Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики

Корниенко Е.А., <https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>, elenkornienk@yandex.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

К настоящему времени существует множество исследований, посвященных изучению кишечной микробиоты, в которых доказана ведущая роль микроорганизмов в формировании иммунного ответа организма хозяина. Кишечная микробиота способствует переключению преимущественной дифференцировки Th-лимфоцитов с Th2-типа, свойственного новорожденным, на образование Tr-клеток (регуляторных) с соответствующим усилением образования TGF- β и IL-10, т. е. под влиянием кишечной микробиоты формируется иммунологическая толерантность. Этот процесс происходит в первые месяцы жизни ребенка и оказывает долгосрочное воздействие, закладывая особенности иммунного ответа организма на внешние инфекционные и пищевые антигены, что определяет предрасположенность к развитию пищевой аллергии в будущем.

В статье приведены факторы, влияющие на колонизацию кишечника ребенка. Кишечная микробиота матери, ее здоровье, способ родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение), тип вскармливания (грудное или искусственное кормление) – все эти факторы оказывают воздействие на процесс колонизации кишечника и становление иммунного ответа. Кроме этого, важнейшую роль в формировании иммунологической толерантности играют лактобациллы и бифидобактерии. Пробиотики способны модулировать иммунный ответ подобно кишечной микробиоте. Оптимально применение лактобацилл и бифидобактерий младенческих штаммов. Клинические исследования доказали эффективность перинатального и раннего назначения пробиотиков для профилактики пищевой аллергии. Сбалансированное сочетание *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* представляет собой симбиоз бактерий, усиливающих эффективность друг друга, что способствует оптимальному становлению кишечного микробиоценоза с рождения и является профилактикой как инфекционных заболеваний, так и пищевой аллергии. Оптимальным выбором представляется комбинированный пробиотик, в составе которого содержатся и *Lactobacillus rhamnosus*, и *Bifidobacterium longum*.

Ключевые слова: пищевая аллергия, кишечная микробиота, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*

Для цитирования: Корниенко Е.А. Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики. *Медицинский совет.* 2022;16(1):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-178-183>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Food allergies, intestinal microbiota and probiotics

Elena A. Kornienko, <https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>, elenkornienk@yandex.ru

Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

There are many studies devoted to the study of the intestinal microbiota. They prove the leading role of microorganisms in the formation of the immune response of the host. Intestinal microbiota contributes to the switch of preferential differentiation of Th-lymphocytes from Th2-type, typical for newborns, to the formation of Tr-cells (regulatory) with a corresponding increase in the formation of TGF- β and IL-10. Consequently, immunological tolerance is formed under the influence of the intestinal microbiota. This process occurs in the first months of life and has a long-term effect, setting the features of the body's immune response to external infectious and food antigens, which determines the predisposition to the development of food allergies later in life. This article describes the factors that influence the colonization of the baby's gut. Maternal gut microbiota, maternal health, mode of delivery (natural childbirth or cesarean section), type of feeding (breastfeeding or formula feeding) – all these factors affect the colonization of the gut and the formation of an immune response. In addition, lactobacilli and bifidobacteria play a critical role in the formation of immunological tolerance. Probiotics can modulate the immune response similar to the intestinal microbiota. Lactobacillus and bifidobacterium infant strains are optimal. Clinical studies have proven the effectiveness of perinatal and early administration of probiotics for the prevention of food allergies. A balanced combination of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium longum* is a symbiosis of bacteria that enhances the effectiveness of each other, which promotes the optimal establishment of the intestinal microbiocenosis from birth and is the prevention of both infectious diseases and food allergies. A combination probiotic containing both *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium longum* seems to be the optimal choice.

Keywords: Food allergies, gut microbiota, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*

For citation: Kornienko E.A. Food allergies, intestinal microbiota and probiotics. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-178-183>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) относится к ведущим проблемам современной педиатрии, поскольку по данным опроса родителей это заболевание встречается по меньшей мере у 12% детей [1]. Аллергия может развиваться в ответ на сенсибилизацию к любому пищевому белку, но наиболее часто чувствительность появляется к белкам коровьего молока (БКМ), яиц, злаков (пшеница, рис, овес), орехов, рыбы и курицы. ПА может клинически проявляться поражением кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и даже респираторными симптомами. Иммунологические механизмы, лежащие в основе ПА, могут быть связаны с гиперпродукцией специфических IgE или могут быть опосредованы клеточными механизмами (не IgE).

Созревание иммунной системы и в итоге ее ответ на внешние и внутренние антигены закладываются на раннем этапе постнатального, а возможно и антенатального, развития и тесно связаны с процессом становления кишечной микробиоты (КМ). В последние годы множество исследований, посвященных ее изучению, доказали ведущую роль КМ в формировании иммунного ответа организма хозяина [2]. В экспериментах на животных-гнотобионтах было продемонстрировано, что в отсутствие КМ все составляющие местной иммунной системы кишечника остаются незрелыми. После инокуляции безмикробным животным обычной кишечной флоры происходит процесс как морфологического, так и иммунологического формирования ЖКТ. Именно КМ способствует переключению преимущественной дифференцировки Th-лимфоцитов с Th2-типа, свойственного новорожденным, на образование Tr-клеток (регуляторных) с соответствующим усилением образования TGF- β и IL-10, т. е. под влиянием КМ формируется иммунологическая толерантность. Этот процесс происходит в первые месяцы жизни ребенка и оказывает долгосрочное воздействие, закладывая особенности иммунного ответа организма на внешние инфекционные и пищевые антигены, тем самым определяя предрасположенность к развитию пищевой аллергии в будущем.

ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПРОЦЕСС КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА

Микробиота кишечника и родовых путей матери, в т. ч. состояние здоровья матери и прием/отсутствие приема антибиотиков, является первым важнейшим фактором, влияющим на развитие КМ ребенка. В связи с тем, что первичная колонизация кишечника новорожденных происходит под влиянием кишечной, вагинальной, кожной флоры матери и ее грудного молока, которое содержит штаммы бактерий, транслоцированные из кишечника матери, состав материнской КМ может оказывать влияние на формирование микробиоты ребенка.

Антибиотикотерапия приводит к изменению состава КМ и длительному персистированию антибиотико-

резистентных штаммов бактерий. Гены резистентности сохраняются в КМ на протяжении 4-х лет после проведения лечения [3]. В работах, посвященных изучению влияния антибиотикотерапии на состав и структуру КМ, было доказано, что антибиотики с сильным противонаэробным действием уже через 7 дн. приема вызывают снижение разнообразия бактериоидов, и эти нарушения сохраняются в организме более 2 лет. Так, в исследовании D.A. Relman показано, что после курса цефалоспоринов наблюдалось резкое уменьшение разнообразия КМ и снижение количества всех бактерий на 30–50% от исходного уровня [4]. Также установлено, что различные антибиотики оказывают действие на различные классы и виды бактерий: цефалоспорины подавляют рост всех лактобацилл и увеличивают рост клостридий (*Clostridium difficile*), стрептомицин значительно снижает численность всех бактерий (до 95%), а канамицин влияет на количество анаэробов (в особенности на число лактобацилл) [5]. Кроме этого, получены доказательства нарушений иммунного ответа при антибиотикотерапии. Экспериментальные исследования показали снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) после курса антибиотиков, что привело к нарушению иммунного ответа на полисахариды патогенных бактерий [6].

В работе S. Nutten et al., проведенной в 2007 г., было показано, что использование антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин) в течение 7 дн. у новорожденных детей сопровождается значительными изменениями КМ: резким снижением числа бифидобактерий и лактобацилл вплоть до полной их эрадикации, замещением здоровой микрофлоры антибиотикорезистентными штаммами, повышением активности тучных клеток и увеличением риска развития атопии [7].

Второй значимый фактор – способ родоразрешения (кесарево сечение). КМ новорожденных детей при вагинальных родах наиболее близка к вагинальной микробиоте матери, где доминируют *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Atopobium*, в то время как при кесаревом сечении КМ близка к кожной микробиоте с доминированием стафилококков. Выявлено, что при кесаревом сечении (КС) у младенцев присутствует 64–82% метициллинрезистентных штаммов (*Staphylococcus aureus*) [8]. Нарушения состава КМ у детей, рожденных КС, не нормализуются вплоть до достижения ребенком 1 года. Более того, такие дети сохраняют в течение года снижение соотношения анаэробных бактерий по отношению к факультативным, что указывает на слабое развитие доминирующей в норме анаэробной микрофлоры, не способной подавить рост факультативных бактерий. Также у детей наблюдается повышение количества энтеробактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*) и чаще присутствуют клостридии (*Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile*) [9].

КС нарушает не только характер, но и разнообразие КМ у детей. По данным исследования КМ G. Biasucci et al., проведенного среди новорожденных детей (3-дневный возраст) в результате КС, было обнаружено снижение

видового разнообразия и отсутствие бифидобактерий в образцах стула, в то время как у родившихся естественным путем детей доминировали *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium catenulatum* [10].

Известно, что снижение разнообразия КМ является значимым фактором риска развития атопии у детей. По данным E. Forno et al., снижение числа и разнообразия КМ у младенцев в возрасте 1 мес. повышало вероятность развития атопии на протяжении первого года жизни [11]. Авторы показали, что у детей с низким разнообразием КМ достоверно чаще развивались признаки атопии по сравнению с детьми, имевшими более высокий индекс разнообразия КМ.

Третий важнейший фактор – характер вскармливания (отсутствие грудного молока или ранний перевод на искусственное вскармливание). Грудное вскармливание новорожденного ребенка во многом определяет формирование КМ. У здоровых детей, получающих грудное вскармливание, доминирующим классом микробов кишечника являются бифидобактерии [12]. У детей в возрасте 1 мес. была выявлена прямая связь уровня бифидобактерий с продукцией секреторного IgA, также было отмечено снижение уровня провоспалительного цитокина IL-6 [13].

Грудное молоко содержит галактоолигосахариды, которые обладают бифидогенными свойствами и избирательно стимулируют рост именно младенческих видов бифидобактерий. К настоящему времени доказано, что грудное молоко не является стерильным, а содержит те бактерии, которые присутствуют в кишечнике матери (более 700 видов), в связи с чем даже появилось понятие «микробиома грудного молока» [14]. Также существуют научные данные о том, что снижение уровня бифидобактерий в грудном молоке влечет за собой уменьшение количества бифидобактерий в кишечнике ребенка, что увеличивает риск атопии [15].

Экспериментальные исследования на животных-гнотобионтах показали, что отсутствие КМ влечет за собой изменение экспрессии генов, которые ответственны за продукцию белков, регулирующих иммунный ответ. Отсутствие нормальной КМ у животных-гнотобионтов приводило к усилению иммунного ответа и формированию хронического воспаления в кишечнике. Колонизация этих животных нормальной микробиотой позволяла индуцировать адекватный иммунный ответ с повышением активности регуляторных факторов [16]. Следовательно, КМ обладает способностью модулировать экспрессию генов, регулирующих иммунный ответ и способствующих формированию иммунологической толерантности, в частности, продукцию Тг-клеток [17]. Благодаря этому иммунная система становится гипореактивна не только к собственной микробиоте, но и к поступающим в ЖКТ пищевым антигенам. Толерантность поддерживается способностью комменсалов подавлять воспалительный ответ, в первую очередь, благодаря подавлению NF-κB, а также за счет отсутствия у них факторов вирулентности, которые могут распознаваться TLR с последующим возбуждением воспалительного ответа [18].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Рост пищевой аллергии в индустриальных странах связывают именно с нарушением нормального процесса становления кишечной микробиоты в ранний период постнатального развития с соответствующей утратой иммунологической толерантности. Согласно доминирующей ранее «гигиенической гипотезе» недостаточное взаимодействие с внешними антигенами в раннем возрасте повышает риск аллергических заболеваний за счет преимущественно Th2-направленного сдвига адаптивного иммунного ответа. Однако в свете современных представлений именно нарушение становления КМ позволяет сохранять эту иммунную направленность, поэтому в последние годы стала популярна «гипотеза старых друзей», которая утверждает, что присутствие нормальных бактерий (прежде всего, бифидобактерий) в кишечнике крайне важно для созревания дендритных клеток, которые направляют иммунный ответ и стимулируют образование Т-регуляторных Тг-клеток с продукцией соответствующих цитокинов (TGF-β, IL-10). Этот механизм подавляет воспалительный ответ к собственным кишечным микробным антигенам, расширяя впоследствии формирование иммунологической толерантности к пищевым антигенам и аутоантигенам [19].

Важность КМ в регуляции иммунного ответа подтверждается выявленными различиями в составе кишечной микробиоты здоровых детей и детей, страдающих пищевой аллергией. B. Bjorksten et al. обнаружили более высокий уровень *Staphylococcus aureus* и более низкий уровень *Bacteroides* и *Bifidobacteria* у детей-аллергиков в возрасте 2 лет [20]. У детей с атопией в возрасте 18 мес. было увеличено количество клостридий IV и IVa кластеров, в то время как у здоровых детей того же возраста количество *Bacteroidetes* было в 3 раза выше по сравнению с детьми с атопией [21]. Кроме того, изменение состава и уменьшение видового разнообразия КМ нарушает проницаемость кишечной стенки и увеличивает проникновение микробных и пищевых антигенов. В свою очередь, избыточная антигенная нагрузка усиливает процессы воспаления в слизистой оболочке кишечника и изменяет иммунный ответ на антигены.

Проспективные исследования показали, что изменения КМ формируются раньше, чем появляются клинические симптомы аллергии. Поскольку именно бифидобактерии оказывают наиболее значительное воздействие на формирование иммунного ответа, их низкий уровень и медленное становление могут быть определяющими факторами в формировании пищевой аллергии у ребенка. У аллергиков снижено общее количество бифидобактерий и изменен их состав: увеличено количество собственной взрослой *Bifidobacterium adolescentis* [2].

Понимание иммуномодулирующей роли КМ стало основой для изучения возможного влияния пробиотиков на развитие пищевой аллергии. Это обусловлено следующими механизмами: усилением барьерных функций кишечного эпителия и снижением его проницаемости;

модификацией аллергена за счет его ферментации микрофлорой; модуляцией локального иммунного ответа.

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию и присутствие их в составе биопленки – в слое слизи, покрывающей поверхность эпителия, – обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунные ответы на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток. Некоторые микробные паттерны, в частности, микробные липополисахариды, гликопротеиды и формил-пептиды, которые покрывают мембрану, а также ДНК и РНК, могут улавливаться поверхностными эпителиальными TLR [18]. Однако микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что свойственно патогенной и условно-патогенной микробиоте, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотическая ДНК, свойственная облигатным микробам, воспринимается TLR-9 и в присутствии MyD88 не активирует воспалительный ответ, в частности, секрецию IL-8 [22]. Пробиотические бактерии препятствуют активации NF- κ B, блокируя деградацию его ингибитора I κ B. Также пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеинкиназы, улучшая тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением LGG при цитокин-индуцированном апоптозе [23].

Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ. Дендритные клетки кишечника отвечают за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам: они направляют дифференцировку Th0 в сторону образования Тг-клеток с соответствующей выработкой IL-10 и TGF- β . Именно этот механизм обеспечивает толерантность к пищевым антигенам и собственной кишечной микробиоте. Толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [24]. Более того, метаболиты комменсалов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку Тг-клеток, что усиливает толерогенное действие.

Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку оно зависит от состояния иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. animalis lactis*, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Тг-клеток и выработкой IL-10, т. е. способствуют формированию

иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии дендритных клеток 3-захватывающего неинтегрин (3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Тг-клеток [25]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой – образованием Th2 и синтезом IgE [26], что препятствует развитию аллергии.

Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в различных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным, и может также сопровождаться снижением желудочно-кишечных и внекишечных проявлений воспаления [27].

В исследовании М. Kalliomaki и Е. Isolauri [28] было показано достоверное снижение проявлений атопического дерматита при длительном назначении детям *L. rhamnosus* GG и *B. animalis lactis* Bb12. В группе детей, получавших пробиотики, отмечено снижение CD4-лимфоцитов в крови и нарастание TGF- β . V. Rosenfeldt et al. [29] показали эффективность комбинации *L. rhamnosus* 19070-2 и *L. reuteri* DSM 122460 при лечении атопического дерматита. Однако не во всех работах продемонстрирована эффективность пробиотиков в лечении пищевой аллергии [30]. Отмечается, что чем старше возраст пациента, тем меньший эффект оказывают пробиотики, что, вероятно, объясняется уже установившимся составом КМ. Поэтому более перспективным представляется профилактическое действие пробиотиков у детей именно в раннем возрасте.

Осознание определяющей роли КМ в формировании иммунологической толерантности послужило основанием для перинатального назначения пробиотиков в первичной профилактике аллергии. В работе М. Kalliomaki et al. показано, как прием LGG беременными женщинами с проявлениями атопии в анамнезе за 2–4 нед. до родов и в течение 6 мес. на фоне кормления ребенка позволил снизить частоту развития пищевой аллергии у детей в 2 раза по сравнению с контрольной группой [31]. После этого целый ряд работ был посвящен изучению эффективности перинатальной профилактики пищевой аллергии с помощью пробиотиков.

Метаанализ исследований профилактического назначения пробиотиков, проведенных с 2001 по 2009 гг., показал, что прием лактобацилл беременными женщинами может быть полезен для профилактики атопического дерматита у детей в возрасте от 2 до 7 лет [32], но эффект различных штаммов существенно отличается [33]. Учитывая главенствующую роль бифидобактерий в формировании иммунологической толерантности, при выборе пробиотика с целью профилактики пищевой аллергии следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим также бифидобактерии младенческих штаммов. Имеется в виду, что раннее назначение пробиотиков, содержащих лактобациллы и бифидобактерии, может быть наиболее

эффективной профилактики аллергии. Это в особенности важно для детей, рожденных путем КС, и детей на искусственном вскармливании.

Согласно проведенным научным исследованиям *Lactobacillus rhamnosus* способствуют развитию следующих процессов:

- синтезу бактериоцинов – белков, подавляющих рост патогенных микроорганизмов;
- образованию КЦЖК и молочной кислоты, слабому закислению кишечного химуса, что благоприятствует становлению оптимального биоценоза, в частности, способствует росту бифидобактерий и улучшает всасывание кальция;
- снижению риска развития дисбаланса микрофлоры и антибиотик-ассоциированной диареи во время приема антибиотиков;
- модуляции иммунной защиты, повышению фагоцитарной активности и уровня иммуноглобулина А (IgA);
- достоверному снижению проявлений атопического дерматита, в т. ч. у детей грудного возраста, и частоты развития аллергических состояний;

- уменьшению частоты инфекционных заболеваний, острых респираторных заболеваний и кишечных инфекций;
- уменьшению числа эпизодов кишечной колики.

В свою очередь, *Bifidobacterium longum* способствуют формированию иммунологической толерантности, обладают противовоспалительным действием, способствуют синтезу витаминов в кишечнике и лучшему усвоению питательных веществ, подавляют рост патогенных микробов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сбалансированное сочетание *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* представляет собой симбиоз бактерий, усиливающих эффективность друг друга, что способствует оптимальному становлению кишечного микробиоценоза с рождения и является профилактикой как инфекционных заболеваний, так и пищевой аллергии.

Поступила / Received 11.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021

Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы / References

- Wang J., Sampson H.A. Food allergy. *J Clin Invest.* 2011;121(3):827–835. <https://doi.org/10.1172/JCI45434>.
- Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Leoni M.C. et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-47>.
- Jacobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE.* 2010;5(3):e9836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836>.
- Relman D.A. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev.* 2012;70(Suppl 1):S2–S9. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00489.x>.
- Willing B.P., Russell S.L., Finlay B.B. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):233–243. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2536>.
- Umenai T., Hirai H., Shime N., Nakaya T., Asahara T., Nomoto K. et al. Eradication of commensal intestinal microflora by oral antimicrobials interferes with the host response to lipopolysaccharide. *J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(6):635–641. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-0905-3>.
- Nutten S., Schumann A., Donnicola D., Mercenier A., Rami S., Garcia-Rodenas C.L. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(2):190–197. <https://doi.org/10.1128/CVI.00055-06>.
- Domingues-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Alderberth I., Lindberg E., Aberg N., Hesselmar B., Saalman R., Strannegård L.-L., Wold A.E. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle. *Pediatr Res.* 2006;59(1):96–101. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2>.
- Biasucci G., Benenati B., Morelli L., Bessi E., Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* 2008;138(9):1796S–1800S. <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1796S>.
- Forno E., Onderdonk A.B., McCracken J., Litonjua A.A., Laskey D., Delaney M.L. et al. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clin Mol Allergy.* 2008;6:11. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-6-11>.
- Klessen B., Bunke H., Tovar K., Noack J., Sawatzki G. Influence of two infant formulas and human milk on the development of the fecal flora in newborn infants. *Acta Paediatr.* 1995;84(12):1346–1356. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13567.x>.
- Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(3):203–214. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24353893/>.
- Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):544–551. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
- Grunland M.-M., Guimonde M., Laitinen K., Kociubinski G., Grönroos T., Salminen S., Isolauri E. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the *Bifidobacterium* microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(12):1764–1772. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02849.x>.
- Chowdhury S.R., King D.E., Willing B.P., Band M.R., Beever J.E., Lane A.B. et al. Transcriptome profiling of the small intestinal epithelium in germ-free versus conventional piglets. *BMC Genomics.* 2007;8:215. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-215>.
- Fink L.N., Metzger S.B., Zeuthen L.H., Nellemann C., Kristensen M.B., Licht T.R., Frøkiær H. Establishment of tolerance to commensal bacteria requires a complex microbiota and is accompanied by decreased intestinal chemokine expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(1):G55–G65. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00428.2010>.
- Rakoff-Naboum S., Paglino J., Estami-Varzanch F., Edberg S., Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002>.
- Aureli P., Capurso L., Castellazzi A.M., Clerici M., Giovannini M., Morelli L. et al. Probiotics and health: An evidence-based review. *Pharmacol Res.* 2011;63(5):336–376. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.02.006>.
- Bjorksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(3):342–346. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x>.
- Nylund L., Satokari R., Nikkila J., Rajilic-Stojanovic M., Kalliomäki M., Isolauri E. et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiology.* 2013;13:12. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-12>.
- Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(2):300–310. <https://doi.org/10.1002/ibd.20602>.
- Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277(52):50959–50965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207050200>.
- Righy R., Kamm M.A., Knight S.C., Hart A.L., Stagg A.J. 254 Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10. *Gut.* 2002;50(2 Suppl):A70. <https://doi.org/10.1136/gut.50.suppl.2.a67>.
- Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., de Jong E.C., Schipper K., van Capel T.M.M. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells *in vitro* by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260–1267. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.036>.

26. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):294–307. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>.
27. Fang H., Elina T., Heikki A., Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000;29(1):47–52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2000.tb01504.x>.
28. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(1):15–20. <https://doi.org/10.1097/00130832-200302000-00003>.
29. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D., Michaelsen K.F., Jeppesen D.L., Valerius N.H., Paerregaard A. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):389–395. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.389>.
30. Brouwer M.L., Wolt-Plompen S.A.A., Dubois A.E.J., Van Der Heide S., Jansen D.F., Hoijer M.A. et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(7):899–906. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02513.x>.
31. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1076–1079. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8).
32. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.-C., Detinkina E., Eulenburg C.Z., Buhling K.J. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107(1):1–6. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003400>.
33. Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Leoni M.C. et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-47>.

Информация об авторе:

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней имени проф. И.М. Воронцова, факультет последипломного и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; elenkornienk@yandex.ru

Information about the author:

Elena A. Kornienko, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Vorontsov Pediatric Diseases Department, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education образования, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; elenkornienk@yandex.ru