

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С.А. Мазурина, В.Б. Гервазиева, В.В. Сверановская

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Intestinal microbiota and allergic diseases

S.A. Mazurina, V.B. Gervazieva, V.V. Sveranovskaya

Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

Резюме

Увеличение числа аллергических заболеваний за последние несколько десятилетий связывают со структурными изменениями в составе кишечной микробиоты, которая играет значимую роль в становлении иммунной системы ребенка. В обзоре представлены данные о роли кишечной микробиоты, этапах её становления и факторах, влияющих на развитие иммунитета. Показано, что микробная колонизация на ранних этапах жизни подвержена влиянию различных факторов. Именно этот период жизни младенца является ключевым моментом для становления иммунной системы и кишечной колонизации микроорганизмами. Обеднение микробного разнообразия может служить причиной развития аллергических заболеваний. Принимая во внимание «гигиеническую гипотезу» возникновения аллергии и способность кишечной микробиоты влиять на иммунный ответ, высказывается суждение, что ранние манипуляции с микробными сообществами кишечника смогут предложить новую стратегию для предотвращения аллергической сенсибилизации.

Ключевые слова: микробиота кишечника, аллергические заболевания, атопия, иммунитет.

Abstract

The increase in allergic diseases over the past several decades is correlated with changes in the composition and diversity of the intestinal microbiota, which plays a significant role in the development of the immune system of the child. There are presented data on the role of the intestinal microbiota, the organization and the factors influencing the development of immunity. It is shown that microbial colonization in the early stages of life is influenced by various factors. Early postnatal life is a key time for the development of the immune system and the colonization of the host microbiota. Microbial deprivation is the cause of allergic diseases. The ability of intestine microbiota to influence immune response resulted in novel approaches in therapy that use these differences in microbiota for therapy and prevention in allergy patients. And therefore on the basis of «hygiene hypothesis» of allergy emergence, a consideration is expressed that early manipulation with intestinal microbial communities may offer a new strategy of allergic sensitization prevention.

Key words: intestinal microbiota, allergic diseases, atopy, immunity.

Введение

Микробиота человеческого организма отличается большим разнообразием и представляет собой целую экосистему. До недавнего времени для понимания роли этой системы в природе и жизни человека микробиологические исследования были сосредоточены на культивировании и изучении отдельных видов микроорганизмов. Развитие современных молекулярных методов, не требующих лабораторного культивирования, позволило существенно расширить и углубить наши представления о структуре микробиоты и ее влиянии на организм человека. Помимо бактериальных сообществ, на которых ранее было сосредоточено большинство исследований, в организме человека обнаружены грибы, вирусы и археи. Такое разнообразие микробиома обеспечивает человека большим количеством генов, чем можно было представить. Не удивительно, что эти микроорганизмы не

только оказывают разнообразное метаболическое воздействие на хозяина, но также могут модулировать целостность тканей и иммунную защиту, что приводит к становлению здоровой экосистемы, неблагоприятной для инвазии и колонизации патогенов.

Микробная популяция заселяет все поверхности тела человека, которые, так или иначе, контактируют с внешней средой (рис. 1). Её заселение и формирование начинается в утробе матери [1] и продолжается в течение первых лет жизни ребенка, стимулируя иммунный ответ и активируя специфическую и неспецифическую защиту организма.

Кожа является внешним покровом, состояние которого зависит от состояния здоровья человека. Часто кожа первая сигнализирует о возникновении патологии в организме, что проявляется в снижении ее стерилизующей активности. В нормальной

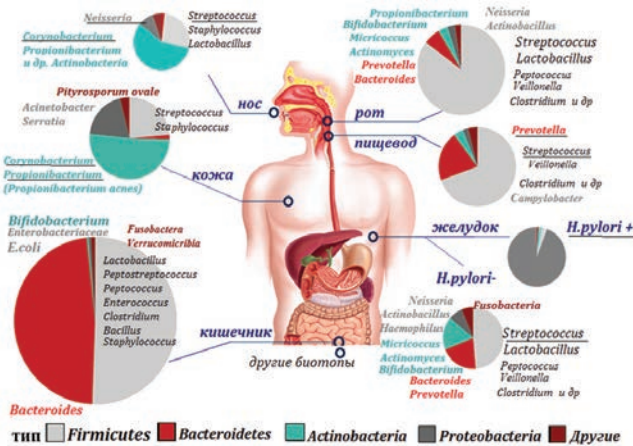


Рис. 1. Микробиом человека

коже представлены типы *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, тогда как *Bacteroidetes*, обитающие преимущественно в кишечнике, встречаются на коже в малом количестве.

Микробиота респираторного тракта не одинакова в отдельных его разделах. У человека главными обитателями носовой полости являются типы *Firmicutes* и *Actinobacteria*, а ротоглотки (орофарингс) – *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Интересно, что микробиота носовой полости соответствует микробиоте кожи, а микробиота орофарингса соответствует микробиоте ротовой полости. В легких, которые до недавнего времени считались стерильными, в норме представлены типы *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Несмотря на уменьшенную биомассу, микробиота легких похожа на таковую орофарингса, что позволяет рассматривать последний в качестве первичного источника легочной микробиоты [2].

Пищевод и желудок обладают собственными популяциями бактерий, структура которых различна у больных и здоровых лиц и зависит от характера пищи. В пищеводе микробиота соответствует микробиологическому составу полости рта. Молекулярными методами было показано, что наиболее часто в желудке представлены отделы *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*. В количественном отношении в желудке *H. pylori*-инфицированных людей преобладают *Proteobacteria*, среди которых доминирующим видом является *H. pylori*, а также *Firmicutes* и *Actinobacteria*. У *H. pylori*-негативных индивидуумов определяют, в основном, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. При анализе микробиоты *H. pylori*-негативных индивидуумов часто отмечают наличие *Streptococcus* spp. и *Lactobacillus* spp. [2, 3].

Биотоп кишечника является наиболее представительным и по численности, и по видовому разно-

образию. Так, в нем может встречаться до 500 видов различных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов). При этом в разных отделах самого биотопа количество и состав микроорганизмов различны. В тонком кишечнике микробов меньше и это преимущественно *Lactobacillus* spp, *Streptococcus* spp и *Veillonella* spp (тип *Firmicutes*), в толстом кишечнике их больше и представлены они, в основном, родами *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus* и *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*), а также родами *Bacteroides* и *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*). Реже встречаются тип *Actinobacteria* (род *Bifidobacterium*) или тип *Proteobacteria* (семейство *Enterobacteriaceae*) [1, 3].

На формирование микробиоценоза оказывают влияние множество эндогенных и экзогенных факторов. Заселение микробиоты начинается еще в утробе матери и проходит несколько этапов (рис. 2), что напрямую связано с изменением характера питания и в большей степени затрагивает количественный и видовой состав.



Рис. 2. Влияние внешних факторов на формирование кишечной микробиоты детей

Этапы становления микробиоты и факторы, влияющие на развитие иммунитета

В настоящее время в литературе имеется несколько точек зрения на формирование кишечной микробиоты плода. Ряд авторов считают, что передача материнской микробиоты потомству начинается во время беременности [4, 5], обеспечивая первоначальный микробиом плода. Так, было показано, что в плаценте, околоплодных водах [6,7], пуповинной крови и в меконии [8] присутствуют бактерии родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus*. Микробиота плода может изменяться в течение внутриутробного развития [9, 10], что характеризуется снижением общего разнообразия микробного состава, а также увеличением количества *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Такие изменения во время бере-

менности, по-видимому, связаны с метаболическими потребностями плода. Однако М. Hornef и J. Penders, проанализировав исследования, посвященные данной тематике, пришли к заключению, что на сегодняшний день данных, свидетельствующих о существовании микробиоты плода, недостаточно [11]. В процессе родов, проходя по родовым каналам, новорожденный в небольших количествах заглатывает представителей вагинальной и кишечной микробиоты матери — бактерии родов *Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus* [12]. В результате оперативного родовспоможения микрофлора кишечника заселяется бактериями из окружающей среды и с материнской кожи. В основном, это бактерии родов *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [13, 14]. В ряде работ было показано, что младенцы, рожденные с помощью кесарева сечения, более склонны к развитию ожирения, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), астмы и атопии [12, 15, 16, 17].

Большое влияние на формирование микробиоты ребенка оказывает грудное вскармливание [14, 18]. Грудное молоко содержит большое количество разнообразных сложных олигосахаридов, действующих как рецепторы-ловушки, которые препятствуют прикреплению потенциальных патогенов к слизистой оболочке кишечника и выводят их из организма. Это, в свою очередь, способствует колонизации бифидо- и молочнокислых бактерий [19], в том числе *Bifidobacterium longum subsp. infantis* [20]. Кроме того, материнское молоко является источником неспецифических факторов защиты (лактоферрин, лизоцим, пропердин, интерферон и т.д.), иммуноглобулинов, макрофагов, активных лимфоцитов, необходимых для формирования иммунной системы новорожденного и становления микробиоценоза кишечника.

Введение твердой пищи приводит к резким изменениям в составе кишечной микробиоты. Наличие новых пищевых субстратов, включающих неперевариваемые углеводы (пищевые волокна), вызывает изменение относительной численности тех членов микробного сообщества, которые могут их использовать и выживать на имеющихся источниках энергии. Например, показано уменьшение относительной численности бифидобактерий или энтеробактерий и увеличение относительной численности некоторых видов *Clostridia* [18]. Такие изменения обеспечивают более «взрослый» и более стабильный состав кишечной микробиоты.

При всей относительной стабильности кишечной микробиоты у здоровых взрослых на ее состав также могут влиять различные факторы окружающей среды (гигиена, использование антибиотиков, диеты и др.) [11].

Известно, что диета с высоким содержанием жира и сахара, так называемая «западная диета»,

оказывает существенное неблагоприятное воздействие на состав и разнообразие кишечной микробиоты, приводя к несбалансированности экосистемы, называемой дисбактериозом. Так, профили кишечной микробиоты у лиц, потребляющих высококалорийную пищу, и у лиц, потребляющих пищу с низким содержанием жира и сахара, но богатую овощами и пищевыми волокнами, различны [21]. Профиль кишечной микробиоты последних чаще ассоциируется с заметным увеличением бактерий рода *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*) и других микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, сравнивающего кишечный микробный профиль европейских и африканских детей, в котором установлено преобладание типа *Bacteroidetes* и заметное увеличение бактериального разнообразия у африканских детей, в то время как у европейских детей отмечено преобладание типа *Firmicutes* [22]. Состав кишечной микробиоты, характерный для людей, потребляющих богатую полисахаридами пищу, позволяет максимизировать выработку энергии из богатой клетчаткой пищи, а также защищает от воспаления в ЖКТ и от других хронических воспалительных заболеваний. В целом, эти исследования показывают, что состав пищи, которую мы едим, а именно относительные количества жира, клетчатки и сахара, играет важную роль в формировании нашего микробиома и тем самым влияет на нашу иммунную систему.

К факторам, влияющим на формирование и структуру микробиома, относится также окружающая среда. В атмосферном воздухе находится от нескольких сотен до нескольких десятков и сотен тысяч микроорганизмов в 1 м³, которые, в свою очередь, тоже служат источником формирования микробиома новорожденного и развития иммунитета. Так, в недавнем исследовании было обнаружено меньшее биологическое разнообразие воздуха в окрестностях домов у людей с атопией и значительно меньшее общее разнообразие гамма-протеобактерий на их коже, в сравнении со здоровыми людьми [23]. У детей амишей, выросших на обычных фермах, распространенность аллергических заболеваний была ниже, чем у детей (гуттеритов), выросших на промышленных фермах, несмотря на сходство генетического фона. Полагают, что это связано с преобладанием в бактериальном составе домашней пыли амишей бактерий семейства *Bartonellaceae*, у которых высокий уровень эндотоксина [24].

Ранний постнатальный период жизни является ключевым для развития иммунной системы и колонизации хозяина микробиотой. Именно этот этап нестабилен и чувствителен для микробного сообщества. Изменения, которые происходят в

это время, вызывают глубокие и невосстанавливаемые последствия для микробиома и впоследствии для иммунитета. Недостаточное разнообразие микробных сообществ в начале жизни может влиять на развитие различных воспалительных заболеваний, в том числе и аллергических. Подтверждением тому явились исследования Russell et al., в которых было оценено влияние антибиотиков на развитие экспериментально вызванной аллергической астмы. Как показали результаты, у новорожденных мышей после введения ванкомицина уменьшилось разнообразие кишечной микрофлоры, увеличилась тяжесть воспаления в легких и снизилось число Treg-клеток в кишечнике [25].

Взаимодействие микробиоты с иммунной системой слизистой кишечника

Микробиота кишечника представляет собой неиммунный компонент слизистой оболочки кишечника, но может взаимодействовать с клетками иммунной системы и влиять на её развитие в слизистой кишечника. Различные исследования [26, 27, 28, 29] показали, что развитие ультраструктуры слизистой оболочки кишечника зависит от заселения просветными микроорганизмами, в том числе бактериями. Так, у безмикробных «germfree» (GF) мышей снижено число интраэпителиальных лимфоцитов, Пейеровы бляшки развиваются с поврежденными герминативными центрами, а в собственной пластинке слизистой оболочки меньше IgA секретирующих плазматических клеток и CD4+ Т-клеток. У этих животных клетки Th17 почти полностью отсутствуют. Количество регуляторных Т-клеток и врожденных лимфоидных клеток снижено по сравнению с таковыми у мышей, выращенных в обычных условиях. С другой стороны, у GF-мышей обнаруживается увеличенное количество iNKT-клеток и высокие уровни IgE на фоне повышенной чувствительности бронхов и усиленной воспалительной реакции в ЖКТ [25, 29]. В-клетки у таких новорожденных мышей подвергаются переключению изотипа на IgE в слизистой оболочке в присутствии CD4+ Т-клеток и IL-4, независимо от экспрессии МНС класса II. Разнообразие микробного пейзажа в послеродовом периоде может восстановить функции слизистой кишечника у этих мышей и способствовать нормальному возрастному созреванию Th1 [30] и Treg [24], необходимых для подавления Th2 аллергических реакций и предотвращения экзогенного проникновения патогенных микроорганизмов.

Недавно была показана роль бактерий-симбионтов, обитающих в кишечнике, в индукции Treg и дендритных клеток, которые, в свою очередь, обеспечивают преимущественный рост симбионтов [31, 32]. Во время ранней колонизации как симбионты, так и патогенные штаммы поступа-

ют в ЖКТ и могут быть обнаружены в нормальной микробиоте здоровых детей. Взаимодействие между иммунной системой и микроорганизмами способствует распространению симбионтов и сдерживанию патогенных штаммов.

Некоторые из прорегуляторных эффектов микробиоты опосредованы бактериальными молекулами. К последним относят, например, бутират и пропионат, продуцируемые высоко чувствительными к кислороду анаэробами, принадлежащими к *Clostridium* кластерам IV, X и XVIII, а также полисахарид А (PSA) от *Bacteroides fragilis* [33, 34]. Модели на животных показывают центральную роль PSA в коррекции иммунной дисрегуляции неинфицированных мышей и стимулировании созревания иммунной системы, что обеспечивает молекулярную основу симбиоза «бактерия — хозяин». На модели экспериментального колита показано, что PSA является необходимым фактором подавления опосредованного симбионтами воспаления, по-видимому, в результате продукции IL-10 CD4+ Т-клетками [32].

Долгое время считалось, что бактерии кишечника не контактируют напрямую с энтероцитами — клетками кишечного эпителия. Это оказалось неверным для грамположительной сегментированной нитчатой бактерии (*segmented filamentous bacterium* — SFB), тип *Firmicutes*, тесно связанной с родом *Clostridium* и выделенной в два предполагаемых рода *Candidatus Arthromitus* и *Candidatus Savagella* [35, 36]. Эти микробы, описанные более 40 лет назад как комменсалы у млекопитающих, оказались способными определять развитие особого типа иммунных клеток, защищающих кишечник от инфекций. «Головной» сегмент бактерии буквально входит в энтероцит, не повреждая его мембрану, а в месте контакта происходит эндоцитоз — выпячивание мембраны энтероцита и образование везикулы, названной MATE (microbial adhesion-triggered endocytosis), — эндоцитоз, обусловленный бактериальной адгезией. С помощью таких везикул бактерии передают свои антигены. Так, был обнаружен бактериальный белок P3340, который оказался ответственным за размножение специфических Th17 клеток [37]. Последние защищают грызунов от патогенного микроорганизма *Citrobacter rodentium*, снижая его рост. SFB способны также вызывать локальный иммунный ответ: в частности, индуцируют такие медиаторы воспаления, как TNF, IL-1α и сывороточный амилоидный белок А 1-3 (Saa1-3), усиливают выработку лактоферрина, формируют среду, благоприятную для привлечения В-клеток, нейтрофилов, дендритных клеток и моноцитов, привлекают и активируют Т-клетки [36]. Это препятствует «прилипанию» патогенных микроорганизмов, таких как патогенная *E. coli* и вирулентные штаммы *S. enteritidis*,

к клеточной стенке кишечника, тем самым нарушая колонизации этих микробов. Кроме того, было показано, что присутствие *SFB* в кишечнике способствует защите от ротавирусной инфекции, путем изменения в экспрессии генов хозяина и обновления эпителиальных клеток кишечника, а также прямой нейтрализации вирусной инфекции [38].

Следует отметить, что колонизация *SFB* у людей происходит в определенный возрастной период. Эти бактерии были обнаружены у 25% младенцев моложе 6 месяцев и у 78% детей от 7 до 12 месяцев, у детей старше 3 лет — только в 6% случаев. Авторы заключили, что *SFB* обычно колонизируют кишечник человека в раннем возрасте, но затем очищаются у большинства людей к 3 годам [36]. Таким образом, колонизация *SFB* имеет важное значение для становления иммунной системы человека.

В то же время у мышей с иммунной недостаточностью индукция *SFB* Th-17 связана с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный артрит и аутоиммунный энцефаломиелит). Заселение микробиоты кишечника *SFB*, *Clostridium* spp. и *Alcaligenes* spp. стимулирует синтез sIgA у GF мышей [39]. Правильное развитие системы sIgA является одним из важнейших элементов поддержания гомеостаза и снижения воспалительной реакции в кишечнике, способствующим распространению симбионтов и сдерживанию патогенных штаммов. Такие симбионты, как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, активно усиливают действие sIgA, конкурируя с патогенными штаммами бактерий [40]. sIgA, опсонизируя симбиотические бактерии, повышает местную адгезию, усиливает плотность межклеточных контактов и играет важную роль в обеспечении барьерной функции, а также повышает экспрессию рецептора полимерного иммуноглобулина и лимфопоэтина. Недостаток sIgA-продуцирующих клеток или пониженная функция sIgA в значительной мере способствуют развитию пищевой аллергии.

Муцин MUC2, секретируемый бокаловидными клетками слизистой оболочки, образует плотную сеть, которая служит физическим барьером и препятствует перемещению и прикреплению патогенных бактерий к стенке кишечника. В свою очередь, *Bacteroides thetaiotaomicron* стимулируют интраэпителиальные лимфоциты к продукции антимикробных пептидов, лектина С-типа (например, REGIII γ) и увеличивают экспрессию матричных металлопротеиназ (ММР), необходимых для образования активных дефензинов. Слой слизи, образованный муцинами, может улавливать эти антимикробные соединения, тем самым повышая их потенциальные защитные эффекты непосредственно на поверхности слизистой оболочки или вблизи нее [26, 27]. *Bacteroides thetaiotaomicron*

обладает также способностью подавлять воспалительную реакцию и активацию NF κ B, экспортируя субъединицу NF κ B из ядра в цитоплазму в PPAR-зависимом пути. Эта бактерия вместе с другими подобными сегментированными бактериями (*SFB*) может активировать и регулировать продукцию ферментных фукозилтрансфераз, необходимых для поддержания гомеостаза [41]. Наличие нескольких видов *Lactobacillus* в ЖКТ способствует целостности барьера и поддерживает баланс цитокинов Th1/Th2/Th3 [42]. Интраэпителиальные лимфоциты могут также реагировать на стимуляцию *Clostridium* spp., активируя ММР, необходимые для превращения про- TGF- β в его активную форму [26, 43, 44]. Это обеспечивает противовоспалительное микроокружение, необходимое для дифференцировки Treg и продукции sIgA. Кроме того, некоторые микроорганизмы-резиденты обладают способностью регулировать репертуар и специфичность sIgA.

Микробиота кишечника взаимодействует с клетками врожденной иммунной системы путем модуляции экспрессии TLRs на поверхности иммуночувствительных клеток, что ведет к активации MAP-киназ и транскрипционных факторов NF- κ B и AP-1, обеспечивающих индукцию разных про- и противовоспалительных цитокинов. В эксперименте *in vitro* при обработке энтероцитов человека линии HT-29 грамотрицательными бактериями отмечен синтез провоспалительных цитокинов TNF α , IL-8, MCP-1, GM-CSF, и эта продукция усиливалась в присутствии *Escherichia coli* и IFN γ . Кисломолочные бактерии подобного эффекта не оказывали. В другом исследовании при изучении взаимодействия лакто- и бифидобактерий с лейкоцитами крови человека с помощью проточной цитометрии было установлено, что штамм *Lactobacillus johnsonii* La1, высоко адгезивный к интерстициальным эпителиальным клеткам, стимулировал иммунокомпетентные клетки в направлении как пролиферации, так и продукции цитокинов IL-12 и IFN γ . При использовании штамма *E. coli* этот эффект не наблюдали. Наконец, при совместном культивировании клеток линии CaCo2 с мононуклеарами и стимуляции штаммами *E. coli* K-12 и *Lactobacillus casei* 681 была индуцирована продукция провоспалительных цитокинов TNF α , IL-8 и MCP-1. В свою очередь, *L. johnsonii* не стимулировал продукцию этих цитокинов, зато усиливал синтез мРНК TGF β [45].

Описана еще одна группа клеток (врожденные лимфоидные клетки ILC1, ILC2 и ILC3), присутствующая в значительном количестве в слизистой оболочке кишечника. Эти клетки демонстрируют лимфоидную морфологию, но не имеют специфических антигенных рецепторов [46]. Врожденные лимфоидные клетки преимущественно располо-

жены в непосредственной близости от эпителия слизистой и могут легко перекрестно взаимодействовать с местными иммунными и эпителиальными клетками. Врожденные лимфоидные клетки ILC2 и ILC3 наиболее известны своей ролью в регуляции и поддержании комменсалов, а также в защите хозяина от кишечных патогенов. ILC2 секретируют цитокины типа 2 (то есть IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13), хорошо известные своей функцией в тканях слизистой оболочки, тогда как ILC3 секретируют преимущественно IL-17 и IL-22. Эти клетки активируются и мигрируют к местам слизистой под действием цитокинов, секретируемых из интраэпителиальных лимфоцитов, которые стимулируются микробами кишечника. Следует отметить, что некоторые из этих цитокинов могут активировать эпителиальные и бокаловидные клетки к продукции и секреции антимикробных пептидов и муцинов, которые, в свою очередь, могут регулировать и влиять на состав и разнообразие микробиоты. Так, SFB побуждает ILC3s секретировать IL-22, увеличивая экспрессию фукозилтрансферазы 2, которая добавляет субъединицу фукозы к гликозилированной поверхности эпителиальных клеток [41, 46]. Комменсалы, в свою очередь, обладают фукозидазой, которая может удалить субъединицу фукозы из фукозилированного углевода на поверхности эпителия и использовать его для собственного выживания. Большинство патогенных микроорганизмов не имеют этого фермента и поэтому не могут конкурировать с резидентными микробами за выживание.

Таким образом, антигены кишечной микробиоты не просто игнорируются иммунной системой микроорганизма, но являются триггерами активации иммуносупрессорных процессов, предотвращая возникновение иммунопатологических реакций [48]. Колонизация кишечника микроорганизмами определяет уравновешенный ответ клеток-хелперов (Th1/Th2/Th3) и предотвращает их нестабильность. Развитие нестабильности по пути Th2 способствует развитию атопии, в то время как нестабильность Th1 лежит в основе развития воспалительных заболеваний кишечника — болезни Крона и др.

Кишечная микробиота и аллергические заболевания

Еще в начале 1980-х гг. ученые связали развитие пищевой аллергии у детей с дисбактериозом кишечника. В 1984 г. И.В. Куваева и др. исследовали 60 детей с дерматологическим синдромом, вызванным пищевой аллергией, и обнаружили дефицит таких родов бактерий, как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, в сочетании с увеличением семейства *Enterobacteriaceae*. В 1999 г. В. Bjorksten et al. провели исследование по типу случай — контроль

среди двухлетних детей с аллергией и здоровых детей из Эстонии и Швеции. Было обнаружено, что дети с аллергией реже колонизированы родами *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми детьми в обеих странах. Позже эта же группа авторов в проспективном исследовании показала, что в течение всего первого года жизни у детей с низкой колонизацией рода *Bifidobacterium* чаще развивались аллергические заболевания. С тех пор в целом ряде исследований, основанных на культуральных методах, продемонстрированы различия в составе микробиоты новорожденных, связанные с развитием аллергических заболеваний. В 2007 г. J. Penders et al. в Нидерландах провели первое масштабное исследование, целью которого было выявление связи между составом кишечной микробиоты и развитием атопических заболеваний. Как показали результаты исследования 957 детей, наличие *E.coli* связано с более высоким риском развития экземы, а наличие *Clostridium difficile* — с развитием экземы, а также рецидивирующих хрипов и аллергической сенсibilизации. Кроме того, установлено, что наличие *C.difficile* тесно связано с выявлением в дальнейшем атопического дерматита.

Связь между изменениями микробиома и развитием аллергических заболеваний была также неоднократно продемонстрирована в экспериментальных моделях при сравнительных исследованиях со стерильными и колонизированными микроорганизмами мышами. Так, у стерильных мышей выявлено преобладание Th2-ответа и развитие аллергических реакций в дыхательных путях [48]. Введение овалбумина сенсibilизированным свободным от бактерий мышам приводило к увеличению инфильтрации лимфоцитов и эозинофилов в дыхательных путях и к увеличению Th2 цитокинов и специфических к овалбумину IgE. При этом повышенная аллергическая реакция коррелировала с пониженной секрецией IgA эпителием бронхов, снижением числа плазматических клеток и альвеолярных макрофагов, а также увеличением числа базофилов. Количество Treg-клеток и уровень регуляторных цитокинов оставались неизменными [49, 50]. Показано также, что введение беременным мышам линии BALB/c аэрозольного эндотоксина (липолисахарида/ LPS *Escherichia coli*) [51] или контакт с пробиотическими бактериями *Acinetobacter lwoffii* [52] и *Lactobacillus rhamnosus* [53] способствовали подавлению воспаления в дыхательных путях и защищали от развития аллергических заболеваний у потомства. Участие кишечных бактерий в модуляции иммунного ответа в сторону Th2-типа продемонстрировано в опытах на здоровых трехнедельных мышках, у которых введение антибиотиков привело к ликвидации всех грамотрицательных

бактерий в фекалиях и к развитию аллергической реакции в дыхательных путях, обусловленной *Aspergillus fumigatus* или овалумбином. И наконец, у мышей с пищевой аллергией, в отличие от здоровых мышей, высевали в высоких титрах *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* [54].

В настоящее время аллергические заболевания являются одним из самых распространенных недугов, поражающих человека. Аллергические заболевания традиционно ассоциируются с дисрегуляцией Th1/Th2 иммунного ответа в сторону Th2-типа. Исследование новорожденных показало, что в течение первых 2 лет жизни у неаллергических детей Th2-ответ постепенно уменьшается [55]. В связи с этим было высказано предположение, что иммунная система для уменьшения соотношения Th2/Th1 ответа нуждается в Th1-стимуляции из окружающей среды, то есть в воздействии патогенных микроорганизмов в раннем периоде жизни. Многие бактериальные инфекции способны обеспечить такой стимул. Как было показано еще в 2000 – 2002 гг., введение вакцинного штамма БЦЖ улучшало течение экспериментальной аллергической астмы у мышей, а введение убитой *Mycobacterium vaccae* снижало тяжесть атопического дерматита у детей. Воздействие таких патогенных микроорганизмов, как *Helicobacter pylori*, или паразитов также было связано с уменьшением случаев аллергических заболеваний [56].

Последние исследования в этой области показали, что развитие здоровой иммунной системы ребенка зависит от разнообразия состава микробиоты кишечника, а не от наличия или отсутствия специфических штаммов микроорганизмов. В исследовании I.N. Ismail et al. проанализированы образцы фекалий 98 детей с высоким риском развития аллергических заболеваний. Было обнаружено, что у детей с более разнообразной кишечной микробиотой в течение первой недели жизни риск развития экземы в 12-месячном возрасте существенно снижался. Наследственные факторы при этом не играли значимой роли [57]. Исследования, свидетельствующие о том, что ранняя кишечная колонизация лактобацилл и/или бифидобактерий связана со снижением риска развития аллергических заболеваний, легли в основу попыток модуляции микробной среды с использованием пробиотиков. Способность пробиотиков оказывать иммуномодулирующее действие, стимулировать синтез sIgA и IL-10, подавлять продукцию TNF α , ингибировать индуцированную антигеном активацию Т-клеток была продемонстрирована в экспериментальных моделях [58, 59]. Но, несмотря на эти положительные результаты в эксперименте, преимущество пробиотиков в лечении аллергических заболеваний у взрослых не подтвердилось.

Однако их применение в раннем детстве и/или в младенчестве может являться эффективным подходом для профилактики аллергических заболеваний [60].

Еще одним немаловажным обсуждаемым вопросом в развитии аллергии является роль вертикальной передачи бактерий от матери к ребенку. В своем исследовании K. Rudi et al., используя цепь Маркова, смоделировали потенциальную передачу IgE-сенситизации от матери к ребенку через бактериальную колонизацию, основанную на анализе индивидуальных образцов от 117 матерей и их детей [61]. Авторы определили наиболее высокую вероятность IgE-сенситизации ребенка в ситуации с низким количеством *E. coli* и высоким содержанием *B. fragilis* в микробиоте матерей. И наоборот, низкое количество *B. fragilis* и высокое *E. coli* в микробиоте матерей было отрицательно взаимосвязано с IgE-сенситизацией ребенка. Эти данные сопоставимы с исследованиями [62, 63], в которых показано, что как *E. coli*, так и *B. fragilis* могут модулировать иммунную систему. Кишечная палочка является сильным триггером врожденной иммунной системы, в то время как *B. fragilis* оказывает иммунодепрессивное действие. В этой связи модель K. Rudi et al. предполагает, что ранняя стимуляция иммунной системы *B. fragilis* и *E. coli* защищает от дальнейшего развития IgE-сенситизации, независимо от более поздней колонизации этих бактерий.

Эти интересные находки подтверждают гипотезу о том, что аллергия имеет частично «инфекционный» характер, передающийся от матери к ребенку через микробиоту кишечника. Микробное сообщество человеческого организма может играть как защитную роль в аллергических реакциях, так и патогенную, влияя, в том числе, на тяжесть аллергических заболеваний.

Заключение

Развитие аллергических заболеваний является результатом сложного взаимодействия генетических, эпигенетических, экологических факторов в раннем периоде жизни человека. Обнаружение микробной ДНК в фетоплацентарной системе плода и передача меченых бактериальных штаммов плоду в мышинных моделях показывают, что переход материнской микробиоты к потомству может начаться во время беременности, обеспечивая тем самым первоначальный микробиом плода. Вполне возможно, что этот первоначальный состав кишечной микробиоты может повлиять на колонизацию кишечника в первые годы жизни и последующую восприимчивость к аллергическим заболеваниям. Действительно, недавние исследования подчеркнули важность перинатального программирования микробиоты кишечника не

только в контексте аллергических заболеваний, но и при других воспалительных заболеваниях. Тем не менее, мы еще далеки от понимания того, что составляет здоровый кишечный микробиом и что способствует иммунной толерантности. Колонизация разнообразной микробиотой в первые недели жизни имеет решающее значение для развития здоровой иммунной системы [1]. Неспособность достичь определенного уровня разнообразия или отсутствие ключевых микробных компонентов в раннем возрасте приводят к дисрегуляции иммунитета, подобно тому, что наблюдается у неинфицированных мышей. Таким образом, понимание механизмов взаимодействия микробиоты с организмом хозяина позволит оценить их влияние на развитие аллергических заболеваний и будет иметь ключевое значение для разработки новых методов их профилактики и лечения.

Литература

1. Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol.* 2017; 198(2): 557-563.
2. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(5): 592-602.
3. Kyburz A, Müller A. The Gastrointestinal Tract Microbiota and Allergic Diseases. *Dig Dis.* 2016;34(3):230-43.
4. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 565 – 76.
5. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631.
6. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012; 102: 178 – 84.
7. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, et al. Bacteria Localization and Chorion Thinning among Preterm Premature Rupture of Membranes. *PLoS One.* 2014; 9(1): e83338.
8. Gosalbes MJ, Llop S, Vall s Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 198 – 211.
9. Prince AL, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1): 14-22.
10. Беляева, И.А. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы / И.А. Беляева [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — № 12 (3). — С. 296 – 303.
11. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol.* 2017;10(3):598-601. doi: 10.1038/mi.2016.141.
12. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J.* 2017; 10(1): 2.
13. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008; 32: 603 – 11.
14. Cabrera-Rubio R, Collado MC, 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: 544 – 51.
15. Isokpehi RD, Simmons SS, Johnson MO, Payton M. Genomic Evidence for Bacterial Determinants Influencing Obesity Development. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(4). pii: E345.
16. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18: 857 – 862.
17. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis KN, Yiallourous PK. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based crosssectional study. *BMC Pediatr* 2012; 12:179.
18. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology* 2011; 157: 1385 – 1392.
19. Sela DA, Mills DA. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends Microbiol* 2010; 18: 298 – 307.
20. Gura T. Nature's first functional food. *Science*; 2014; 345 (6198), 747 – 749.
21. Lone JB, Koh WY, Parray HA, Paek WK, Lim J, Rathner IA, Jan AT. Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. *Microb Pathog.* 2018;124:266-271.
22. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-6.
23. Ilkka Hanski, Leena von Hertzen, Nanna Fyhrquist, Kaisa Koskinen, Kaisa Torppa, Tiina Laatikainen, Piia Karisola, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *PNAS*, 2012; 109(21): 8334-8339.
24. Stein M M, Hrusch C L, Gozdz J. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(5):411-421
25. Tulic MK, Andrews D, Crook ML, Charles A, Tourigny MR, Mogbel R et al. Changes in thymic regulatory T-cell maturation from birth to puberty: differences in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 199 – 206.
26. Kabat AM, Srinivasam N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol* 2014; 35: 507-17.
27. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352: 539-44.
28. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010; 1(4): 367-82.
29. Cahenzli J., Y. Koller, M. Wyss, M.B. Geuking, K.D. McCoy. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 559 – 570.
30. Tulic MK, Hodder M, Forsberg A et al. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 470 – 8.
31. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1465 – 78.

32. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453:620–5.
33. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446–50.
34. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly Y M et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–73.
35. Bolotin A, de Wouters T. Genome Sequence of “*Candidatus Arthromitus*” sp. Strain SFB-Mouse-NL, a Commensal Bacterium with a Key Role in Postnatal Maturation of Gut Immune Functions? *Genome Announc.* 2014 Jul-Aug; 2(4): e00705-14.
36. Ericsson A.C., Hagan C.E., Davis D.J. Segmented Filamentous Bacteria: Commensal Microbes with Potential Effects on Research Comp Med. 2014 Apr; 64(2): 90–98.
37. Ladinsky MS, Araujo LP, Zhang X, Veltri J, Galan-Diez M, Soualhi S et al. Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis. *Science* 2019; 363(6431).
38. Shi Zh, Andrew T. Gewirtz, et al. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*, 2019
39. Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, et al. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(16): 7419-24.
40. Mathias A, Duc M, Favre L, Benyacoub J, Blum S, Corthésy B. Potentiation of polarized intestinal Caco-2 cell responsiveness to probiotics complexed with secretory IgA. *J Biol Chem* 2010; 285: 33906–13.
41. Pickard JM, Chervonsky AV. Intestinal fucose as a mediator of host-microbe symbiosis. *J Immunol* 2015; 194: 5588-93.
42. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, 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): 1260-7.
43. Caballero S, Pamer EG. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 227-56.
44. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12;5-9; Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16:1024-33.
45. Blum S, Alvarez S, Haller D, Perez P, Schiffrin EJ. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1999; 76(1-4): 199-205.
46. McKenzie ANJ, Spits H, Ebert G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014; 41: 366-74.
47. Weng M., Walker W. A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis* 2013; 4: 203–214.
48. Hrnčir T, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC Immunol* 2008; 9: 65-76.
49. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 198-205.
50. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel Mj, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 76: 133-144.
51. Reiprich M, Rudzok S, Schütze N, Simon JC, Lehmann I, Trump S et al. Inhibition of endotoxin-induced perinatal asthma protection by pollutants in an experimental mouse model. *Allergy* 2013; 68: 481–9.
52. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009; 206: 2869–77.
53. Blümer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 348–57.
54. Magali Noval Rivas, PhD,a, Oliver T. Burton, et all. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan; 131(1): 10.1016/j.jaci.2012.10.026.
55. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 153-159.
56. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Amberbir A, Medhin G, Fogarty A, Robinson K, Davey G. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47 (10): 1299-1308. doi: 10.1111/cea.12995.
57. Ismail Ih, Oppedisano F, Joseph Sj, Boyle Rj, Licciardi Pv, Robins-Browne Rm, 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: 674-681.
58. Peters VBM, van de Steeg E, van Bilsen J, Meijerink M. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre- and probiotics. *Benef Microbes*. 2019; 4:1-12. doi: 10.3920/BM2018.0066.
59. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019; 10(1): S49-S66.
60. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*. 2019; 6(2). pii: E24. DOI: 10.3390/children6020024.
61. Rudi K, Storror O, Oien T, Johnsen R. Modelling bacterial transmission in human allergen-specific IgE sensitization. *Lett Appl Microbiol* 2012; 54: 447-454.
62. Lodinova-Zadnikova, R., Prokesova, L., Kocourkova, I., Hrdy, J. and Zizka, J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 201–206.
63. Troy, E.B. and Kasper, D.L. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci* 2010; 15: 25–34.

References

1. Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol*. 2017; 198(2): 557-563.
2. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 592-602.
3. Kyburz A, Müller A. The Gastrointestinal Tract Microbiota and Allergic Diseases. *Dig Dis*. 2016;34(3):230-43.
4. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 565–76.

5. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631.
6. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012; 102: 178–84.
7. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, et al. Bacteria Localization and Chorion Thinning among Preterm Premature Rupture of Membranes. *PLoS One*. 2014; 9(1): e83338.
8. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 198–211.
9. Prince AL, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med*. 2014; 32(1): 14-22.
10. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Turti T.V., Mitish M.D., Potekhina T.V. Intestinal Microbiota in Premature Children – the Modern State of the Problem (Literature Analysis). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(3):296-303. (In Russ.)
11. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol*. 2017;10(3):598-601. doi: 10.1038/mi.2016.141.
12. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 2.
13. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008; 32: 603–11.
14. Cabrera-Rubio R, Collado MC, 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: 544–51.
15. Isokpehi RD, Simmons SS, Johnson MO, Payton M. Genomic Evidence for Bacterial Determinants Influencing Obesity Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4). pii: E345.
16. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012; 18: 857–862.
17. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis KN, Yiallourous PK. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based crosssectional study. *BMC Pediatr* 2012; 12:179.
18. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology* 2011; 157: 1385–1392.
19. Sela DA, Mills DA. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends Microbiol* 2010; 18: 298–307.
20. Gura T. Nature's first functional food. *Science*; 2014; 345 (6198), 747–749.
21. Lone JB, Koh WY, Parray HA, Paek WK, Lim J, Rathner IA, Jan AT. Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. *Microb Pathog*. 2018;124:266-271.
22. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-6.
23. Ilkka Hanski, Leena von Hertzen, Nanna Fyhrquist, Kaisa Koskinen, Kaisa Torppa, Tiina Laatikainen, Piia Karisola, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *PNAS*, 2012; 109(21): 8334-8339.
24. Stein M M, Hrusch C L, Gozdz J. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(5):411-421
25. Tulic MK, Andrews D, Crook ML, Charles A, Tourigny MR, Moqbel R et al. Changes in thymic regulatory T-cell maturation from birth to puberty: differences in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 199–206.
26. Kabat AM, Srinivasam N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol* 2014; 35: 507-17.
27. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352: 539-44.
28. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010; 1(4): 367-82.
29. Cahenzli J., Y. Koller, M. Wyss, M.B. Geuking, K.D. McCoy. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 559–570.
30. Tulic MK, Hodder M, Forsberg A et al. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 470–8.
31. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1465–78.
32. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453:620–5.
33. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446–50.
34. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly Y M et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–73.
35. Bolotin A, de Wouters T. Genome Sequence of "Candidatus Arthromitus" sp. Strain SFB-Mouse-NL, a Commensal Bacterium with a Key Role in Postnatal Maturation of Gut Immune Functions? *Genome Announc*. 2014 Jul-Aug; 2(4): e00705-14.
36. Ericsson A.C., Hagan C.E., Davis D.J. Segmented Filamentous Bacteria: Commensal Microbes with Potential Effects on Research Comp Med. 2014 Apr; 64(2): 90–98.
37. Ladinsky MS, Araujo LP, Zhang X, Veltri J, Galan-Diez M, Soualhi S et al. Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis. *Science* 2019; 363(6431).
38. Shi Zh, Andrew T. Gewirtz, et al. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*, 2019
39. Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, et al. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(16): 7419-24.
40. Mathias A, Duc M, Favre L, Benyacoub J, Blum S, Corthésy B. Potentiation of polarized intestinal Caco-2 cell responsiveness to probiotics complexed with secretory IgA. *J Biol Chem* 2010; 285: 33906–13.
41. Pickard JM, Chervonsky AV. Intestinal fucose as a mediator of host-microbe symbiosis. *J Immunol* 2015; 194: 5588-93.
42. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, 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): 1260-7.

43. Caballero S, Pamer EG. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 227-56.

44. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12;5-9; Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16:1024-33.

45. Blum S, Alvarez S, Haller D, Perez P, Schiffrin EJ. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1999; 76(1-4): 199-205.

46. McKenzie ANJ, Spits H, Ebert G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014; 41: 366-74.

47. Weng M., Walker W. A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis* 2013; 4: 203 – 214.

48. Hrnčir T, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC Immunol* 2008; 9: 65-76.

49. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 198-205.

50. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel Mj, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 76: 133-144.

51. Reiprich M, Rudzok S, Schütze N, Simon JC, Lehmann I, Trump S et al. Inhibition of endotoxin-induced perinatal asthma protection by pollutants in an experimental mouse model. *Allergy* 2013; 68: 481 – 9.

52. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009; 206: 2869 – 77.

53. Blümer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus*

rhannosus GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 348 – 57.

54. Magali Noval Rivas, PhD,a, Oliver T. Burton, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan; 131(1): 10.1016/j.jaci.2012.10.026.

55. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 153-159.

56. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Amberbir A, Medhin G, Fogarty A, Robinson K, Davey G. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47 (10): 1299-1308. doi: 10.1111/cea.12995.

57. Ismail Ih, Oppedisano F, Joseph Sj, Boyle Rj, Licciardi Pv, Robins-Browne Rm, 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: 674-681.

58. Peters VBM, van de Steeg E, van Bilsen J, Meijerink M. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre- and probiotics. *Benef Microbes*. 2019; 4:1-12. doi: 10.3920/BM2018.0066.

59. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019; 10(1): S49-S66.

60. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*. 2019; 6(2). pii: E24. DOI: 10.3390/children6020024.

61. Rudi K, Storror O, Oien T, Johnsen R. Modelling bacterial transmission in human allergen-specific IgE sensitization. *Lett Appl Microbiol* 2012; 54: 447-454.

62. Lodinova-Zadnikova, R., Prokesova, L., Kocourkova, I., Hrdy, J. and Zizka, J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 201 – 206.

63. Troy, E.B. and Kasper, D.L. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci* 2010; 15: 25 – 34.

Авторский коллектив:

Мазурина Светлана Александровна — ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(495)917-20-26, e-mail: svetulyok@list.ru

Гервазиева Валентина Борисовна — заведующая лабораторией аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)917-20-26, e-mail: vbger@mail.ru

Сверановская Валерия Венаминовна — ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-20-26, e-mail: svervv@rambler.ru