

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

Роль кишечной микробиоты в развитии аллергических заболеваний у детей

Н.В. Колесникова¹, Е.А. Коков¹, Л.Н. Кокова¹, Э.В. Чурюкина^{1, 2}¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация;² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день выявлена чёткая корреляция между нарушениями микробиоты кишечника в детском возрасте и иммунными и метаболическими нарушениями в более позднем периоде. Экспериментальные данные, подтверждающие долгосрочные преимущества для здоровья, вызванные микробиотой кишечника младенцев, указывают на участие микробиоты кишечника детей в модулировании факторов риска, связанных с конкретным состоянием здоровья взрослых, что обосновывает целесообразность разработки стратегий воздействия на развитие, состав и активность кишечного микробиома младенцев с помощью пробиотиков и/или пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков.

Состав кишечного микробиома ребёнка зависит от его гестационного возраста, способа родоразрешения, типа вскармливания, условий окружающей среды и играет жизненно важную роль на протяжении всей жизни человека.

Внутриутробный и неонатальный периоды представляют собой критические этапы формирования микробиома ребёнка, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме, включая аллергические, тогда как ранняя коррекция микробных сообществ кишечника может служить основой для предотвращения аллергической сенсibilизации.

В обзорной статье представлен анализ современных данных о роли микробиоты кишечника в развитии atopических заболеваний у детей; обсуждаются возможности профилактического и терапевтического применения препаратов нутрицевтиков с про-, пре- и постбиотическим действием, их воздействия на развитие, состав и активность кишечного микробиома у детей с atopическими заболеваниями.

Ключевые слова: микробиота кишечника детей; иммунитет; аллергия; пробиотики; пребиотики; постбиотики.

Как цитировать:

Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н., Чурюкина Э.В. Роль кишечной микробиоты в развитии аллергических заболеваний у детей // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 332–343. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

The role of the intestinal microbiome in the development of allergies in children

Natalia V. Kolesnikova¹, Evgeniy A. Kokov¹, Ludmila N. Kokova¹, Ella V. Churyukina^{1, 2}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation;

² Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russian Federation

ABSTRACT

To date, a clear correlation has been revealed between disorders of the intestinal microbiota in childhood and immune and metabolic disorders in the later period. Experimental data, confirming the long-term health benefits caused by the intestinal microbiota of infants, indicate the participation of the intestinal microbiota of children in modulating risk factors associated with a specific state of adult health, which justifies the expediency of developing strategies for influencing the development, composition and activity of the intestinal microbiome of infants using probiotics and/or prebiotics, synbiotics and postbiotics.

The composition of the intestinal microbiome of a child depends on its gestational age, method of delivery, type of feeding, environmental conditions and plays a vital role throughout a person's life.

The intrauterine and neonatal periods represent critical stages in the formation of the child's microbiome, the violation of which is associated with the development of various pathological conditions in the child's body, including allergic ones, while early correction of intestinal microbial communities can serve as a basis for preventing allergic sensitization.

The review article presents an analysis of current data on the role of the intestinal microbiota in the development of atopic diseases in children and discusses the possibilities of preventive and therapeutic use of nutraceuticals with pro-, pre- and postbiotic effects, their effects on the development, composition and activity of the intestinal microbiome in children with atopias.

Keywords: children's gut microbiota; immunity; allergy; probiotics; prebiotics; probiotics.

To cite this article:

Kolesnikova NV, Kokov EA, Kokova LN, Churyukina EV. The role of the intestinal microbiome in the development of allergies in children. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):332–343. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, аллергические заболевания достигают масштабов эпидемии без признаков ослабления, при этом особую тревогу вызывает увеличение частоты аллергических болезней у детей [1–3]. Наряду с такими патогенетически значимыми причинами прогрессирования аллергических заболеваний, как поляризация иммунного ответа по Th2-типу, мутации генов, участвующих в возникновении аллергических заболеваний, и дефекты эпителиального барьера [4, 5], в последние годы особое внимание уделяется роли микробиоты кишечника, и в частности изменениям микробного разнообразия и относительного обилия определённых бактериальных штаммов [6]. Например, колонизация слизистой оболочки кишечника детей *Escherichia coli* и *Clostridium difficile* повышает риск развития atopических проявлений [7].

В организме человека содержатся триллионы важных для жизни человека микробных клеток, которые достигают наибольшей плотности в кишечном отделе, где они вместе образуют сложное микробное сообщество, известное как кишечная микробиота [8]. Термин «микробиота» относится к совокупности микробов (бактерий, архей, грибов, вирусов и простейших) в конкретной среде, тогда как термин «микробиом» как совокупность геномов микробиоты часто используют для описания сущности микробных функций, кодируемых микробиотой [9]. Кишечная микробиота развивается в течение внутриутробного и раннего постнатального периода жизни и у взрослых индивидов [10], а на её состав может влиять ряд факторов окружающей среды (рН, окислительно-восстановительный баланс, доступность питательных веществ, температура), что позволяет различным популяциям микроорганизмов успешно развиваться и проявлять разную активность при взаимодействии с окружающей средой [11].

Разнообразные представители микробиоты кишечника человека играют решающую роль в поддержании здоровья человека, способствуя расщеплению пищевых веществ с высвобождением ранее недоступных соединений, участвующих в дифференцировке клеток, и необходимых для защиты от патогенов и поддержания иммунитета. Наряду с этим сегодня выявлена чёткая корреляция между нарушениями микробиоты кишечника в детском возрасте и иммунными и метаболическими нарушениями в более позднем периоде. Появляется всё больше экспериментальных данных, которые подтверждают долгосрочные преимущества для здоровья, вызванные микробиотой кишечника младенцев и указывают на участие микробиоты их кишечника в модулировании факторов риска, связанных с конкретным состоянием здоровья во взрослом периоде, что обосновывает целесообразность разработки стратегий воздействия на развитие, состав и активность кишечного микробиома младенцев с помощью пробиотиков и/или пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков [12].

В этой связи цель данного обзора состоит в анализе современных сведений о становлении и развитии кишечного микробиома, роли изменений микробиоты в развитии аллергических заболеваний у детей, возможности профилактики и лечения атопии у детей путём её модуляции с помощью нутрицевтиков.

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Вопреки прежним представлениям, что микроорганизмы заселяют слизистые оболочки младенцев только в послеродовой период, сегодня, благодаря современным молекулярно-генетическим методам, оспорена догма о стерильности внутриутробной среды и убедительно доказано, что процесс колонизации кишечника младенца находится под контролем пренатальных, неонатальных и постнатальных факторов [13, 14].

Развитие и созревание кишечной микробиоты представляет собой весьма динамичный процесс, включающий разнонаправленные взаимодействия между ключевыми микробными таксонами. Большое влияние на формирование микробиома кишечника оказывают различные перинатальные условия: способ родоразрешения, тип кормления младенцев, использование антибиотиков в период беременности и родов, диета, возраст матери и её метаболический статус, а также семейная генетика и образ жизни (рис. 1) [14].

Многими исследованиями последних лет оспаривается ранее существовавшее мнение о развитии плода в стерильной среде и, напротив, доказывается, что плод подвергается воздействию жизнеспособных и культивируемых бактерий в середине беременности, которые в конце беременности могут сохраняться в жизнеспособном, но некультивируемом состоянии, что может быть обусловлено изменениями иммунной регуляции на уровне материнско-фетального барьера [15]. Так, в экспериментах *in vivo* показано, что различные культивируемые бактерии из кишечника плода, плаценты и матки мышей семейств *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp. и других являются общими компонентами неонатальной микробиоты кишечника человека [16].

Важным фактором раннего состава микробиоты кишечника является способ родоразрешения: рождённые естественным путём младенцы вступают в контакт с материнской вагинальной и фекальной микробиотой, что приводит к колонизации кишечника новорождённых ассоциированными с влагалищем бактериями *Lactobacillus* spp. и *Prevotella* spp., тогда как дети, рождённые путём кесарева сечения, с большей вероятностью будут колонизированы бактериями с кожи матери, персонала больницы или больничной среды (*Proteobacteria* spp. и *Bacillota* spp. — основные типы в первые дни жизни, *Actinobacteria* spp. — на 7–15-й день после рождения). Кроме того, такие новорождённые реже колонизируются

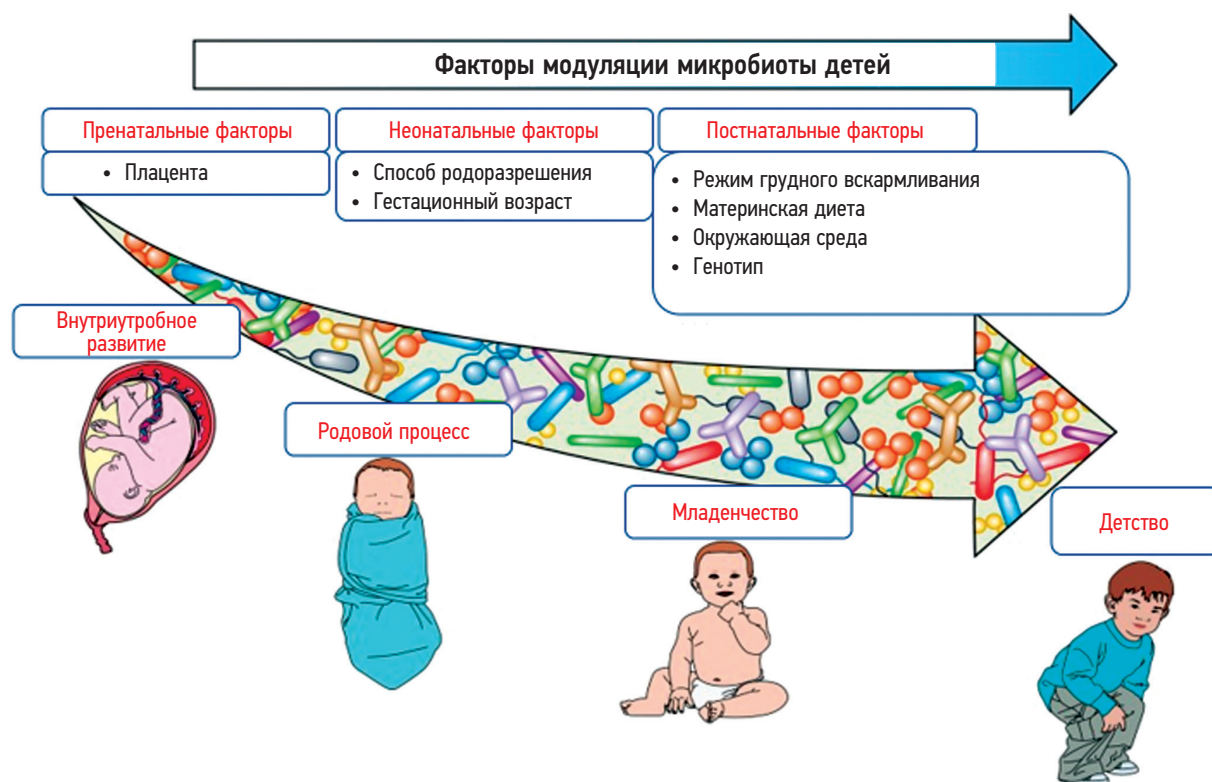


Рис. 1. Пренатальные, неонатальные и постнатальные факторы модуляции кишечного микробиома у детей [14].

Fig. 1. Prenatal, neonatal and postnatal factors of modulation of the intestinal microbiome in children [14].

Bifidobacterium spp. и *Bacteroides* spp., а чаще — представителями *Clostridium sensu stricto* и *Clostridium difficile* [17, 18]. Различия в микрофлоре слизистой оболочки кишечника детей, рождённых естественным путём, и детей, рождённых с помощью оперативного родоразрешения, сохраняются до 12 месяцев жизни и имеют долгосрочные последствия для здоровья, что подтверждается снижением сывороточной концентрации интерферона γ (IFN- γ) и повышенным риском развития atopических заболеваний на протяжении всей взрослой жизни [18]. Долгосрочная стабильность микробиоты кишечника с её более высоким видовым разнообразием начинается примерно с двухлетнего возраста с включением некоторых бактерий взрослых (*Bacteroidetes* spp. и *Bacillota* spp.), а уже к трём годам жизни кишечная микробиота ребёнка по составу приближается к таковой у взрослого человека [19].

Гестационный возраст является ещё одним важным фактором в формировании микробиоты кишечника младенцев. Это обусловлено тем, что у недоношенных детей имеют место незрелость кишечника, иммунные, респираторные и неврологические проблемы, длительное пребывание в стационаре, нагрузки антибиотиками и другими лекарствами, искусственная вентиляция лёгких, парентеральное питание, что в целом может существенно нарушить физиологический состав кишечной микробиоты. Так, у недоношенных новорождённых наблюдаются отсроченная колонизация кишечника комменсальными анаэробами *Bifidobacterium* spb.

(*Bacteroides* spb.) и более высокие уровни содержания *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp. и других условно-патогенных бактерий наряду с явным снижением микробного разнообразия относительно здоровых доношенных новорождённых [20, 21]. Такая изменённая микробиота недоношенных новорождённых в совокупности с более выраженной незрелостью их врождённого иммунитета существенно повышает риск развития воспалительных реакций и способствует присоединению инфекционных заболеваний [22].

В настоящее время убедительно доказана роль грудного вскармливания в ранней микробной колонизации кишечника: у детей, получавших грудное молоко, отмечен повышенный уровень бифидобактерий за счёт «бифидогенных» пребиотиков — олигосахаридов [23], которые к тому же способны изменять морфологию и длину гиф *Candida albicans*, что не позволяет дрожжам прикрепляться к клеткам кишечного эпителия [24]. При этом материнские *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium bifidum* сохраняются в микробиоте кишечника их детей до 3 месяцев и 1 года жизни соответственно [25].

Наряду с этим содержащийся в грудном молоке и в молозиве секреторный иммуноглобулин A (sIgA) способствует формированию более «толерогенной» иммунной системы младенцев [26]. Важно также отметить, что грудное молоко содержит различные полезные бактерии, в том числе *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia* spp., *Clostridium* IV, *Clostridium* XIVa, а также некоторые бактерии семейств,

продуцирующих бутират (*Fusobacterium* spp., *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Roseburia* spp. и *Ruminococcus* spp.), которые предотвращают развитие пищевой аллергии у младенцев [27], тогда как у детей, находящихся на искусственном вскармливании, выраженное разнообразие кишечной микробиоты обусловлено преобладающими бактериями семейств *Staphylococcus* spp., *Bacteroidetes* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacterales* spp. над бактериями семейств *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., что оказывает негативное влияние на желудочно-кишечный тракт и имеет как непосредственные, так и долгосрочные последствия для здоровья [28].

Что касается влияния образа жизни семьи на формирование кишечной микробиоты, то во многих источниках члены семьи и близкие родственники (братья и сёстры) характеризуются как релевантные факторы, отсутствие которых сопровождается повышенной долей бактерий *Enterobacterales* spp. и *Clostridium* spp. в кишечнике, а также более низким соотношением анаэробов и факультативных анаэробов [29], тогда как у месячных младенцев, растущих в контакте со старшими братьями и сёстрами, имело место увеличение микробного разнообразия и повышенное содержание *Bifidobacterium* spp. в микробиоте кишечника [30].

В последние годы появляется всё больше научных данных, свидетельствующих о влиянии генетических факторов на становление и развитие кишечной микробиоты младенцев, что подтверждается более высоким уровнем сходства кишечной микробиоты у генетически идентичных близнецов. Кроме того, о связи между генотипом макроорганизма и относительной численностью различных бактериальных таксономий в последующие возрастные периоды свидетельствуют данные об однонуклеотидном полиморфизме (SNP) генов в локусе LCT, отвечающем за выработку лактазы у человека, с различной численностью *Bifidobacterium* spp. в микробиоте [31]. Комплексный анализ современных данных по исследованиям кинетики колонизации кишечника младенцев свидетельствует, что сразу после рождения в кишечной экосистеме доминируют факультативные и аэротолерантные микроорганизмы, которые, снижая уровень кислорода в кишечнике, способствуют последующему размножению сложного сообщества, в котором преобладают анаэробные бактерии. При этом стабилизация структуры микробиоты кишечника детей обычно приходится на возраст от 2,5 до 3 лет, однако некоторые различия сохраняются вплоть до предпубертального возраста [14].

Таким образом, становление микробиоценоза происходит преимущественно в первый год жизни ребёнка, причём трансформация во взрослый биоценоз зависит от целого ряда генетических и внешних факторов, прежде всего диеты и состояния желудочно-кишечного тракта, тогда как в дальнейшем (у взрослых) индивидуальность и стабильность кишечной микробиоты может быть следствием иммунологической толерантности

к приобретённой в раннем возрасте микрофлоре [32]. Между тем ранние нарушения уникального микробного консорциума кишечника могут представлять риск немедленных и более долгосрочных последствий для здоровья младенцев в виде инфекционной антибиотикоассоциированной диареи, сахарного диабета 2-го типа, воспалительных заболеваний кишечника, нейродегенеративных заболеваний головного мозга, ожирения, а также атопических заболеваний [33].

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Исследованиями последних лет показано, что кишечный микробиом играет решающую роль в развитии иммунной системы. В частности, колонизация кишечника новорождённых бифидобактериями связана с более выраженной продукцией провоспалительных цитокинов IL-5, IL-6, IL-13, TNF (tumor necrosis factor) и IL-1, а колонизация бактериями *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* или *Clostridium* spp. — с подавлением синтеза и секреции IL-13, IL-5 и TNF у детей в возрасте 3 лет [34]. Кроме того, ранняя колонизация слизистой оболочки кишечника способствует усилению барьерной функции эпителия и более сильному TLR4-опосредованному иммунному ответу [35]. В целом, суть взаимодействия между микробиотой и врождённой иммунной системой в кишечнике новорождённого состоит в том, что *Lactobacillus* spp. ускоряют созревание и активацию дендритных клеток и NK-лимфоцитов, а *Bifidobacterium* spp. способствуют активации моноцитов и усилению продукции ими бета-дефензина-2, а также стимулируют рост слизистой оболочки новорождённого.

Таким образом, исходный состав и разнообразие кишечного микробиома в раннем возрасте и ранняя колонизация бифидо- и лактобактериями в значительной мере определяют постнатальное развитие иммунной системы, способствуют формированию оптимального баланса между Th1- и Th2-иммунитетом и усиливают созревание системы секреторного IgA слизистой оболочки, тогда как дисбактериоз кишечника, вызывающий сдвиг баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th2-пути иммунного ответа с последующим усилением продукции IgE, существенно повышает риск возникновения аллергических заболеваний в более позднем возрасте [36, 37]. В частности, важными факторами риска развития аллергических заболеваний у детей можно считать дефицит sIgA, связывающего анаэробы (*Bacteroides* spp.); усиление TLR4- и TLR2-опосредованных воспалительных реакций, ассоциированное с количественной недостаточностью представителей основной флоры толстого кишечника *Clostridium* spp., в то время как низкая численность бактерий *Faecalibacterium* spp. и *Bifidobacterium* spp. в сочетании с высокой численностью

грибов *Candida* spp. и *Rhodotorula* spp. и со значительным дефицитом регуляторных Т-хелперов (T-reg) и продуцируемых ими цитокинов (IL-10 и TGF- β) весьма характерно для младенцев, рождённых от матерей, страдающих аллергическими заболеваниями [38, 39]. Наряду с этим продемонстрирована потенциальная роль повышения уровня содержания бактерий *Clostridium* spp. и снижения *Bifidobacterium* spp. у младенцев в развитии atopических заболеваний в двухлетнем возрасте [40]. Другими исследованиями выявлена связь между колонизацией лактозонегативными штаммами *Escherichia coli*, снижением микробного разнообразия микробиоты у одномесячных младенцев и развитием IgE-ассоциированной экземы в течение первого года жизни [41].

Между тем превалирующая роль генетических, эпигенетических и других факторов внешней среды в патогенезе бронхиальной астмы не позволяет однозначно установить прямую связь между специфическими микробными паттернами и риском развития заболевания в раннем возрасте, но становится всё более очевидным участие кишечной микробиоты в перинатальном программировании астмы, которое базируется на долгосрочном влиянии пяти перинатальных воздействий — кесарева сечения, грудного вскармливания, антибиотиков, пробиотиков и перинатального стресса на постнатальное развитие иммунитета и его взаимодействия с кишечной микробиотой [42]. При этом представленные авторами доказательства перинатального программирования астмы через кишечную микробиоту связаны как с эпигенетическими механизмами теории развития астмы в рамках гипотезы генетического происхождения заболевания, так и с очевидной независимой и потенциально интерактивной ролью кишечной микробиоты. Суть последней заключается в том, что в норме комменсальные кишечные бактерии необходимы для развития и становления иммунной системы, а воздействия, нарушающие микробиоту кишечника младенцев, могут стать факторами риска развития астмы. Это подтверждается данными последних лет о том, что риск развития астмы существенно повышен у младенцев, у которых в течение первых 100 дней жизни наблюдался дисбиоз кишечной микробиоты со снижением видового разнообразия и относительной численности родов *Lachnospira* spp., *Veillonella* spp., *Faecalibacterium* spp. и *Rothia* spp. [43, 44]. Например, колонизация слизистой оболочки кишечника одномесячных детей *Clostridium difficile* создаёт повышенный риск развития астмы в возрасте от 6 до 7 лет [7].

Наряду с этим известно, что низкое разнообразие кишечной микробиоты и более высокое содержание бактерий семейств *Enterobacteriaceae* spp. и *Bacteroidaceae* spp. в первые 3 месяца жизни связаны с развитием пищевой сенсibilизации в возрасте 1 года [45], а выраженное снижение бактерий семейств *Citrobacter* spp., *Oscillospira* spp., *Lactococcus* spp. и *Dorea* spp. продемонстрировало сильную связь с развитием пищевой

аллергии [46]. Обзор литературных данных последних лет [6] свидетельствует о том, что снижение относительного содержания *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia* spp. и *Faecalibacterium* spp. у новорождённых предшествует развитию atopического дерматита в более позднем возрасте (12 месяцев), а колонизация слизистой оболочки кишечника *Clostridium* spp. на 5-й и 13-й неделях после рождения достоверно коррелирует с возникновением atopического дерматита в последующие 6 месяцев.

Результаты исследований демонстрируют корреляцию между кишечными бактериями и аллергическим заболеванием дыхательных путей и подтверждают концепцию, что кишечная флора является основным регулятором оси «кишечник–кожа», состав которой способствует возникновению atopического дерматита.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТОПИИ У ДЕТЕЙ ПУТЁМ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Модуляция кишечного микробиома для подавления симптомов аллергических заболеваний целесообразна не только как потенциальная терапевтическая стратегия, но и с точки зрения стратегии профилактики аллергических заболеваний, которая нацелена на материнский микробиом во время беременности и в период грудного вскармливания и включает раннее постнатальное введение пробиотиков, пребиотиков и/или синбиотиков. Это продемонстрировано многими систематическими обзорами и метаанализами [36, 47], в которых зачастую отмечается недостаточное количество клинических исследований, проведённых с соблюдением принципов доказательной медицины. Наряду с этим возможности коррекции процесса формирования микробиоты достаточно ограничены, однако показано, что раннее прикладывание к груди, грудное вскармливание в течение как минимум первых 6 месяцев жизни, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью могут давать положительный эффект. Однако не менее важным и не решённым до конца вопросом является оптимизация состава пробиотиков, а также частота, продолжительность и время их приёма.

Пробиотики представляют собой совокупность живых микроорганизмов, которые в адекватных количествах в составе пищевого рациона оказывают позитивные эффекты на уровне макроорганизма [48]. Наиболее распространёнными пробиотическими бактериями являются лакто- и бифидобактерии, способные модулировать структуру и функцию микробиоты кишечника [49] и барьерную функцию кишечного эпителия [50], а также стимулировать продукцию иммунными клетками на локальном уровне sIgA, β -дефензина и ряда цитокинов [51, 52].

Пребиотики, включающие неперевариваемые соединения (олигосахариды) или растворимые ферментируемые волокна, представляют собой субстрат, который выборочно используется нормальной микрофлорой для своего развития благодаря ряду прямых и косвенных эффектов [53]. При этом косвенные эффекты пребиотиков, касающиеся избирательного брожения, увеличения популяции резидентных полезных для здоровья микроорганизмов кишечника, и прямые эффекты пребиотиков, реализующиеся как на кишечном, так и на внекишечном уровне, послужили основанием к использованию пребиотиков в качестве возможного метода профилактики аллергических заболеваний. Основные механизмы, с помощью которых про- и пребиотики могут предотвращать атопию, касаются сдвига баланса Th1/Th2 в сторону Th1-ответа и последующего снижения секреции Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), а также заметного снижения уровня общего IgE и увеличения продукции С-реактивного белка и IgA [54].

Синбиотики, представляющие собой смесь пре- и пробиотиков, также способны оптимизировать кишечный микробиом, повышая выживаемость и имплантацию живых микробов в желудочно-кишечном тракте [55]. В частности, известно, что аминокислотная смесь со специфическими синбиотиками, приближённая по составу к кишечной микробиоте здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, статистически значимо улучшает фекальную микробиоту младенцев с подозрением на не-IgE-опосредованный атопический дерматит [56].

Однако, несмотря на такие позитивные и многообещающие предварительные данные, сохраняют актуальность дальнейшие исследования эффективности нутрицевтиков с про- и пребиотическим действием в отношении клинических симптомов аллергических заболеваний. В частности, анализ доказательной базы по использованию пробиотиков в профилактике аллергии у беременных женщин с высоким риском развития аллергии и у их детей, а также у женщин, которые кормят грудью младенцев с высоким риском развития аллергии, представленный в согласительном документе Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO), свидетельствует об условности рекомендаций ввиду низкого качества доказательств [57]. Что касается использования пребиотиков растительного происхождения для профилактики аллергии, то, по данным экспертов WAO (2016), они также не могут быть рекомендованы к применению у беременных, кормящих матерей, у детей высокого и низкого риска развития аллергии, получающих искусственное или смешанное вскармливание, ввиду отсутствия необходимой доказательной базы [58].

Сказанное позволяет заключить, что в целях оптимизации состава ранней микробиоты, профилактического и лечебного действия пробиотиков принципиально важными задачами на сегодня являются разработка особых пробиотических штаммов с заданными свойствами на основании тщательного изучения их биологических и клинических эффектов, определение более чётких

и достоверных критериев колонизации кишечника детей разного возраста, а также изучение полиморфизмов пробиотических генов рецепторов врождённого иммунитета, необходимое для создания функциональных генетических маркеров микробиома человека в норме и при патологии [1, 36]. О целесообразности последней задачи свидетельствуют результаты относительно недавних рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, показавших, что пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* HN001 по сравнению с *Bifidobacterium lactis* HN019 значительно снижал риск формирования атопического дерматита посредством модификации экспрессии однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах Toll-подобных рецепторов клеток врождённого иммунитета [58].

В этой связи интерес вызывают **постбиотики**, к которым относятся нежизнеспособные клетки или клеточные фракции, а также растворимые компоненты, вырабатываемые пробиотическими клетками в процессе ферментации или полученные синтетическим путём (короткоцепочечные жирные кислоты, витамины, бактериоцины, органические кислоты, ферменты, перекись водорода, этанол, диацетил, пептиды, белки клеточной поверхности, тейхоевые кислоты, производные пептидогликана, муропептиды, эндо- и экзополисахариды), которые в адекватных количествах также приносят пользу макроорганизму, снижая интенсивность воспалительного процесса, поддерживая гомеостаз толстой кишки и оказывая позитивное иммуотропное действие [59, 60]. В частности, нашими исследованиями выявлена клинко-иммунологическая эффективность фрагмента пептидогликана клеточной стенки лактобактерий — глюкозаминилмурамилдипептида — при атопическом дерматите, бронхиальной астме и атопическом варианте течения острого обструктивного бронхита у детей в виде объективного снижения интенсивности клинических проявлений заболевания в сочетании со снижением содержания общего IgE, нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов, снижения сывороточного содержания IL-4, повышения IFN и восстановления дефектов функциональной активности микрофагов крови [61, 62]. При этом важной особенностью и преимуществом глюкозаминилмурамилдипептида, составляющего основу отечественного препарата Ликопид, является его известный NOD2-опосредованный механизм действия на клетки врождённого иммунитета [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний период жизни (от созревания плода до периода отлучения от груди) является жизненно важным периодом для заселения слизистых оболочек микроорганизмами и формирования микробиома. Развитие и созревание кишечной микробиоты не только подчиняется контролю со стороны разнонаправленных взаимодействий между ключевыми микробными группами, но и под влиянием пре- и перинатальных факторов (способ родоразрешения, тип

кормления младенцев и др.). Наряду с этим известно, что разнообразие состава кишечной микробиоты определяет развитие локального иммунитета кишечника, который является не только органом пищеварения, но и самым большим органом иммунитета в организме, обеспечивая защиту новорождённых от инфекционных патогенов и аллергенов. Это подтверждается растущим количеством новых данных о нарушениях кишечной микробиоты в ранний постнатальный период как о ключевом факторе развития аллергических заболеваний в более позднем периоде. Очевидно, что раннее вмешательство в колонизацию слизистой оболочки кишечника способствует не только его адекватному формированию, но и развитию локального иммунитета.

Несмотря на то, что про-, пре-, син- и постбиотики являются эффективным способом модулирования микроэкологии кишечника и содействия развитию кишечного иммунитета, нерешённость многих вопросов обуславливает целесообразность дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Колесникова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.А. Коков — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Л.Н. Кокова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Э.В. Чурюкина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.V. Kolesnikova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing of the article; E.A. Kokov — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; L.N. Kokova — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; E.V. Churyukina — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. 2015. Т. 18, № 6. С. 46–53.
2. Максимова О.В., Гервасиева В.Б., Зверев В.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 3. С. 49–60.
3. Sanchez-Borges M., Martin B.L., Muraro A.M., et al. The importance of allergic diseases for public health: iCAALL statement // World Allergy Authority J. 2018. Vol. 11, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s40413-018-0187-2
4. Ferreira M.A., Wong J.M., Baurecht H., et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with the risk of allergic diseases // J Allergy Wedge Immunol. 2019. Vol. 143, N 2. P. 691–699. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.012
5. Bernard A., Nickmiller M., Dumont H. Respiratory tract epithelial defects and risks of allergic diseases: Multiple associations identified in the study of biomarkers among adolescents // Am J Respir Crit Care Med. 2015. Vol. 191, N 6. P. 714–717. doi: 10.1164/rccm.201409-1748LE
6. Han P., Gu J.Q., Li L.S., et al. The association between intestinal bacteria and allergic diseases—cause or consequence? // Front Cell Infect Microbiol. 2021. N 11. P. 650893. doi: 10.3389/fcimb.2021.650893
7. Van Niemwegen F.A., Penders J., Stobbering E.E., et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy // J Allergy Clin Immunol. 2011. Vol. 128, N 5. P. 948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027
8. Lozupone K.A., Stombaugh A., Gordon J.I., et al. Diversity, stability and stability of the human gut microbiota // Nature. 2012. Vol. 489, N 7415. P. 220–230. doi: 10.1038/nature11550
9. Schlaeppi K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work // Mol Plant Microbe Interact. 2015. Vol. 28, N 3. P. 212–217. doi: 10.1094/MPMI-10-14-0334-FI
10. Bokulich N.A., Chang J., Battaglia T., et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // Sci Transl Med. 2016. Vol. 8, N 343. P. 343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
11. Urcell L.K., Clemente J.K., Radeout J.R., et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites // J Allergy Clin Immunol. 2012. Vol. 129, N 5. P. 1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010
12. Di Costanzo M., Carucci L., Berni C., Biasucci G. Gut microbiome modulation for preventing and treating pediatric food allergies // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 15. P. 5275. doi: 10.3390/ijms21155275
13. Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысков Ю.А., и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001. Т. 80, № 2. P. 19–22.
14. Milani C., Duranti S., Bottacini F., et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health

- implications of the infant gut microbiota // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017. Vol. 81, N 4. P. e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17
15. Li L., Mendis N., Trigui H., et al. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens // *Front Microbiol*. 2014. N 5. P. 258. doi: 10.3389/fmicb.2014.00258
16. Younge N., McCann J.R., Ballard J., et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice // *JCI Insight*. 2019. Vol. 4, N 19. P. e127806. doi: 10.1172/jci.insight.127806
17. Biasucci G., Rubin M., Riboni S., et al. The method of delivery affects the bacterial community in the intestines of the newborn // *Early Hum Dev*. 2010. Vol. 86, Suppl. 1. P. S13–S15. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
18. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and the risk of atopy and allergic diseases: Meta-analysis // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 4. P. 634–642. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
19. De Meij T.G., Budding A.E., de Groot E.F., et al. Composition and stability of intestinal microbiota of healthy children within a Dutch population // *FASEB J*. 2016. Vol. 30, N 4. P. 1512–1522. doi: 10.1096/fj.15-278622
20. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K., et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort // *Microbiome*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 4. doi: 10.1186/s40168-016-0213-y
21. Kong X., Xu W., Anton S., et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: Impacts of feeding and gender // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 4. P. e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751
22. Collado M.C., Cerenada M., Neu J., et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants // *Pediatr Res*. 2015. Vol. 77. P. 726–731. doi: 10.1038/ave.2015.54
23. Ward R.E., Ninonuevo M., Mills D.A., et al. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri* // *Appl Environ Microbiol*. 2006. Vol. 72, N 6. P. 4497–4499. doi: 10.1128/AEM.02515-05
24. Genia S., Turker M., Hazel T., et al. Human milk oligosaccharides inhibit *Candida albicans* invasion of human premature intestinal epithelial cells // *J Nutr*. 2015. Vol. 145, N 9. P. 1992–1998. doi: 10.3945/jn.115.214940
25. Avershina E., Lundgard K., Sekelja M., et al. Transition from infant: To adult-like gut microbiota // *Environ Microbiol*. 2016. Vol. 18, N 7. P. 2226–2236. doi: 10.1111/1462-2920.13248
26. O'Sullivan A., Farber M., Smilowitz J.T. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants // *Nutr Metab Insights*. 2015. Vol. 8, Suppl. 1. P. 1–9. doi: 10.4137/NMI.S29530
27. Wang S., Wei Y., Liu L., Li A. Association between breastmilk microbiota and food allergy in infants // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. N 11. P. 770913. doi: 10.3389/fcimb.2021.770913
28. Pravdin P., Jordan F., Priami S., Morine M.J. The role of breast-feeding in infant immune system: A systems perspective on the intestinal microbiome // *Microbiome*. 2015. N 3. P. 41. doi: 10.1186/s40168-015-0104-7
29. Adlerbert I., Strahan D.P., Matricardi P.M., et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 2. P. 343–350. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018
30. Laursen M.F., Zahariassen G., Ball M.I., et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood // *IUD Microbiol*. 2015. N 15. P. 154. doi: 10.1186/s12866-015-0477-6
31. Bonder M.J., Kurilshchikov A., Tigchelaar E.F., et al. The effect of host genetics on the gut microbiome // *Nat Genet*. 2016. Vol. 48, N 11. P. 1407–1412. doi: 10.1038/ng.3663
32. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria // *Mucosal Immunol*. 2009. Vol. 2, N 3. P. 187–196. doi: 10.1038/mi.2009.8
33. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты у ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 3. С. 13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
34. Rabe H., Lundell A.C., Sjöberg F., et al. Neonatal gut colonization by *Bifidobacterium* is associated with higher childhood cytokine responses // *Intestinal Microbes*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 1–14. doi: 10.1080/19490976.2020.1847628
35. Selma-Royo M., Arroyo C.M., Garcia-Mantrana I., et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: Impact on response and intestinal function // *Microbiome*. 2020. Vol. 8, N 1. P. 1–19. doi: 10.1186/s40168-020-00940-8
36. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., и др. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний // *Педиатрическая фармакология*. 2019. Т. 16, № 1. С. 7–18.
37. Johnson S.S., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases // *Translation Res*. 2017. N 179. P. 60–70. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.010
38. Sun L., Liu V., Zhang L.J. The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis // *J Immunol Res*. 2019. Vol. 2019. P. 1824624. doi: 10.1155/2019/1824624
39. Jo R., Yama K., Aita Y., et al. Comparison of oral microbiome profiles in 18-month-old infants and their parents // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 861. doi: 10.1038/s41598-020-78295-1
40. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T-cell differentiation // *Nat Med*. 2016. Vol. 22, N 10. P. 1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176
41. Ismail I.H., Oppedisano F., Joseph S.J., et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants // *Pediatr Allergy Immunol*. 2012. Vol. 23, N 7. P. 674–681. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x
42. Azad M.B., Kozyrsky A.L. Perinatal programming of asthma: The role of the gut microbiota // *Klin Def Immunol*. 2012. Vol. 2012. P. 932072. doi: 10.1155/2012/932072
43. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Sci Transl Med*. 2015. Vol. 7, N 307. P. 307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271
44. Abrahamson T.R., Jacobson H.E., Anderson A.F., et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age // *Алергия Ла Клини Exp*. 2014. Vol. 44, N 6. P. 842–850. doi: 10.1111 / cea.12253
45. Azad M.B., Konya T., Gutman D.S., et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life // *Wedge Exp Allergy*. 2015. Vol. 45, N 3. P. 632–643. doi: 10.1111/cea.12487
46. Savage J.H., Lee-Sarwar K.A., Sordello J., et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food

allergy in early childhood // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 1. P. 145–152. doi: 10.1111/all.13232

47. Нетребенко О.К., Корниенко Е.А. Кишечная микробиота и пробиотики в период беременности // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012. Т. 91, № 6. С. 87–95.

48. Kurosh A., Luna R.A., Balderas M., et al. Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings and healthy children // *Pediatrician. Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29, N 5. P. 545–554. doi: 10.1111/pai.12904

49. Kanoni B.R., Sangwan N., Stefka A., et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants // *ISME J*. 2016. Vol. 10, N 3. P. 742–750. doi: 10.1038/ismej.2015.151

50. Thule U.J., Kumagai H., Jumbo E., et al. Probiotics prevents sensitization to oral antigen and subsequent increases in intestinal tight junction permeability in juvenile-young adult rats // *Microorganisms*. 2019. Vol. 7, N 10. P. 463. doi: 10.3390/microorganisms7100463

51. Hardy H., Harris J., Lyon E., et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 6. P. 1869–1912. doi: 10.3390/nu5061869

52. Torii A., Tori S., Fujiwara S., et al. Lactobacillus Acidophilus strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines // *Allergol Int*. 2007. Vol. 56, N 3. P. 293–301. doi: 10.2332/allergolint.0-06-459

53. Gibson G.R., Atkins R., Sanders M.E., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nats Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 14, N 8. P. 491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75

54. Kuytunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 13, N 3. P. 280–286. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ed66

55. Markoviyak P., Slizevska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 9. P. 1021. doi: 10.3390/nu9091021

56. Candy D.E., van Ampting M.T., Oude Nijhuis M.M., et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants // *Pediatrician. Res*. 2018. Vol. 83, N 3. P. 677–686. doi: 10.1038/ave.2017.270

57. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., et al. World allergy organization-mcmaster university guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotics // *World Allergy Authority J*. 2015. Vol. 8, N 1. P. 4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2

58. Esposito S., Patria M.F., Spina S., et al. Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopic dermatitis // *Int J Immunopathol. Pharmacol*. 2015. Vol. 28, N 3. P. 286–295. doi: 10.1177/0394632015591997

59. Hamayuni R.A., Maleki A.L., Kafel S.H., Abbasi A. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021. Vol. 61, N 3. P. 492–499. doi: 10.1080/10408398.2020.1738333

60. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., и др. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости // *Иммунология*. 2019. Т. 40, № 6. С. 34–40.

61. Коков Е.А., Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Андропова Т.М. Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении atopического дерматита у детей // *Русский медицинский журнал*. 2019. № 3. С. 11–14.

62. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2016. Т. 18, № 1. С. 15–20.

REFERENCES

1. Smirnova GI, Mankute GR. Intestinal microbiota and atopical dermatitis in children. *Russ Pediatric J*. 2015;18(6):46–53. (In Russ).

2. Maksimova OV, Gervazieva VB, Zverev VV. Gut microbiota and allergic diseases. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2014;(3):49–60. (In Russ).

3. Sanchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, et al. The importance of allergic diseases for public health: iCAALL statement. *World Allergy Authority J*. 2018;11(1):8. doi: 10.1186/s40413-018-0187-2

4. Ferreira MA, Wong JM, Baurecht H, et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with the risk of allergic diseases. *J Allergy Wedge Immunol*. 2019;143(2):691–699. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.012

5. Bernard A, Nickmiller M, Dumont H. Respiratory tract epithelial defects and risks of allergic diseases: Multiple associations identified in the study of biomarkers among adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(6):714–717. doi: 10.1164/rccm.201409-1748LE

6. Han P, Gu JQ, Li LS, et al. The association between intestinal bacteria and allergic diseases-cause or consequence? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;(11):650893. doi: 10.3389/fcimb.2021.650893

7. Van Niemwegen FA, Penders J, Stobbering EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027

8. Lozupone KA, Stombaugh A, Gordon JI, et al. Diversity, stability and stability of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–230. doi: 10.1038/nature11550

9. Schlaeppi K, Bulgarelli D. The plant microbiome at work. *Mol Plant Microbe Interact*. 2015;28(3):212–217. doi: 10.1094/MPMI-10-14-0334-FI

10. Bokulich NA, Chang J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121

11. Urcell LK, Clemente JK, Radeout JR, et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010

12. Di Costanzo M, Carucci L, Berni C, Biasucci G. Gut microbiome modulation for preventing and treating pediatric food allergies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5275. doi: 10.3390/ijms21155275

13. Frolova EV, Gmshinsky IV, Lysikov YA, et al. Diagnosis of pediatric allergic enteropathy. *Pediatric. Journal named after G.N. Speransky*. 2001;80(2):19–22. (In Russ).

14. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17

15. Li L, Mendis N, Trigui H, et al. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Front Microbiol.* 2014;(5):258. doi: 10.3389/fmicb.2014.00258
16. Younge N, McCann JR, Ballard J, et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight.* 2019;4(19):e127806. doi: 10.1172/jci.insight.127806
17. Biasucci G, Rubin M, Riboni S, et al. The method of delivery affects the bacterial community in the intestines of the newborn. *Early Hum Dev.* 2010;86(Suppl 1):S13–S15. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
18. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and the risk of atopy and allergic diseases: Meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(4):634–642. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
19. De Meij TG, Budding AE, de Groot EF, et al. Composition and stability of intestinal microbiota of healthy children within a Dutch population. *FASEB J.* 2016;30(4):1512–1522. doi: 10.1096/fj.15-278622
20. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome.* 2017;5(1):4. doi: 10.1186/s40168-016-0213-y
21. Kong X, Xu W, Anton S, et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: Impacts of feeding and gender. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751
22. Collado MC, Cerenada M, Neu J, et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res.* 2015;77(6):726–731. doi: 10.1038/ave.2015.54
23. Ward RE, Ninonuevo M, Mills DA, et al. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(6):4497–4499. doi: 10.1128/AEM.02515-05
24. Genia S, Turker M, Hazel T, et al. Human milk oligosaccharides inhibit *Candida albicans* invasion of human premature intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2015;145(9):1992–1998. doi: 10.3945/jn.115.214940
25. Avershina E, Lundgard K, Sekelja M, et al. Transition from infant: To adult-like gut microbiota. *Environ Microbiol.* 2016;18:2226–2236. doi: 10.1111/1462-2920.13248
26. O'Sullivan A, Farber M, Smilowitz JT. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights.* 2015;8(Suppl 1):1–9. doi: 10.4137/NMI.S29530
27. Wang S, Wei Y, Liu L, Li A. Association between breastmilk microbiota and food allergy in infants. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11(7):770913. doi: 10.3389/fcimb.2021.770913
28. Pravdin P, Jordan F, Priami S, Morine MJ. The role of breast-feeding in infant immune system: A systems perspective on the intestinal microbiome. *Microbiome.* 2015;(3):41. doi: 10.1186/s40168-015-0104-7
29. Adlerbert I, Strahan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):343–350. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018
30. Laursen MF, Zahariassen G, Ball M, et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *IUD Microbiol.* 2015;(15):154. doi: 10.1186/s12866-015-0477-6
31. Bonder MJ, Kurilshchikov A, Tigchelaar EF, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet.* 2016;48(11):1407–1412. doi: 10.1038/ng.3663
32. Honda K, Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol.* 2009;2(3):187–196. doi: 10.1038/mi.2009.8
33. Nikolaeva IV, Caregorodcev D, Shajhieva GS. The formation of the intestinal microbiota of the child and the factors influencing this process. *Russ Bulletin Perinatal Pediatrics.* 2018;63(3):13–18. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
34. Rabe H, Lundell AC, Sjöberg F, et al. Neonatal gut colonization by *Bifidobacterium* is associated with higher childhood cytokine responses. *Intestinal Microbes.* 2020;12(1):1–14. doi: 10.1080/19490976.2020.1847628
35. Selma-Royo M, Arroyo CM, Garcia-Mantrana I, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: Impact on host response and intestinal function. *Microbiome.* 2020;8(1):1–19. doi: 10.1186/s40168-020-00940-8
36. Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Ereshko OA, et al. Intestinal microbiota and allergy. Pro- and prebiotics in the prevention and treatment of allergic diseases. *Pediatric Pharmacol.* 2019;16(1):7–18. (In Russ).
37. Johnson SS, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Translation Res.* 2017;(179):60–70. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.010
38. Sun L, Liu V, Zhang LJ. The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis. *J Immunol Res.* 2019;2019:1824624. doi: 10.1155/2019/1824624
39. Jo R, Yama K, Aita Y, et al. Comparison of oral microbiome profiles in 18-month-old infants and their parents. *Sci Rep.* 2021;11(1):861. doi: 10.1038/s41598-020-78295-1
40. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T-cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176
41. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(7):674–681. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x
42. Azad MB, Kozyrsky AL. Perinatal programming of asthma: The role of the gut microbiota. *Klin Def Immunol.* 2012;2012:932072. doi: 10.1155/2012/932072
43. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271
44. Abrahamson TR, Jacobson HE, Anderson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Alergie La Clin Exp.* 2014;44(6):842–850. doi: 10.1111 / cea.12253
45. Azad MB, Konya T, Gutman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632–643. doi: 10.1111/cea.12487
46. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordello J, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy.* 2018;73(1):145–152. doi: 10.1111/all.13232
47. Netebenko OK, Kornienko EA. Intestinal microbiota and probiotics during pregnancy. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2012;91(6):87–95. (In Russ).
48. Kurosh A, Luna RA, Balderas M, et al. Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings

and healthy children. *Pediatrician. Allergy Immunol.* 2018;29(5): 545–554. doi: 10.1111/pai.12904

49. Kanoni BR, Sangwan N, Stefka A, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016;10(3):742–750. doi: 10.1038/ismej.2015.151

50. Thule UJ, Kumagai H, Jumbo E, et al. Probiotics prevent sensitization to oral antigen and subsequent increase in intestinal tightness. Permeability in juvenile and young adult rats. *Microorganisms.* 2019;7(10):463. doi: 10.3390/microorganisms 7100463

51. Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology. *Nutrients.* 2013;5(6):1869–1912. doi: 10.3390/nu5061869

52. Torii A, Tori S, Fujiwara S, et al. Lactobacillus Acidophilus strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines. *Allergol Int.* 2007;56(3):293–301. doi: 10.2332/allergolint.0-06-459

53. Gibson GR, Atkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nats Reverend Gastroenterologist Hepatol.* 2017;14(8):491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75

54. Kuytunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(3):280–286. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ed66

55. Markoviyak P, Slizevska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021

56. Candy DE, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatrician Res.* 2018;83(3): 677–686. doi: 10.1038/ave.2017.270

57. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World allergy organization-mcmaster university guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Authority J.* 2015; 8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2

58. Esposito S, Patria MF, Spina S, et al. Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015;28(3):286–295. doi: 10.1177/0394632015591997

59. Hamayuni RA, Maleki AL, Kafel SH, Abbasi A. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(3):492–499. doi: 10.1080/10408398.2020.1738333

60. Guryanova SV, Borisova OU, Kolesnikova NV, et al. The effect of muramylpeptide on the microbial composition of the oral microflora. *Immunology.* 2019;40(6):34–40. (In Russ).

61. Kokov EA, Kolesnikova NV, Klokova LN, Andronova TM. Clinical efficacy of immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis in children. *Russ Med J.* 2019;3(3):11–14. (In Russ).

62. Kolesnikova NV, Kozlov IG, Guryanova SV, et al. Clinical and immunological efficacy and prospects of using muramyl dipeptides in the treatment of atopic diseases. *Med Immunol.* 2016;18(1):15–20. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* Колесникова Наталья Владиславовна,

д-р биол. наук, профессор;

адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

ORCID: 0000-0002-9773-3408;

eLibrary SPIN: 9685-7584;

e-mail: nvk24071954@mail.ru

Коков Евгений Александрович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-5239-0846;

eLibrary SPIN: 3476-5062;

e-mail: kokovea@gmail.com

Коква Людмила Николаевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-8995-5572;

eLibrary SPIN: 1415-3290;

e-mail: kokovaln@gmail.com

Чурюкина Элла Витальевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-6407-6117;

eLibrary SPIN: 8220-1439;

e-mail: echuryukina@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Natalia V. Kolesnikova, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

address: 4 Mitrofan Sedina street,

350063 Krasnodar, Russia;

ORCID: 0000-0002-9773-3408;

eLibrary SPIN: 9685-7584;

e-mail: nvk24071954@mail.ru

Evgeniy A. Kokov, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-5239-0846;

eLibrary SPIN: 3476-5062;

e-mail: kokovea@gmail.com

Ludmila N. Kokova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-8995-5572;

eLibrary SPIN: 1415-3290;

e-mail: kokovaln@gmail.com

Ella V. Churyukina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-6407-6117;

eLibrary SPIN: 8220-1439;

e-mail: echuryukina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author