассоциировано со снижением показателей функции легких и усилением воспаления, тогда как действие α -токоферола – с лучшими показателями функции легких и снижением показателей воспаления [26].

Витамин D: участие в патогенезе АБ и значение обеспеченности витамином D в антенатальном периоде

Активное изучение функции витамина D на протяжении последних 20 лет показало, что помимо хорошо известной ключевой роли витамина D в минеральном обмене, его активные метаболиты оказывают важное влияние на все виды обмена веществ. Многие его эффекты опосредованы через эндокринную систему, в связи с чем витамин D рассматривается в настоящее время как вещество с выраженным гормоноподобным эффектом [27, 28]. Помимо этого, рецепторы витамина D (VDR), как мембранные, так и нуклеарные, обнаружены почти во всех типах клеток иммунной системы – нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах (CD4 и CD8) и В-лимфоцитах, а также эпителиальных клетках [25, 28, 29]. Высокая концентрация рецепторов витамина D отмечается в популяциях Т-лимфоцитов и макрофагов, а самая высокая – в незрелых иммунных клетках тимуса и зрелых CD-8 Т-лимфоцитах. Витамин D стимулирует выработку трансформирующего фактора роста TGF β и IL4, что, в свою очередь, подавляет воспалительную активность Т-клеток [28].

Помимо эффектов витамина D на Th1- и Th2-ответ, витамин D способствует индукции регуляторных Т-клеток [30]. Так, показано, что витамин D подавляет аллергическую сенсibilизацию путем стимуляции FOXP3+ регуляторных Т-клеток [31].

Влияние обеспеченности витамином D на регуляторные Т-клетки и рецепторы IgE (CD23 и CD21) на В-клетках было изучено в Индии в клиническом исследовании Vijayendra Chary. Популяцию регуляторных Т-клеток (Treg-клетки) и экспрессию CD23/CD21 на В-клетках определяли в крови матери в III триместре беременности, а также в пуповинной крови. В плацентарной ткани изучались рецепторы витамина D (VDR), ретиноевой кислоты (RXR), а также содержание витамин D-связывающего белка (VDBP) и витамин D-регуляторных ферментов. Важно отметить, что из 153 индийских беременных женщин обеспеченность витамином D была достаточной лишь у 18 (≥ 30 нг/мл), 55 были недостаточно обеспечены (20–29 нг/мл) и у 80 – отмечался дефицит витамина D (≤ 19 нг/мл).

Содержание Treg-клеток было ниже в крови женщин ($p < 0,05$) с 25-(OH)D $_3$ с дефицитом ($0,2 \pm 0,01$) по сравнению с женщинами с недостаточной ($0,34 \pm 0,01$) и достаточной обеспеченностью ($0,45 \pm 0,02$). Такие же закономерности отмечались при исследовании пуповинной крови – содержание Treg-клеток также было ниже ($p < 0,05$) в 25-(OH)D $_3$ в группе дефицита ($0,63 \pm 0,03$) у беременных женщин по сравнению с недостаточно ($1,05 \pm 0,04$) и достаточно ($1,75 \pm 0,02$) обеспеченными. Среднее значение В-клеток с CD23 и CD21 в материнской

крови было выше ($p < 0,05$) в группе с 25-(ОН)D₃ дефицитом ($0,35 \pm 0,02$; $1,65 \pm 0,04$) по сравнению с недостаточно ($0,22 \pm 0,02$; $0,55 \pm 0,05$) и достаточно ($0,15 \pm 0,02$; $0,21 \pm 0,01$) обеспеченными. При оценке В-клеток с CD23 и CD21 в пуповинной крови количество их также было выше ($p < 0,05$) в 25-(ОН)D₃ дефицитной группе ($0,41 \pm 0,02$; $1,2 \pm 0,03$) по сравнению с недостаточно ($0,32 \pm 0,01$; $0,6 \pm 0,05$) и достаточно ($0,2 \pm 0,01$; $0,4 \pm 0,02$) обеспеченными. Уровень регулирующих цитокинов TGF β и IL10 был ниже ($p < 0,05$) в 25-(ОН)D₃ в группе с недостаточной обеспеченностью и дефицитом. В тканях плаценты женщин с 25-(ОН)D₃-дефицитом отмечалось подавление фактора транскрипции Т-регуляторных клеток FOXP3, рецепторов витамина D и рецептора ретиноевой кислоты (RXR). В противоположность этому, CD23, CD21 и VDBP были повышены у женщин с дефицитом и недостаточностью витамина D. Витамин D-регулирующие ферменты (CYP24A1, CYP2R1 и CYP27B1) также были снижены в плаценте у женщин с дефицитом 25-(ОН)D₃.

Таким образом, в данном исследовании было показано, что дефицит и недостаточная обеспеченность беременной витамином D влияет на Т- и В-клетки, а также на рецепторы к IgE, что может объяснять патогенетические механизмы развития аллергических заболеваний у ребенка в дальнейшем [32].

Показано, что витамин D оказывает выраженное влияние на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность тучных клеток, тем самым непосредственно участвуя в аллергических реакциях [33, 34]. Соответственно, 1,25-(ОН)2D₃ с современных позиций рассматривается как иммуномодулятор широкого действия, ориентированный на различные клетки иммунной системы [29].

Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника, влияющие на развитие у ребенка пищевой аллергии (ПА), могут реализовываться с участием бактерий кишечной микробиоты (КМБ). Так, активация моноцитов и эпителиальных клеток кишечника бактериальными продуктами (такими, как липополисахариды грамотрицательных бактерий) и цитокинами (трансформирующий фактор роста – TGF β) и интерферон γ – IFN γ) приводит к синтезу 1,25-(ОН)2D с его влиянием на формирование иммунной толерантности за счет активации регуляторных Т-клеток Treg. И, напротив, предполагается, что модуляция КМБ посредством использования пробиотиков может изменять реакцию иммунных клеток на стимулирующие влияния витамина D за счет повышения экспрессии его рецепторов (VDR) и снижать таким образом воспалительные реакции тканей [35].

Влияние витамина D на развитие легких и их функцию было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* [36, 37] и клинических исследованиях [38, 39]. Показано, что потребление

матерью витаминов D и E во время беременности влияет на функциональные особенности клеток эпителия дыхательных путей [38] и имеет обратную связь с частотой подтвержденной (doctor-diagnosed) БА к возрасту 10 лет [39].

Младенцы с более высоким уровнем 25-(ОН)D₃ при рождении (≥ 75 нмоль/л в пуповинной крови) по сравнению с менее обеспеченными детьми (< 50 нмоль/л) имели более низкий IL5 и IL13 ответ на аллерген домашней пыли в возрасте 6 месяцев ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Также в группе более обеспеченных витамином D детей отмечался более низкий IL5 ответ на аллерген белка куриного яйца и более низкий риск развития экземы к 6 мес. При определении уровня 25-(ОН)D₃ в 6 мес более высокий уровень был сопряжен с более полноценным ответом на TLR лиганды [40]. Таким образом, было показано, что лучший 25-(ОН)D₃ статус во время беременности или в раннем детстве может уменьшить риск развития аллергических заболеваний у детей раннего возраста путем ингибирования цитокиновых профилей, связанных с аллергией [40].

В когортном исследовании 164 пар мать/ребенок низкие показатели обеспеченности матери 25-(ОН)D (< 30 нг/мл) были связаны не только с увеличением частоты аллергической сенсибилизации у младенцев, но и с повышенным риском экземы и астмы в раннем детстве [41].

В то же время в когортном исследовании LINA были получены результаты, противоречащие всем другим исследованиям – более высокие уровни 25-(ОН)D₃ во время беременности (определенные на сроке 34-й недели) и в пуповинной крови коррелировали с более высоким риском ПА, пищевой сенсибилизации, а также более низким уровнем Treg на втором году жизни [42].

Обобщенные данные литературы о механизмах влияния обеспеченности основными витаминами, влияющими на иммунный ответ – витаминами A и D на развитие АБ у ребенка представлены на рисунке.



Роль инсоляции: сезон рождения и риск аллергии

Помимо потребления витамина D матерью важную роль играет эндогенный синтез этого витамина. Исследования по изучению воздействия инсоляции в периоде беременности показали ее значение как фактора, имеющего профилактическое влияние в отношении аллергических заболеваний у ребенка [43–45].

В результате многоцентрового исследования с участием 1197 пациентов с ПА, установленной на первом году жизни, авторами было показано, что среди этой категории пациентов чаще, чем в популяции и в группе сравнения встречаются дети, родившиеся в осенне-зимний период [46]. В другом исследовании интенсивность ультрафиолетового излучения в месяц рождения обратно пропорциональна риску развития ПА у младенца [44].

В исследовании Т. Matsui [47] были проанализированы данные по уровню общего и специфических IgE в крови 732 детей первого полугодия жизни. В результате было показано, что частота выявления повышенных уровней как общего, так и специфических IgE, значительно выше в группе детей, рожденных в осенне-зимний период, по сравнению с детьми, рожденными в весенне-летний период. Среди исследованных климатических факторов наиболее значимую роль играл показатель среднего уровня инсоляции в течение 3 месяцев после рождения: была выявлена сильная отрицательная корреляция с количеством сенсibilизированных пациентов (яичный белок: $r=-0,976$, коровье молоко: $r=-0,969$, пшеница: $r=-0,975$) [47].

Проведенные в нашей стране исследования обеспеченности витамином D (по уровню 25(OH)D) детей раннего возраста показали высокий процент детей с обеспеченностью на уровне дефицита (62,05%) [48]. Однако следует отметить, что низкая обеспеченность этим витамином детей, в т.ч. и новорожденных, отмечалась и в южных регионах России [48, 49]. Эти результаты говорят о том, что, по крайней мере, в нашей стране фактор инсоляции имеет меньшее значение по сравнению с эффектом саплементации этим витамином, в т.ч. в антенатальном периоде.

Влияние других факторов

Обеспеченность витамином D в антенатальном периоде и в первые месяцы после рождения, которая зависит от потребления витамина D матерью с пищей и добавками, а также инсоляции, играет роль в частоте развития различных аллергических заболеваний у детей. В то же время значимость этих факторов для ребенка зависит от генетических, эпигенетических особенностей ребенка и окружающей среды, что, собственно, и не позволяет получить однозначные результаты исследований.

Немаловажную роль имеют, безусловно, и генетические особенности метаболизма витамина D и иммунного ответа, влияние которых только изучается.

Эффекты витамина D находятся под контролем множества полиморфных генов, которые кодируют ключевые ферменты, регулирующие синтез и дальнейшее преобразование витамина D (CYP27A1, GC, CYP27B1 и CYP24A1), и генов, которые кодируют медиаторы передачи сигналов витамина D (VDR, RXR, PPAR, NCOA и SMAD) [50]. Эти гены имеют ключевое значение в регулировании доступности витамина D и осуществлении его биологической функции. С другой стороны, имеют также значение генетические особенности иммунного ответа. Так, в когортном исследовании у взрослых ($n=4921$) было показано, что ассоциация между дефицитом витамина D и риском развития аллергии зависит от полиморфизма генов, определяющих иммунный ответ, в частности – генов, ответственных за синтез IL4. Дефицит витамина D был связан с повышенным уровнем общего IgE только у носителей аллеля 'C', который присутствует у 86% белых европейцев, в то время как он же обнаруживается только у 26% китайцев и менее чем у 20% некоторых африканских популяций [51]. Очевидно, что подобные взаимосвязи во многом могут объяснять имеющиеся в настоящее время противоречащие друг другу результаты научных работ.

В исследовании в Австралии изучалась роль недостаточной обеспеченности витамином D в развитии пищевой сенсibilизации и ПА у ребенка. Было обследовано 5276 детей в возрасте 1 года и было показано, что дети с недостаточной обеспеченностью этим витамином (≤ 50 нмоль/л) чаще имели сенсibilизацию и аллергию к арахису и чаще имели полисенсibilизацию, чем дети с нормальным уровнем обеспеченности. Однако это относилось только к детям, имеющим родителей австралийского происхождения. Как уже отмечалось, влияние различных генетических, эпигенетических и средовых факторов может вносить существенные поправки в результаты исследований [52]. Тем не менее, авторы убедительно показали роль обеспеченности витамином D на первом году жизни в профилактике ПА у детей раннего возраста.

В исследовании G. Wegienka [53] был определен уровень 25-гидроксивитамина D (25-[OH] D) в крови беременных женщин, пуповинной крови и в крови детей в возрасте 2 лет. Концентрация 25-(OH)D в пуповинной крови имела обратно пропорциональную связь с наличием минимум одного (и более) положительного кожного прик-теста и сенсibilизацией к аэроаллергенам. Обе ассоциации были статистически значимыми у белокожих детей в отличие от чернокожих. Пренатальная концентрация 25-(OH)D имела обратную корреляцию с экземой. И эта ассоциация была более выражена у детей белой расы в сравнении с чернокожими, однако не имела статистически значимой разницы.

В когортном исследовании J.J. Koplin и соавт. [54] (с числом обследованных детей – 5276) изучалась связь между заболеваемостью ПА в возрасте 1 и 2 лет и уровнем не только вита-

мина D в крови, но и витамин D-связывающего (транспортного) белка (vitamin D-binding protein (DBP)), а также полиморфизма гена, определяющего его синтез. В результате исследования было показано, что низкий уровень 25-(OH)D₃ (≤ 50 нмоль/л) в возрасте 1 года был связан с ПА в основном у детей с определенным генотипом (GG) (отношение шансов [OR] 6; 95% CI 0,9–38,9), и эта связь не была настолько выражена у детей с генотипами GT/TT (OR 0,7; 95% CI 0,2–2; $p=0,014$ взаимодействия). Эффективность обогащения рациона матери во время беременности дополнительным приемом витамина D в плане профилактики ПА у ребенка также зависела от генотипа и была более существенна у детей с генотипом GT/TT (OR 0,1; 95% CI 0,03–0,41). В результате авторы делают вывод о том, что выраженность влияния обеспеченности витамином D в отношении развития ПА у детей во многом зависит от полиморфизма гена, определяющего синтез витамин D-связывающего белка.

Также требует еще изучения влияние КМБ на метаболизм и синтез различных витаминов, при этом на сегодня очевидно, что роль микроорганизмов может быть весьма значимой и уровень обеспеченности матери витаминами может во многом определяться сочетанием таких факторов, как потребление их с пищей и микробный метаболизм [55].

Тем не менее, подводя итог анализу исследований, посвященных роли достаточной обеспеченности матери витамином D во время беременности в отношении риска развития аллергии у ребенка, следует отметить довольно обширную доказательную базу этой связи, хотя требуются исследования для уточнения роли других факторов и определения наиболее «чувствительной» к дефициту витамина D категории детей.

Фолаты, играющие роль донаторов метильных групп, являются важнейшим микронутриентом в периоде раннего развития и рекомендуются беременным женщинам для предотвращения дефектов нервной трубки у ребенка, однако их влияние на развитие аллергической патологии в настоящее время изучается. Результаты ряда исследований говорят о том, что при повышенном уровне фолиевой кислоты в крови матери увеличивается риск развития аллергических заболеваний у ребенка [56], и лишь некоторые работы говорят об обратном.

Так, в исследовании E.C. Matsui и W. Matsui показано, что более высокий уровень фолатов в крови матери ассоциирован с более низким уровнем IgE у ребенка, а также с уменьшением риска атопии и свистящего дыхания («wheeze») у детей [57]. В другом исследовании авторы не обнаружили связи между уровнем фолатов во время беременности и частотой аллергических заболеваний у детей в возрасте старше 1 года [58]. Показано, что, если более активная саплементация во время беременности фолиевой кислотой повышает риск детской экземы, все же нет линейной корреляции между уровнем фолатов в пуповинной крови и частотой сенсibilизации в возрасте 1 года [59].

Интересно, что варианты генов, определяющих ключевые ферменты метаболизма фолатов, не влияют на реализацию их эффектов в отношении риска развития атопии [60, 61].

В обзоре L. Yang и соавт., в котором результаты исследования случай–контроль с участием 14 438 пациентов были проанализированы совместно с мета-анализом, авторами также не было выявлено статистически значимой связи между приемом матерью фолиевой кислоты и риском развития БА. Тем не менее, количественный анализ дозы добавок показал, что риск младенческой астмы значительно возрастал для детей, чьи матери получали высокие дозы фолиевой кислоты ($>72 000$ мкг в день; OR=3,16, 95% CI=1,15–8,71). В то же время риск детской астмы значительно снижался для детей, чьи матери получали препарат, содержащие низкие дозы фолатов ($<36 000$ мкг в день; OR=0,36, 95% CI=0,17–0,77) [62].

Не исключено, что увеличение риска аллергии у ребенка после саплементации фолиевой кислотой матери имеет транзитный характер, это влияние нивелируется с годами и никак не может снизить важность приема фолиевой кислоты во время беременности с целью предотвращения аномалий нервной трубки, включая spina bifida [14].

Мета-анализ, проведенный в 2013 г. [63], не подтвердил связи между пренатальной дотацией фолиевой кислоты и повышенным риском БА у детей, однако следует отметить, что авторы, изучившие 1154 публикации на эту тему, включили в окончательный анализ только 5 исследований (3 когортных и 2 контролируемых).

Селен. По данным G. Devereux, уровень селена в крови матери во время беременности прямо коррелирует с частотой «свистящего дыхания» («wheezing») у детей в возрасте до 2 лет, однако эта связь исчезает к возрасту 5 лет [64]. Показано, что влияние селена на развитие АБ зависит от генотипа (аллели SNP гена, определяющего синтез глутатионпероксидазы 4 – ключевого фермента, осуществляющего биологическую функцию селена) – было выявлено, что более высокая обеспеченность селеном матери во время беременности снижает риск БА и «свистящего дыхания» («wheezing») у ребенка к 7 годам в группе детей, гомозиготных по минорной аллели SNP [65].

Витамин К. По результатам датского когортного исследования (44 594 пары мать–ребенок) общее потребление матерью во время беременности витамина К имеет положительную связь с риском развития БА у ребенка к возрасту 7 лет, а потребление матерью витаминов А и Е имеет слабую отрицательную связь с частотой АР [66].

Антиоксиданты. Изучение связи потребления матерью антиоксидантов во время беременности показало, что более высокое содержание в диете матери витамина С снижает риск аллергических заболеваний и эпизодов «свистящего дыхания» («wheezing») у ребенка, а высокое потребление меди с продуктами питания помимо этого снижает риск развития экземы [67].

В проспективном исследовании S. Martindale et al. [68] (n=1924) изучалось влияние приема витаминов-антиоксидантов в период беременности на формирование у детей до 2 лет атопической экземы и «свистящего» дыхания. Авторы пришли к следующим выводам:

- употребление во время беременности витамина Е имело отрицательную корреляцию с наличием «свистящего дыхания» у детей 2-го года жизни;
- у детей, матери которых имели признаки атопических заболеваний, реже имелись проявления атопической экземы, если во время беременности мать получала витамин Е;
- употребление витамина С во время беременности снижало риск формирования атопической экземы на 1-м году.

Роль дотации витамина С как одного из важ-

нейших антиоксидантов в уменьшении негативного влияния окружающей среды на примере курения матери убедительно показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием курящих беременных женщин [69]. Дополнительный прием витамина С позволил достоверно улучшить функциональные показатели легких у их младенцев в периоде новорожденности и снизить частоту свистящего дыхания в возрасте 1 года по сравнению с группой плацебо. Интересно, что влияние курения матери на функции легких новорожденных было связано с материнским генотипом для α -5-никотинового рецептора (rs16969968) ($p < 0,001$).

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014; doi: 10.1371/journal.pmed.1001748.
2. Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, Tongue N, Zhang H, Matthews S, et al. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40: 1776–1784.
3. Ballardini N, Bergström A, Wahlgren C-F, van Hage M, Hallner E, Kull I, Melén E, Antó JM, Bousquet J, Wickman M. IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth to adolescence. *Allergy.* 2016; 71 (3): 342–349. DOI: 10.1111/all.12798
4. Larsen W. Development of the head and neck. In: Larsen, ed. *Human Embryology*. New York: Churchill-Livingstone, 2001: 351–371.
5. Visscher M, Narendran V. The ontogeny of skin. *Adv. Wound Care.* 2014; 3: 291–303.
6. Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER. Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *Anat. Rec.* 1996; 244: 207–213.
7. Noisa P, Raivio T. Neural crest cells: from developmental biology to clinical interventions. *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* 2014; 102: 263–274.
8. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahela T, Lodrup Carlsen K, van Hage M, Akdis C, Bachert C, Akdis M, Auffray C, Annesi-Maesano I, Bindslev-Jensen C, Cambon-Thomsen A, Carlsen KH, Chatzi L, Forastiere F, Garcia-Aymerich J, Gehrig U, Guerra S, Heinrich J, Koppelman GH, Kowalski ML, Lambrecht B, Lupinek C, Maier D, Mele n E, Momas I, Palkonen S, Pinart M, Postma D, Siroux V, Smit HA, Sunyer J, Wright J, Zuberbier T, Arshad SH, Nadif R, Thijs C, Andersson N, Asaranoj A, Ballardini N, Ballereau S, Bedbrook A, Benet M, Bergstrom A, Brunekreef B, Burte E, Calderon M, De Carlo G, Demoly P, Eller E, Fantini MP, Hammad H, Hohman C, Just J, Kerkhof M, Kogevinas M, Kull I, Lau S, Lemonnier N, Mommers M, Nawijn M, Neubauer A, Oddie S, Pellet J, Pin I, Porta D, Saes D, Skrindo I, Tischer CG, Torrent M, von Hertzen L. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015; 70: 1062–1078.
9. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А. Грудное вскармливание: обеспеченность и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку. *Вопросы практической педиатрии.* 2007; 2 (6): 24–31.
10. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Коростелева М.М., Аleshina И.В., Фандеева Т.А. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин. *Вопросы питания.* 2015; 84 (3): 48–54.
11. Вржесинская О.А., Ильясова Н.А., Исаева В.А., Таранова А.Г., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А. и др. Сезонные различия в обеспеченности витаминами беременных женщин (г. Мценск). *Вопросы питания.* 1999; 68 (5/6): 19–22.
12. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных. *Гинекология.* 2002; 4 (1): 7–12.
13. Чумбадзе Т.П. Влияние рациона питания кормящих женщин на микроэлементный состав грудного молока и метаболизм микроэлементов у недоношенных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009: 26 с.
14. Gabrielle A. Lockett, Johanna Huoman and John W. Holloway. Does allergy begin in utero? *Pediatric Allergy and Immunology.* 2015; 26 (5): 394–402. DOI: 10.1111/pai.12408
15. Lopuhaä CE, Roseboom TJ, Osmond C, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax.* 2000; 55: 555–561.
16. Pike KC, Davis SA, Collins SA, et al. Prenatal development is linked to bronchial reactivity: epidemiological and animal model evidence. *Sci. Rep.* 2014; 4: 4705.
17. Von Ehrenstein OS, Aralis H, Flores MES, Ritz B. Fast food consumption in pregnancy and subsequent asthma symptoms in young children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26: 571–577.
18. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 37: 518–525.
19. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 344: e184.
20. Barman M, Johansson S, Hesselmar B, Wold AE, Sandberg A-S, Sandin A. High levels of both n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in cord serum phospholipids predict allergy development. *PLoS One.* 2013; 8: e67920.
21. Leermakers ETM, Sonnenschein-van der Voort AMM, Heppe DHM, et al. Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation R Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67: 353–359.
22. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF- β levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 464–470.e6.
23. Noakes PS, Vlachava M, Kremmyda L-S, et al. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95: 395–404.
24. Miles EA, Calder PC. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (1): 63–74. doi: 10.1111/cea.12453
25. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (9): 685–698.
26. Cook-Mills JM, Avila PC. Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis. *Int. Immunopharmacol.* 2014; 23 (1): 364–372.
27. Спиричев В.В. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия.* 2011; 90: 113–119.
28. Deluca HF, Cantorina MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001; 15 (14): 2579–2585.
29. Baekke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 482–496.
30. Gregori S, Giarratana N, Smioldo S, Uskokovic M,

Adorini L. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002; 51: 1367–1374.

31. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, et al. The role of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and cytokines in the promotion of distinct Foxp3⁺ and IL10 + CD4 + T cells. *Eur. J. Immunol.* 2012; 42: 2697–2708.

32. Vijayendra Chary A, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva Murali M, Jayaprakash D, Dinesh Kumar B. Reprint of «Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function». *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015; 148: 194–201.

33. Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimbaldston MA. Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43 (1): 41–46.

34. Baroni E, Biffi M, Benigni F, Monno A, Carlucci D, Carmeliet G, et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (1): 250–262.

35. Lucas Robyn M, Gorman Sh, Geldenhuys S, Hart Prue H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Reports*. 2014; 6: 118.

36. Phokela SS, Peleg S, Moya FR, Alcorn JL. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 289: L617–626.

37. Song Y, Qi H, Wu C. Effect of 1,25-(OH)₂D₃ (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology*. 2007; 12: 486–494.

38. Miller DR, Turner SW, Spiteri-Cornish D, et al. Maternal vitamin D and E intakes during early pregnancy are associated with airway epithelial cell responses in neonates. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45: 920–927.

39. Allan KM, Prabhu N, Craig LCA, et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *Eur. Respir. J.* 2014; 45: 1027–1036.

40. Jones AP, D'Vaz N, Meldrum S, Palmer DJ, Zhang G, Prescott SL. 25-hydroxyvitamin D₃ status is associated with developing adaptive and innate immune responses in the first 6 months of life. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45 (1): 220–231. doi: 10.1111/cea.12449

41. Chih-Yung Chiu, Shih-Yin Huang, Yu-Chieh Peng, Ming-Han Tsai, Man-Chin Hua, Tsung-Chieh Yao, Kuo-Wei Yeh and Jing-Long Huang. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015; 26 (4): 337–343. DOI: 10.1111/pai.12384

42. Karen A. Robbins and Robert A. Wood. Maternal and Newborn Vitamin D Status and Its Impact on Food Allergy Development in the German LINA Cohort Study. *Pediatrics* 2013; 132: S8. DOI: 10.1542/peds.2013-2294J

43. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Mullins RJ, Camargo CA Jr. Season of birth and food allergy in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 307–313.

44. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, Solley G, Camargo CA Jr. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22: 583–589.

45. Keet CA, Matsui EC, Savage JH, et al. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy*. 2012; 67: 775–782.

46. Tanaka K, Matsui T, Sato A, Sasaki K, Nakata J, Nakagawa T, Sugiura S, Kando N, Nishiyama T, Kojima S, Ito K. The relationship between the season of birth and early-onset food allergies in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26: 607–613.

47. Matsui T, Tanaka K, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Sugiura S, Kando N, Ito K. Sun exposure inversely related to food sensitization during infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26: 628–633.

48. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Маляевская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьяникова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 30–34.

49. Долбня С.В. Региональные аспекты обеспеченности витамином D детей от 0 до 3 лет, проживающих на юге России, в период минимальной инсоляции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2016: 24 с.

50. Morales E, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Vitamin D Metabolism Genes in Asthma and Atopy. *Mini Rev. Med. Chem.* 2015; 15 (11): 913–926.

51. Vimalaewaran KS, Cavadino A, Hyppönen E. Evidence

for a genetic interaction in allergy-related responsiveness to vitamin D deficiency. *Allergy*. 2012; 67 (8): 1033–1040. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02856.x

52. Allen KJ, Koplun JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, Martin P, Matheson M, Lowe A, Robinson M, Tey D, Osborne NJ, Dang T, Tina Tan HT, Thiele L, Anderson D, Czech H, Sanjeevan J, Zurzolo G, Dwyer T, Tang ML, Hill D, Dharmage SC. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (4): 1109–1116, 1116.e1–6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.

53. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, Kim H, Ownby DR, Johnson CC. Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (5): 1309–1314.

54. Koplun JJ, Suaini NH, Vuillermin P, Ellis JA, Panjari M, Ponsonby AL, Peters RL, Matheson MC, Martino D, Dang T, Osborne NJ, Martin P, Lowe A, Gurrin LC, Tang ML, Wake M, Dwyer T, Hopper J, Dharmage SC, Allen KJ. Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D₃) and food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (2): 500–506.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.051. Epub. 2015 Aug 7.

55. Sharma S, Litonjua A. Asthma, allergy, and responses to methyl donor supplements and nutrients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 1246–1254.

56. Häberg SE, London SJ, Nafstad P, et al. Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age 3 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 262–4.e1.

57. Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 1253–9.e2.

58. Bekkers MBM, Elstgeest LEM, Scholtens S, et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy, and childhood respiratory health and atopy. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 1468–1474.

59. Dunstan JA, West C, McCarthy S, et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy*. 2012; 67: 50–57.

60. Granell R, Heron J, Lewis S, Smith GD, Sterne JAC, Henderson J. The association between mother and child MTHFR C677T polymorphisms, dietary folate intake and childhood atopy in a population-based, longitudinal birth cohort. *Clin. Exp. Allergy*. 2008; 38: 320–328.

61. Husemoen LLN, Toft U, Fenger M, Jørgensen T, Johansen N, Linneberg A. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35: 954–961.

62. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C, Yao Y, Wang J, Wang Z. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 75: 88–93. doi: 10.1016/j.fct.2014.11.006. Epub. 2014 Nov 13.

63. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, Mulinare J, Dowling NF, Berry RJ. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (5): 1272–1281. doi: 10.3945/ajcn.113.065623.

64. Devereux G, McNeill G, Newman G, et al. Early childhood wheezing symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers and neonates. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37: 1000–1008.

65. Shaheen SO, Rutterford CM, Lewis SJ, et al. Maternal selenium status in pregnancy, offspring glutathione peroxidase 4 genotype, and childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 135: 1083–85.e3.

66. Maslova E, Hansen S, Strom M, Halldorsson TI, Olsen SF. Maternal intake of vitamins A, E and K in pregnancy and child allergic disease: a longitudinal study from the Danish National Birth Cohort. *Br. J. Nutr.* 2014; 111: 1096–1108.

67. West C, Dunstan J, McCarthy S, et al. Associations between maternal antioxidant intakes in pregnancy and infant allergic outcomes. *Nutrients*. 2012; 4: 1747–1758.

68. Martindale S, McNeill G, Dezeux G, Campbell D, Russel G, Seaton A. Antioxidant Intake in Pregnancy in Relation to Wheeze and Eczema in the First Two Years of Life. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005; 171: 121–128.

69. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spital P, Buntun C, Leiva M, Gonzales D, Hollister-Smith J, Durand M, Frei B, Buist AS, Peters D, Morris CD, Spindel ER. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (20): 2074–2082. doi: 10.1001/jama.2014.5217.