

## Обзор литературы

DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999

С.Г. Макарова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2, 3</sup>, О.А. Ерешко<sup>1</sup>, Д.С. Ясаков<sup>1</sup>, П.Е. Садчиков<sup>2</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

# Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний

**Контактная информация:**

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/2, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: [sgmakarova@nczd.ru](mailto:sgmakarova@nczd.ru)

Статья поступила: 25.01.2019 г., принята к печати: 27.02.2019 г.

Микробиота кишечника является фактором, в значительной степени определяющим здоровье человека. Воздействие на ребенка микробного фактора начинается задолго до рождения, и определенные особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют еще до рождения. Для детей с аллергическими заболеваниями характерно снижение разнообразия кишечной микробиоты в первые месяцы жизни — еще до развития аллергической патологии. Возможности корректировать процесс формирования микробиоты достаточно ограничены, однако показано, что раннее (в течение первых часов жизни) прикладывание к груди, грудное вскармливание в течение как минимум первых 6 мес жизни, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью может давать положительные эффекты в отношении профилактики аллергии. В обзоре приведены основные выводы последних метаанализов и согласительных документов международных медицинских сообществ в отношении возможности использования про- и пребиотиков в профилактике и лечении аллергических заболеваний. Несмотря на большой научный и практический интерес к проблеме, авторы метаанализов указывают на недостаточное количество клинических исследований, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины.

**Ключевые слова:** дети, аллергия, микробиоценоз, пробиотики, пребиотики.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (1): 7–18. doi: 10.15690/pf.v16i1.1999)

Svetlana G. Makarova<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2, 3</sup>, Oksana A. Ereshko<sup>1</sup>, Dmitry S. Yasakov<sup>1</sup>, Pavel E. Sadchikov<sup>2</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## Intestinal Microbiota and Allergy. Probiotics and Prebiotics in Prevention and Treatment of Allergic Diseases

Intestinal microbiota is the factor that identifies considerably the human health. The impact of the microbial factor on a child begins long before his birth. Children have certain features in forming of immune response and intestinal microbiocenosis even before birth. Decline in diversity of intestinal microbiota is common in children with allergic disease even during first months of life, before allergic pathology development. Capabilities for microbiota development adjustment are sufficiently restricted. However it is clinically proven that early (within the first hours of life) breastfeeding attachment, breastfeeding itself within at least first 6 months of life, the use of prebiotics in milk formulas as well as the use of probiotics can give positive results on allergy management. In this review we present results of recent metaanalyses and consensus papers of international medical communities about use of probiotics and prebiotics in prevention and treatment of allergic diseases. Despite great scientific and practical interest to this topic, authors of metaanalyses bring our attention to the lack of evidence-based clinical trials.

**Key words:** children, allergy, microbiocenosis, probiotics, prebiotics.

(For citation: Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Sadchikov P.E. Intestinal Microbiota and Allergy. Probiotics and Prebiotics in Prevention and Treatment of Allergic Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (1): 7–18. doi: 10.15690/pf.v16i1.1999)

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в представлении об микробиоценозах различных экологических ниш человека произошли значительные изменения, связанные с внедрением новых молекулярно-генетических методов исследования, которые позволили идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию и не изученные ранее [1–3]. На сегодня ясно, что микробиота кишечника является фактором, в значительной степени определяющим здоровье человека: микробные сообщества влияют на иммунный ответ и устойчивость к патогенам, а также участвуют во всех видах обмена макро- и микронутриентов [4–6]. В то же время состояние здоровья макроорганизма, его питание и окружающая среда сказываются на состоянии микробиоценоза [7].

Воздействие на ребенка микробного фактора начинается антенатально [8], и определенные особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют задолго до рождения.

Настоящий обзор рассматривает факторы, влияющие на формирование микробиоты желудочно-кишечного тракта в процессе онтогенеза и во взаимосвязи с особенностями иммунного ответа. Несмотря на обилие информации о взаимосвязи состава микробиоты, иммунного ответа и предрасположенности к различным заболеваниям, возможности целенаправленного влияния на состав микробиоты человека до настоящего времени весьма ограничены.

Целью подготовки данного обзора является суммирование актуальной информации о механизмах взаимодействия кишечной микробиоты и иммунной системы ребенка и возможностях влияния на микробиоту кишечника с точки зрения профилактики и лечения аллергических заболеваний. В работу включены аналитические обзоры, оригинальные статьи, освещающие рандомизированные исследования, метаанализы, размещенные в международных электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Inspec, ScienceDirect. Представлен краткий обзор согласительных документов Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO), позиции Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) и Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN).

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КИШЕЧНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ Общие сведения

Микробиота, или микробиоценоз (от др.-греч. μικρός — малый, βίος — жизнь) — экологическое сообщество комменсальных симбиотических и патогенных микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши макроорганизма.

Микробиом — термин, подразумевающий совокупность всех генов микробиоты, их «коллективный геном», возник с развитием генетических методов исследования микробиоты.

Микробиотоп (греч. topos — место) — местообитание в макроорганизме находящихся в биологическом равновесии сообществ микроорганизмов. Микробиотоп (в отличие от биотопа) — временная единица, является продуктом воздействия сил экосистемы и может быть легко разрушена под воздействием живых организмов или внешних факторов.

Для исследования микробной популяции, населяющей тело человека, в настоящее время используется метод секвенирования (определение нуклеотидной последовательности) генов *16S PNH*. Этот ген присутствует в геноме всех бактерий, но отсутствует у эукариот и вирусов. *16S PNH*-гены содержат видоспецифические участки, которые и используют для видовой идентификации бактерий [1].

Применение молекулярно-генетических методов исследования микробиоты и запущенный в 2008 г. глобальный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP) позволили сформировать новые представления о микробиоценозе человека. Было обнаружено, что известным ранее микроорганизмам принадлежат не более 24% полученных последовательностей *16S PNH*, а остальные бактерии ранее не были идентифицированы. Расшифрованы еще не все гены микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши человека, но уже очевидно, что более 99% генетического материала, который можно получить с тела здорового человека, принадлежит бактериям [2, 3, 7].

На основании анализа микробиома было обнаружено, что кишечный микробиоценоз даже абсолютно здоровых людей значительно различается. Однако, эти различия касаются в основном видового состава и штаммов, в то время как на уровне типов бактерий сохраняются определенные закономерности. Так, стало ясно, что более 90% бактерий, населяющих кишечник, являются членами только двух типов — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, с некоторой разницей в преобладании представителей тех или других [2, 3, 9].

Вариации микробиоты у каждого индивида на видовом уровне происходят непрерывно, в то время как типовой состав ее относительно стабилен. Была высказана идея о наличии так называемых энтеротипов [10], однако дальнейшие исследования показали, что все индивидуальное разнообразие микробиоценозов кишечника человека не укладывается в идею энтеротипов, а два «энтеротипа» явно были связаны с характером питания: длительное (или постоянное) употребление пищи, богатой белком и животными жирами, ассоциируется с преобладанием *Bacteroides*, в то время как диета, богатая углеводами, — с *Prevotella* [11].

Влияние различных факторов среды, таких как болезни и питание, вызывают те или иные колебания в соотношении микроорганизмов, что определяет относительную лабильность микробиоты на фоне ее определенной индивидуальной стабильности [2, 9, 11].

## Функции кишечного микробиоценоза

Многочисленные функции кишечного микробиоценоза можно условно разделить на 4 большие группы — защитная, метаболическая, иммунная и генетическая.

**Защитная функция** достаточно хорошо изучена и заключается в обеспечении колонизационной резистентности по отношению к патогенной микрофлоре. Микробный антагонизм реализуется как посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, так и за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных (бактерицинов) и других веществ, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [12].

**Иммунная функция** кишечного микробиоценоза не менее значима для человека и также хорошо изучена. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как «ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань» (gut-associated

lymphoid tissue, GALT), которая на сегодня признается самым большим «иммунным органом» человека, содержащим приблизительно 80% В-лимфоцитов всей иммунной системы человека. Между колониями микроорганизмов и иммунокомпетентными клетками кишечной стенки имеется тесное и постоянное взаимодействие, которое и определяет влияние микробиоценоза на формирование иммунного ответа как на уровне местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета [13, 14].

*Метаболическая функция* микробиоты заключается в ее участии во всех видах обмена веществ, включая энергетический обмен, обмен основных пищевых веществ — белков, жиров и углеводов, а также обмен микронутриентов. Метаболическая активность бактерий выполняет пищеварительную, детоксикационную и синтетическую функции [13, 15]. По сути, ферментные системы микроорганизмов полностью встроены в метаболические процессы человека, и микробиота кишечника по своей роли в поддержании гомеостаза не уступает любому другому жизненно важному органу человека, при этом в отличие от других органов человека она является лабильной системой, меняющейся в ответ на различные воздействия. Микроорганизмы обеспечивают синтез многих микронутриентов — витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты, при этом одна только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Микробный синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микробиоты на функции внутренних органов и центральной нервной системы [5, 6, 16]. Многочисленные данные о влиянии микробиоты на уровне гормонального ответа позволили сформировать представление о том, что **кишечная микробиота является, по сути, «виртуальным эндокринным органом»** [17]. Влияние биологически активных веществ со свойствами нейромедиаторов, которые вырабатывает целый ряд бактерий, распространяется далеко за пределы желудочно-кишечного тракта. Так, микробиота кишечника осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Появились экспериментальные данные о влиянии микробиоценоза кишечника на поведение, что также связывают со способностью микроорганизмов к выработке нейротрансмиттеров [17]. Микробиота кишки не только участвует в метаболизме человека, но и регулирует его, влияя на **метагеном** человека через регуляцию экспрессии генов [16]. Состав микробиоты определяет экспрессию генов, ответственных за регуляцию аппетита гипоталамусом, генов сигнальных молекул в тонкой кишке, влияющих на метаболизм, а также генов, задействованных в липогенезе и метаболизме глюкозы, регуляции обмена адипоцитов и накоплении жировой ткани [16, 18, 19]. И, напротив, имеются данные, что резистентность в отношении алиментарного ожирения у некоторых индивидуумов также может определяться особенностями взаимодействия в системе «питание–микробиота–метаболизм» [20]. В результате, в настоящее время сформировано представление о том, что **микробиоценоз управляет практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме** [21].

*Генетическая функция* кишечной микробиоты заключается в следующем. Микробиота является своего рода «генетическим банком», при этом обмен генетическим материалом с клетками человека происходит посредством фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие орга-

низму хозяина и делающие ее «своей» для иммунной системы. В свою очередь микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [1].

### **ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У РЕБЕНКА И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА**

В последние годы получены многочисленные доказательства того, что кишечник ребенка колонизируется микроорганизмами околоплодных вод еще во время беременности [8]. Микробное программирование иммунной системы начинается внутриутробно и является главным фактором развития сбалансированной иммунной системы слизистой оболочки у новорожденных. Определенные виды бактерий совместно с их продуктами, влияя на иммунный ответ на самых ранних этапах его формирования, оказывают непосредственное влияние на здоровье новорожденного, и это влияние имеет отдаленные последствия [22–24]. Начавшись антенатально, программирование модулируется во время и после рождения в зависимости от типа родоразрешения, перинатального применения антибиотиков и типа вскармливания. В дополнение к этому, в системе сложных взаимодействий «мать–ребенок» играют роль как генетические, так и экологические факторы [25].

#### **Внутриутробная бактериальная колонизация**

При помощи современных молекулярных микробиологических методик показано, что полость матки колонизирована самыми различными микроорганизмами [8, 26, 27]. Механизм передачи бактерий антенатально от матери к ребенку до конца не расшифрован, но известно, что во время беременности и лактации увеличивается бактериальная транслокация из кишечника в кровоток матери, а оттуда в другие системы и органы [28]. Описано несколько путей миграции бактерий из просвета кишечника матери через неповрежденный кишечный эпителий — через дендритные клетки [29, 30], бокаловидные клетки [31]. В дополнение к миграции живых бактерий в системный кровоток попадают различные соединения бактериального происхождения, в частности полисахариды, способные индуцировать пул FOXP3+ Treg клеток в слизистой оболочке кишечника, которые в свою очередь имеют решающее значение в реакции иммунной системы на пищевые антигены [32, 33].

#### **Постнатальная колонизация кишечника**

Поступление бактерий в желудочно-кишечный тракт ребенка после рождения индуцирует иммунологические реакции, включающие расширение популяции внутриэпителиальных лимфоцитов с увеличением пролиферации клеток в криптах [14, 34]. В ворсинках кишки развивается выраженная реакция с индукцией многочисленных генов в энтероцитах и стимуляцией ангиогенеза [22, 23, 34]. Различные бактерии вызывают экспрессию разных генов, ответственных за иммунитет, что дает определенные преимущества для тех бактерий, которые «участвовали» в первоначальном заселении кишечника. Поэтому естественное течение родов и грудное вскармливание дают для младенца важные преимущества, в число которых входят стимуляция иммунной системы и обеспечение нормальной кишечной микробиотой. Соответственно, в процессе постнатальной колонизации кишечника продолжается формирование симбиотических связей между микробиотой, эпителием и лимфоидной тканью [22, 35].

Таким образом, индивидуальная микробиота ребенка постепенно формируется под воздействием как генетических, врожденных, так и средовых факторов. В дальнейшем на протяжении первых лет жизни происходит процесс совместной эволюции питания, кишечного микробиоценоза и слизистой оболочки кишечника с GALT [36]. Несмотря на значительные колебания в ответ на внешние воздействия, разнообразие микробиоты ребенка имеет линейную тенденцию развития. Для микробных сообществ первых месяцев жизни характерны гены, отвечающие за усвоение лактата, а после введения прикорма в микробиоме появляются гены, связанные с утилизацией углеводов, биосинтезом витаминов и деградацией ксенобиотиков; отмечается устойчивый рост *Bacteroides*, увеличение уровня короткоцепочечных жирных кислот в кале, и ближе к трем годам жизни формируется более стабильный состав, характерный для микробиоты взрослого [24].

### Влияние различных факторов на постнатальную колонизацию кишечника

К основным факторам, негативно влияющим на биоценоз ребенка на постнатальном этапе его формирования, относятся перинатальное использование антибиотиков, оперативное родовспоможение, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание [22, 37, 38].

Рождение путем кесарева сечения и связанное с этим позднее прикладывание к груди приводит к тому, что постнатальное заселение кишечника ребенка происходит не с родовых путей и кожи матери, а с участием бактерий с рук персонала и больничных штаммов. Это нарушает иммунные механизмы, направленные на обеспечение приоритетного заселения микроорганизмами материнского происхождения, и приводит к тому, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют особенности микробиоты, причем в достаточно отдаленном периоде [37–39]. У детей после кесарева сечения отмечается более низкое содержание бифидобактерий в кишечнике [40, 41], а по данным молекулярно-генетического анализа — более низкое разнообразие микробной популяции со снижением представителей родов *Bacteroides* и *Bifidobacteria* по сравнению с доношенными детьми после нормальных родов [38]. При этом снижение разнообразия микробиоты у этих детей сохраняется и в возрасте 4 мес [38]. Результаты исследований по изучению отдельных представителей микробиоты (*Clostridium difficile*, *Escherichia* и *Shigella*) у детей этой группы несколько отличаются [38, 42], однако именно с нарушением постнатальной колонизации кишечника связывают более высокую частоту аллергических заболеваний у детей, рожденных с помощью кесарева сечения [41–43].

Назначение антибиотиков широкого спектра действия в раннем неонатальном периоде крайне негативно влияет на процессы формирования кишечной микробиоты: биоценоз детей после антибиотикотерапии отличается высоким содержанием *Proteobacteria* и низким содержанием популяций *Actinobacteria* [44, 45]; уменьшается общее разнообразие микробиоты младенца, появляются антибиотикоустойчивые штаммы [46–48], а снижение микробного разнообразия сохраняется на протяжении последующих двух лет жизни [49]. Интересно, что подобные отклонения в составе микробиоты отмечаются также у детей после кесарева сечения, если матери до родов получали антибиотикотерапию [50].

Грудное молоко обеспечивает энтеральное поступление непосредственно после рождения ребенка не только

идеального пищевого субстрата, но целого комплекса иммунных факторов. Влияние грудного вскармливания на формирование микробиоты ребенка определяется наличием в грудном молоке целого набора иммунологических активных компонентов [51]. Высокое (до 1 г/л в зрелом молоке и значительно выше в молозиве) содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) обеспечивает пассивный иммунитет к патогенам. Помимо того, грудное молоко содержит антитела классов G, M и A, компоненты комплемента, лизоцим, лактоферрин, интерфероны и цитокины. Клеточный иммунный ответ представлен в грудном молоке В- и Т-лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами [22, 51].

Обнаружение бактерий в составе грудного молока в значительных количествах (от  $10^3$  до  $10^4$  КОЕ/мл) и при значительном видовом разнообразии (около 600 видов бактерий) [22, 52, 53] позволило в последние годы сформулировать такое понятие, как «**микробиом грудного молока**», а само грудное молоко назвать «живой тканью организма».

Различия состава микробиоценоза кишечника у детей, получающих естественное и искусственное вскармливание, показаны как с применением культуральных методов, так и на основании анализа 16S rPHK [54, 55]. На грудном вскармливании в биоценозе кишки преобладают *Bacteroides*, а при искусственном — *Firmicutes* и *Verrucomicrobia*. Во многом эти различия обусловлены наличием специфических олигосахаридов [22, 56], композиция которых не зависит от диеты матери и имеет значительные индивидуальные различия, при этом молоко женщин после преждевременных родов отличается более высоким содержанием олигосахаридов и особым их составом [57].

Бифидобактерии, которые на этапах формирования биоценоза заселяют кишечный тракт ребенка на условиях конкуренции за пищевые субстраты, способны генетически адаптироваться к питательной среде — гликанам муцинового слоя и олигосахаридам грудного молока [56, 58, 59].

Галактоолигосахариды оказывают защитный эффект от патогенов как посредством модуляции микробиоты, так и за счет прямого связывания патогенов [60]. Прямое влияние олигосахаридов на иммунную функцию осуществляется посредством лектинов — белков и гликопротеинов, обладающих способностью к специфическому связыванию углеводов [60].

Сложные углеводы участвуют в процессах регуляции иммунной реактивности и иммунной толерантности, оказывая прямой иммуномодулирующий эффект, который реализуется через два механизма — с участием углеводных структур, которые связываются распознающими антиген рецепторами (PRR) и могут влиять на иммунную регуляцию, и с участием короткоцепочечных жирных кислот, которые также способны связываться с рецепторами ассоциированной с кишечником иммунной ткани [61]. Специфические олигосахариды, такие как 2-фукозиллактоза (2'-fucosyllactose 2'-FL), 3-сиалиллактоза (3'-sialyllactose 3'-SL), 6-сиалиллактоза (6'-sialyllactose 6'-SL), лакто-N-тетраоза (lacto-N-tetrose, LNT), обнаруживаются не только в кишечнике детей, но и в системной циркуляции [60]. И за последние два десятилетия накоплены убедительные доказательства их прямого влияния на иммунные клетки [60, 61].

Часть положительных эффектов олигосахаридов обусловлена их метаболитами, в первую очередь короткоцепочечными жирными кислотами (фосфоенолпируват, пируват), которые далее метаболизируются с участием

ацетил-КоА до ацетата, бутирата и др., а также аденозинтрифосфорной кислотой [62]. Продуктами бактериального метаболизма являются и длинноцепочечные жирные кислоты, в том числе омега-3 жирные кислоты, обладающие широким спектром биологических эффектов [63].

В недавнем исследовании с участием 421 пары мать–дети исследовался профиль грудного молока по 10 наиболее значимым олигосахаридам: выявлено, что такой показатель, как наличие пищевой сенсibilизации у ребенка, к возрасту 1 года жизни зависит от композиции олигосахаридов грудного молока его матери (в 3–4 мес) [64]. Так, в молоке матерей, дети которых не имели сенсibilизации к пище, оказалось более высокое содержание следующих олигосахаридов: fucodisialyllacto-N-hexaose (FDNLN), lacto-N-fucopentaose-II (LNFP II), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose-I (LNFP I), sialyl-lacto-N-tetraose (LSTc), fucosyllacto-N-hexaose (FLNH), и, напротив, более низкое — lacto-N-hexaose (LNH), lacto-N-tetraose (LNT), 2'-fucosyllactose (2'FL), disialyllacto-N-hexaose (DSLNH) [64].

В систематическом анализе A. Doherty и соавт. о взаимосвязи особенностей состава олигосахаридов грудного молока с развитием различных иммунных и инфекционных заболеваний у детей, только одно исследование показало, что LNFP III ассоциируется с увеличением риска аллергии к белкам коровьего молока у младенцев [65].

### КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ОРАЛЬНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Результаты, полученные в клинических и экспериментальных исследованиях, привели к пониманию важной роли кишечной микробиоты в индукции **пищевой (оральной) толерантности**.

Колонизация кишечника после рождения ребенка, совпадающая по времени с началом энтерального поступления пищевых антигенов, запускает финальные стадии созревания иммунной системы с преимущественной активацией Th1-реакций для достижения необходимой устойчивости баланса Th1/Th2 [23, 35]. При этом в формировании толерантности к симбиотной микробиоте участвуют те же механизмы, что и в формировании толерантности к пищевым антигенам [23, 35].

Комплекс неспецифических и иммунных факторов в совокупности составляет кишечный барьер, определяющий строго дозированное поступление макромолекул во внутреннюю среду организма и нормальное течение процесса формирования толерантности слизистой оболочки к нормальной микрофлоре и пищевым антигенам. Нарушение постнатальной колонизации кишечника приводит к изменению всего комплекса факторов — сбое формирования кишечного биоценоза и нарушению формирования толерантности к пищевым антигенам [23, 36]. Так, показано, что особенности состава кишечной микробиоты у детей, развивших аллергию, отмечаются задолго до появления клинической симптоматики [66]. Особенности иммунного ответа на бактериальные антигены у атопиков связаны с функциональными свойствами Toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR). Так, выявлена повышенная продукция фактора некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ ) и интерлейкина (interleukin, IL) 1 в мононуклеарных клетках пуповинной крови при активации TLR-2, TLR-4 и TLR-5 у новорожденных, у которых позже выявлены аллергические заболевания [37].

Снижение количества и разнообразия микробиоты кишечника в раннем периоде ее становления, особенно

снижение количества бифидобактерий, связано с повышенным риском развития атопии у детей первых 18 мес жизни [67]. В норме факторы кишечного барьера сбалансированы в направлении противовоспалительного иммунного ответа. При их активации, опосредованной аллергеном, эпителиальные клетки выделяют цитокины, включая TSLP, IL33 и IL25, которые «стимулируют» дендритные клетки и ILC2 в направлении активации Th2-клеток [68], а клетки Treg «перепрограммируют» Th2-клетки и ILC2s в направлении секреции IL5 и IL13 [69, 70], стимулируя индукцию аллергического ответа, включая B-клеточный ответ [71]. Аллергическое заболевание в этом контексте можно рассматривать как следствие вызванной окружающей средой дисрегуляции эпителиального слизистого барьера [23, 71, 72].

### Особенности микробиоценоза кишечника у детей с аллергией

В настоящее время накоплено значительное количество результатов исследований, изучавших особенности раннего периода формирования микробиоты, и проводивших сравнение ее у детей, в дальнейшем развивших и не развивших аллергии. Показано, что для детей с аллергией было характерно низкое общее разнообразие микробиоты в 1 мес жизни ( $p=0,004$ ), низкое разнообразие типов *Bacteroidetes* ( $p=0,02$ ) и рода *Bacteroides* ( $p=0,01$ ) в 1 мес, снижение общего количества и разнообразия *Proteobacteria* в 12 мес ( $p=0,02$ ) [73]. В когортном исследовании M. Azad (Канада) показано, что низкое разнообразие микробиоты в 3 мес жизни ассоциировано с повышенным риском сенсibilизации к одному и более пищевым аллергенам к возрасту 1 года. При этом каждый квартал снижения разнообразия увеличивал риск сенсibilизации на 52%: скорректированное соотношение шансов (adjusted odds ratio, OR) — 0,45; 95% доверительный интервал (confidence interval, CI) — 0,23–0,87 [74]. Еще одним показателем, ассоциированным с сенсibilизацией, было соотношение *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae*, при этом каждый квартал повышения этого индекса увеличивал риск сенсibilизации вдвое (OR 1,89; 95% CI 1,03–3,47) [74].

Важно, что разнообразие микробиоты в возрасте 1 года уже не было ассоциировано с пищевой сенсibilизацией, в то время как соотношение *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* оставалось более высоким у сенсibilизированных детей. Также для них было характерно более низкое количество бактерий рода *Ruminococcaceae* [74].

Эти результаты согласуются с данными исследований T. Abrahamsson с соавт. и M. Wang с соавт., показавших, что низкое разнообразие микробиоты в раннем возрасте (1 нед и 1 мес) сопряжено с повышенным риском развития атопического дерматита (АтД) [68, 73]. Разнообразие кишечной микробиоты в возрасте 7 дней было значимо ниже у детей, имевших к 12 мес жизни проявления экземы. Не было различий при сравнении детей с отягощенным и неотягощенным наследственным анамнезом по аллергии [75]. Дети, у которых к 5 годам появились симптомы аллергии, значимо реже в раннем возрасте в составе кишечной микробиоты имели такие бактерии, как *Lactobacillus (L.) rhamnosus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis* и *C. difficile*. Дети, колонизированные несколькими видами бифидобактерий, росли в более многочисленных семьях [76].

В то же время в исследованиях L. Nyland и соавт. и Z. Ling и соавт. было показано, что снижение разнообразия микробиоты в 5- и 6-месячном возрасте уже не ассоциировано с развитием АтД в дальнейшем [77, 78].

Низкое содержание в микробиоте бактерий семейств *Bacteroidaceae* и *Ruminococcaceae* у детей с пищевой сенсibilизацией, выявленное в исследовании М. Azad [74], согласуется с результатами других работ. Представители этих семейств участвуют в выработке и деградации муцина, который является важнейшим защитным фактором кишечного барьера [78]. Дефицит *Bacteroidetes* в раннем возрасте описан у детей, в дальнейшем разивших пищевую аллергию и АтД [73, 77, 79], и является частым у детей после кесарева сечения [80].

Интересно, что прогноз формирования толерантности к пищевым белкам у детей, уже имеющих аллергию, также может быть завязан на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. Так, в проспективном наблюдательном исследовании, в которое были включены 226 детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока, было проведено изучение кишечной микробиоты в 3 и 16 мес жизни методом секвенирования 16S *r*PHK. Уровень специфических IgE к белкам коровьего молока определялся в 6 и 12 мес и затем ежегодно до 8 лет. К возрасту 8 лет 128 (56,6%) из 226 детей сформировали толерантность к молочным белкам. Было показано, что для детей, сформировавших толерантность к белкам коровьего молока к 8 годам, характерно более высокое содержание в кишечной микробиоте на первом году жизни бактерий родов *Clostridia* и *Firmicutes* ( $\eta^2=0,43$ ; ANOVA  $p=0,034$ ) [81].

## ПРОБИОТИКИ

Термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. и до сих пор сохраняет свою актуальность [82]: «пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина». Важно, что это определение включает главные требования, предъявляемые к препаратам и штаммам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесенными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Большинство пробиотиков — это микроорганизмы, являющиеся продуцентами молочной кислоты, относящиеся к типичным представителям нормальной микрофлоры человека: лактобактерии, которые являются факультативными анаэробами, и бифидобактерии — облигатные анаэробы [83–85], а также представители субдоминирующих видов — *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*. К микроорганизмам с доказанным пробиотическим эффектом относят также грибы *Saccharomyces boulardii* [86, 87].

При отборе пробиотических штаммов используются четкие критерии безопасности, в соответствии с которыми штаммы должны быть фенотипически классифицируемыми, безопасными, без патогенных свойств, кислотоустойчивыми, либо бактерии должны быть заключены в кислотоустойчивую капсулу, а также проявлять способность к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника [83–85]. К пробиотикам, обладающим доказанной безопасностью и эффективностью, относятся представители рода *Lactobacillus* (*L. acidophilus* — штамм *L. gasseri*; *L. rhamnosus* — штамм *L. rhamnosus* GG; *L. plantarum* — штамм *L. plantarum* 299 v; *L. reuteri*; *L. fermentum* — штамм *L. fermentum* KLD; *L. lactis*; *L. casei* — штамм *L. shirota*; *L. bulgaricum*); рода

*Bifidobacterium* (*B. longum* — штамм *B. infantis*; BB536; *B. bifidum*; *B. breve*; *B. adolescentis*; *B. animalis* — штамм *B. lactis* Bb 12); рода *Streptococcus* (*S. thermophilus*); рода *Enterococcus* (*E. faecium* — штамм *Enterococcus* SF68); рода *Saccharomyces* (*S. boulardii*) [87].

Искусственно вводимые пробиотические штаммы не способны приживаться в кишечнике на длительный срок, так как состав индигенной флоры, как уже отмечалось, во многом определен генетически и основан на тонких иммунных взаимодействиях с макроорганизмом. Однако изучены и доказаны следующие основные механизмы положительных эффектов пробиотиков [88], которые осуществляются на разных уровнях воздействия: **в просвете кишечника** — за счет антимикробной активности, продукции органических кислот, бактерицидных веществ и конкурентного ингибирования адгезии патогенов; на **эпителиальном уровне** — за счет повышения продукции муцина, снижения проницаемости кишечного барьера путем укрепления межклеточных соединений, повышения секреции IgA; **на уровне иммунного ответа** — за счет влияния на продукцию цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL12, IL4, IL10), модулирования функции дендритных клеток и моноцитов, увеличения экспрессии Foxp3+ Treg клеток. При этом направленность влияния на иммунный ответ различна для разных пробиотиков [84, 88, 89], что диктует необходимость создания доказательной базы по каждому пробиотику.

## Использование пробиотиков для профилактики аллергии

В согласительном документе Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) проанализирована доказательная база по использованию пробиотиков с целью профилактики аллергии и дан ряд рекомендаций [90].

### Использование пробиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребенка

Для ответа на вопрос об эффективности использования пробиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребенка группой экспертов были проанализированы несколько систематических обзоров, в которых оценивались аллергические проявления у ребенка (атопический дерматит в младенчестве), развитие астмы/свистящих хрипов, а также основное — безопасность применения пробиотиков во время беременности.

По мнению экспертов, недостаточность доказательной базы по применению пробиотиков у женщин во время беременности иллюстрируется тем, что из 21 проанализированного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) лишь в одном непосредственно оценивалось применение пробиотиков, назначенных женщинам только во время беременности (прямые доказательства) [91]. В 4 из 20 оставшихся исследований пробиотики были назначены женщинам во время беременности, а затем во время грудного вскармливания; в 8 исследованиях пробиотики использовались во время беременности, а затем у детей; еще в 8 исследованиях пробиотики были использованы во время беременности и лактации и у детей. Риск экземы был снижен у детей, чьи матери получили пробиотик *Lactobacillus* GG во время беременности, по сравнению с плацебо (ОР 0,72; 95% CI 0,61–0,85) [91]. Однако в отношении частоты респираторной аллергии (астмы/свистящих хрипов), а также общей аллергической заболеваемости профилактиче-

ского эффекта приема пробиотиков по сравнению с плацебо не отмечалось [90].

Не было обнаружено различий (ОР 1,14; 95% CI 1,91–1,42) в частоте нежелательных реакций [91–93] между пробиотиком и плацебо. Однако авторы анализа отмечают, что нежелательные эффекты плохо документировались; кроме того, нельзя исключить риска предвзятости [90].

#### **WAO [90]: Рекомендация 1**

Рассмотрев всю доказательную базу, группа экспертов WAO предлагает «использовать пробиотики у беременных женщин с высоким риском развития аллергии у их детей, поскольку есть доказательства снижения риска развития атопического дерматита (экземы) (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)».

#### **Использование пробиотиков у кормящих матерей**

Авторами документа проанализировано 13 рандомизированных контролируемых исследований, которые изучали использование пробиотиков у матерей на фоне грудного вскармливания, хотя только в одном из них оценивалось добавление пробиотика исключительно во время грудного вскармливания [94]. В других 12 исследованиях пробиотики также были назначены во время беременности и детям. Несмотря на отмеченные экспертами риск предвзятости, косвенность доказательств и неточность оценок, авторы анализа пришли к заключению, что использование пробиотиков в период грудного вскармливания уменьшало частоту экземы у пациентов по сравнению с плацебо (ОР 0,61; 95% CI 0,50–0,64). Астма/хрипы, анализ которых проводили в 4 исследованиях, пищевая аллергия (в 2 исследованиях) и аллергический ринит (в 3 исследованиях) не отличались по частоте в группах, получавших пробиотик и плацебо. Однако с учетом низкой частоты их выявления достоверный интервал не исключал значительного эффекта или значительного вреда (ОР 1,05; 95% CI 0,59–1,87) [90].

#### **WAO [90]: Рекомендация 2**

Группа экспертов WAO предлагает «использовать пробиотики у женщин, которые кормят грудью младенцев с высоким риском развития аллергии, потому что с учетом критического анализа исследований существует некоторый положительный эффект от приема пробиотиков, связанный с профилактикой экземы (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)».

#### **Использование пробиотиков у здоровых детей с целью профилактики аллергии**

Авторами проанализированы 5 систематических обзоров, в которых оценивалось использование пробиотиков у младенцев в отношении профилактики аллергии в дальнейшем, и 23 рандомизированных контролируемых исследования, которые были включены в метаанализ. Длительность наблюдения в проанализированных исследованиях составила от 4 до 36 мес. Несмотря на довольно большое число исследований, авторы анализа указывают на высокие риски предвзятости, косвенности доказательств и неточности оценок [90]. Единственный результат, для которого имеющиеся данные обеспечивают умеренную уверенность в эффективности пробиотиков — это развитие экземы. Развитие пищевой аллергии

оценивалось в 5 исследованиях, и не было отмечено различия между группами, получавшими пробиотик и плацебо (ОР 0,95; 95% CI 0,57–1,41). В 4 исследованиях, в которых оценивалось развитие аллергического ринита, не было продемонстрировано влияние пробиотиков на развитие аллергического ринита у детей (ОР 0,83; 95% CI 0,39–1,79). Также в 4 рандомизированных исследованиях, оценивавших развитие «любой аллергии», не обнаружено различий между группами, получавшими пробиотик и плацебо (ОР 0,97; 95% CI 0,85–1,12).

#### **WAO [90]: Рекомендация 3**

На основании проведенного анализа доказательной базы группа экспертов WAO предлагает использовать пробиотики у младенцев с высоким риском развития аллергии, поскольку даже с учетом всех критических замечаний есть данные в отношении положительного эффекта, связанного с профилактикой экземы (условная рекомендация, данные с очень низким качеством).

#### **Использование пробиотиков для лечения аллергических заболеваний**

В актуальных клинических рекомендациях по ведению пищевой аллергии и анафилаксии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI) пробиотики не рекомендованы к использованию в лечении пищевой аллергии из-за недостаточной доказательной базы [95]. Кроме того, поскольку пробиотические препараты содержат следы молочных сред, они должны с осторожностью применяться у больных с аллергией на белки коровьего молока. Так, при исследовании 11 коммерческих пробиотических препаратов в 10 были обнаружены значимые количества молочного белка (выше 2,5 мг/кг; до 112 мг/кг в разных образцах), в 3 — белок куриного яйца (но лишь в одном образце количество его превышало 2,5 мг/кг, достигая 47 мг/кг). При этом ни на одном из препаратов не было маркировки о возможном содержании молочного или яичного белка [96].

Несмотря на убедительные экспериментальные данные об эффективности пробиотиков в терапии аллергических заболеваний, клинические исследования не всегда дают такие же результаты, и в настоящее время накапливаются данные о влиянии на иммунный ответ и эффективности различных штаммов [97–99], а также схемах их применения в клинической практике [89, 100, 101].

Однако накапливаемые данные об иммуномодулирующих эффектах пробиотических штаммов позволяют говорить о перспективах применения их при АТД и респираторной аллергии в качестве дополнения к основному лечению, в том числе при специфической иммунотерапии [88, 89, 102].

#### **ПРЕБИОТИКИ**

##### **Пребиотики и профилактика аллергии**

Согласно определению, пребиотики — это «селективный ферментируемый ингредиент, который вызывает специфические изменения как в составе, так и в функциональной активности микробиоты желудочно-кишечного тракта, оказывающий положительное влияние на здоровье организма хозяина» [103–105]. Чтобы вещество считалось пребиотиком, оно должно

обладать следующими свойствами: не подвергаться воздействию соляной кислоты желудка, лизиса ферментами и абсорбции в желудочно-кишечном тракте; подвергаться ферментации кишечной микробиотой; селективно стимулировать рост и/или активность бактерий, которые могут быть связаны со здоровьем и благополучием человека [105].

До недавнего времени в качестве компонентов детского питания использовали такие углеводы, как фруктаны (инулин, олигофруктоза и фруктоолигосахариды). Такие вещества, как изомальтоолигосахариды, олигосахариды сои, гентиоолигосахариды, галактоолигосахариды и ксилоолигосахариды, получают в основном из растений (лук, артишок).

Данные о возможности использования пребиотиков растительного происхождения для профилактики аллергии проанализированы и обобщены в документе, опубликованном группой экспертов WAO в 2016 г. [103].

### **Использование пребиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребенка**

На основании анализа результатов проведенных исследований группа экспертов WAO пришла к заключению, что существующая доказательная база не позволяет дать рекомендации по использованию пребиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у младенцев. Необходимы исследования в следующих направлениях:

- 1) сравнить эффект естественных пребиотиков пищи и пребиотиков, внесенных в пищевые продукты;
- 2) изучить, есть ли дополнительный положительный эффект от внесения пребиотиков в продукт в дополнение к естественным пребиотикам;
- 3) сравнить эффект различных пребиотических компонентов [103].

#### **WAO [103]: Рекомендация 1**

В связи с отсутствием доказательной базы пребиотики не могут быть рекомендованы к использованию у беременных женщин в качестве добавки с целью профилактики аллергии у детей.

### **Использование пребиотиков у кормящих матерей с целью профилактики аллергии у детей**

Анализ публикаций, проведенный группой экспертов WAO, не обнаружил систематических обзоров или отдельных рандомизированных или обсервационных исследований, посвященных этому вопросу [103].

#### **WAO [103]: Рекомендация 2**

В связи с отсутствием доказательной базы в настоящее время невозможно сделать обоснованное суждение о балансе потенциально желательных и нежелательных последствий использования пребиотических добавок у матерей, кормящих грудью, и дать конкретные рекомендации относительно использования пребиотиков у матерей, кормящих грудью.

### **Использование пребиотиков у здоровых детей с целью профилактики аллергии**

В согласительном документе WAO [103] проведен анализ существующей доказательной базы, а именно трех систематических обзоров [106–108] и в общей

сложности 18 рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. Исследования были проведены у детей, получавших искусственное вскармливание, от периода новорожденности; наблюдения составили до 3 лет. Пребиотики использовали либо в составе молочной смеси (15 исследований), либо были добавлены к кашам (2 исследования), либо назначались в виде пероральной капсулы (1 исследование).

Анализ проведенных исследований показывает, что саплементация пребиотиками на первом году жизни уменьшала риск развития астмы или рецидивирующих свистящих хрипов (ОР 0,37; 95% CI 0,17–0,80) и риск развития пищевой аллергии (ОР 0,28; 95% CI 0,08–1,00). Пребиотики также, вероятно, уменьшают риск развития экземы у младенцев, однако доверительный интервал не исключает отсутствие эффекта (ОР 0,57; 95% CI 0,30–1,08). Исследования, оценивающие нутритивный статус, не обнаружили различий в массе тела детей, получавших пребиотики, и детей групп сравнения (стандартизованная средняя разница, SMD, — 0,06; 95% CI 0,02–0,15). В то же время в документе подчеркивается, что в целом достоверность этих результатов низкая из-за серьезного риска сомнительной объективности и/или неточности оценок [103]. Все описанные побочные эффекты были признаны незначительными. Риск побочных эффектов не отличался среди тех, кто принимал пребиотики, и тех, кто получал плацебо (ОР 1,03; 95% CI 0,93–1,14).

В отношении профилактического использования смесей с пребиотиками WAO сделано принципиальное замечание: «Несмотря на положительное влияние, смеси с добавлением пребиотиков не должны рассматриваться в качестве замены грудного молока, поэтому наличие таких формул не должно влиять на решение о грудном вскармливании и/или продолжительности грудного вскармливания» [103].

#### **WAO [103]: Рекомендация 3**

Согласительный документ WAO рекомендует саплементацию пребиотиками детям, получающим искусственное или смешанное вскармливание, как при высоком\*, так и при низком риске развития аллергии (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

Нет данных, позволяющих рекомендовать клиницистам использование пребиотических добавок у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

\* — высокий риск развития аллергии у ребенка: биологический родитель или родной брат с существующим или историей аллергического ринита, астмы, экземы или пищевой аллергии.

Группа экспертов WAO определила следующие дополнительные вопросы для дальнейших исследований:

- 1) является ли эффект естественных пребиотиков в пище отличным от пищевых добавок;
- 2) есть ли дополнительное преимущество от пребиотических добавок в дополнение к естественным пребиотикам;
- 3) существуют ли различия в эффективности между различными типами пребиотиков.

Помимо того, отмечено, что необходимо формирование инструментов для более точной оценки группы риска по развитию аллергии, с опорой не только на наследственную предрасположенность [103].

Введение смеси галакто- и фруктоолигосахаридов в состав молочных формул стало еще одним шагом, приближающим смесь для искусственного вскармливания к составу «золотого стандарта» — женского молока. Показано, что смесь пребиотиков избирательно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике и сокращает рост патогенных бактерий [109, 110]. Большая часть эффектов пребиотиков опосредована через кишечную микробиоту: под воздействием пищевых галакто- и фруктоолигосахаридов уровень pH кала и профиль содержания в нем короткоцепочечных жирных кислот становятся схожими с аналогичными показателями, характерными для детей, находящихся на грудном вскармливании. Помимо профилактического эффекта в отношении аллергической патологии, который оказывает применение пребиотиков в составе молочной смеси в группах детей, не относящихся к «группе риска» [19], показано, что добавление олигосахаридов в детскую смесь на основе умеренно гидролизованного молочного белка позволяет повысить ее профилактический эффект и у детей с высоким риском развития аллергопатологии [110, 111].

В завершившемся недавно многоцентровом масштабном исследовании PATCH (Primary Allergy Prevention Trough Cow's Milk Protein Hydrolysates) с участием 1047 детей из группы риска по развитию аллергии из 3 географических регионов (Великобритания и Ирландия, Сингапур, Австралия) показано, что применение обогащенной олигосахаридами смеси на основе умеренно гидролизованного белка позволяет снижать частоту экземы у детей [112], при этом отмечается как влияние на микробиом [113], так и непосредственно на иммунный ответ: у детей основной группы наблюдались более высокое процентное содержание CD4+CD25<sup>hi</sup>Foxp3<sup>hi</sup> T-регуляторных клеток по сравнению с контрольной группой ( $p=0,03$ ), а также более высокий уровень CD11<sup>clo</sup>CD123<sup>whi</sup> плазматических дендритных клеток по сравнению с контрольной группой ( $p=0,006$ ) [112].

Вероятно, введение олигосахаридов, структурно полностью идентичных олигосахаридам грудного молока [114], может в дальнейшем открыть новые перспективы в профилактике и лечении ранних проявлений аллергии у детей.

### **ПРОБЛЕМЫ И ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Многие международные экспертные организации, включая Американскую академию педиатрии, Национальный институт аллергологии и инфекционных заболеваний, Европейскую академию аллергологии и клинической иммунологии, Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Продовольственную и сельскохозяйственную Организацию Объединенных Наций / Всемирную организацию здравоохранения, не являются сторонниками использования пробиотиков или пребиотиков для первичной профилактики аллергических заболеваний [115]. С другой стороны, руководства WAO рекомендуют пробиотики для первичной профилактики экземы во время беременности и грудного вскармливания при высоком риске развития аллергических заболеваний (при наличииотягощенного семейного анамнеза). Опираясь на недавние метаанализы и данные других экспертных организаций, группа экспертов по руководящим принципам WAO признала, что рекомендации в отношении как пробиотиков, так и пребиотиков носят условный характер и основаны на доказательствах

очень низкого уровня. На сегодняшний день нет практических рекомендаций по наиболее эффективным штаммам, дозировкам или оптимальной продолжительности лечения. Однако существуют многочисленные данные о безопасности про- и пребиотиков [90, 103, 116], и, по мнению экспертов, если семьи предпочитают использовать пре- или пробиотики, они вряд ли смогут причинить вред в долгосрочной перспективе. Тем не менее, семьи должны знать, что полезные эффекты ограничены и не всегда гарантируют положительные результаты в отношении аллергии [115].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений то, что микробиоценоз человека вносит огромный вклад в здоровье человека, влияя на все процессы, происходящие в организме. Новые данные о микробиоценозах, населяющих различные экологические ниши человека, позволяют обсуждать их влияние на все виды обмена веществ, функционирование нервной и эндокринной системы, которые реализуются как непосредственно, так и через метагеном человека. Вопрос заключается лишь в том, насколько велики наши возможности влияния на формирование микробиоценоза человеческого тела.

Важно, что воздействие на ребенка микробного фактора начинается задолго до рождения. Поэтому на сегодняшний день очевидно, что определенные особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют еще до рождения. Помимо отклонений в здоровье матери, неблагоприятной окружающей среды, осложненного течения беременности в дальнейшем могут присоединяться такие неблагоприятные факторы, как недоношенность, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди или искусственное вскармливание с рождения, антибиотикотерапия. Все эти нарушения, возникшие в антенатальном и постнатальном периодах, имеют отдаленные последствия, влияя на здоровье детей в старшем и взрослом возрасте.

Возможности корректировать процесс формирования микробиоты достаточно ограничены, однако показано, что раннее (в течение первых часов жизни) прикладывание к груди, грудное вскармливание в течение как минимум первых 6 мес жизни, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью, могут давать положительный эффект.

Несмотря на большой научный и практический интерес к проблеме использования пробиотиков, авторы метаанализов указывают на недостаточное количество клинических исследований, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины. Эффекты пробиотиков, как правило, штаммовозависимы даже в пределах одного вида. Соответственно, некорректно говорить об эффективности пробиотиков вообще, а необходимо проведение хорошо спланированных доказательных исследований по биологическим и клиническим эффектам каждого определенного штамма. Результатом таких исследований должна стать возможность индивидуального подбора штаммов с определенными свойствами с целью персонализированной оптимизации микробиоты. Исследования о влиянии на микробиоту ребенка различных олигосахаридов также служат основой для разработки методов целенаправленной коррекции биоценоза.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244.
2. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
3. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215–221. doi: 10.1038/nature11209.
4. Belda-Ferre P, Alcaraz LD, Cabrera-Rubio R, et al. The oral metagenome in health and disease. *ISME J*. 2012;6(1):46–56. doi: 10.1038/ismej.2011.85.
5. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):259S–266S. doi: 10.1093/jn/137.1.259S.
6. Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome — a potential controller of wellness and disease. *frontiers in microbiology*. *Front Microbiol*. 2018;9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
7. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327–336. doi: 10.1038/nature10213.
8. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol*. 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
9. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–184. doi: 10.1038/nature11319.
10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. doi: 10.1038/nature09944.
11. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
12. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–592. doi: 10.1038/nrmicro2859.
13. Урсова Н.И. Основные физиологические функции интестинальной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2006. — Т. 1. — №1. — С. 51–57. [Ursova NI. Basic physiological functions of intestinal microflora and the formation of microbiocenosis in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2006;1(1):51–57. (In Russ).]
14. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):15–21. doi: 10.1038/mi.2010.60.
15. Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание*. Т.1: Микрофлора человека и животных и ее функции. — М.: ГРАНТЪ; 1998. — 288 с. [Shenderov BA. *Meditinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie*. Т.1: Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii. Moscow: GRANT"; 1998. 288 p. (In Russ).]
16. Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 2:44–52. doi: 10.1159/000328042.
17. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221–1238. doi: 10.1210/me.2014-1108.
18. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
19. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328(5975):228–231. doi: 10.1126/science.1179721.
20. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr*. 2010;104(6):919–929. doi: 10.1017/S0007114510001303.
21. Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):634–638. doi: 10.1016/j.mehy.2009.10.025.
22. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515–522. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
23. Wesemann DR, Nagler CR. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease. *Immunity*. 2016;44(4):728–738. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.002.
24. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4578–4585. doi: 10.1073/pnas.1000081107.
25. Romano-Keeler J, Weitkamp J-H. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015;77(0):189–195. doi: 10.1038/pr.2014.163.
26. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
27. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intraamniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.
28. Perez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724–732. doi: 10.1542/peds.2006-1649.
29. Rescigno M, Rotta G, Valzasina B, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology*. 2001;204(5):572–581. doi: 10.1078/0171-2985-00094.
30. Lelouard H, Fallet M, de Bovis B, et al. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology*. 2012;142(3):592–601.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.039.
31. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012;483(7389):345–349. doi: 10.1038/nature10863.
32. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
33. Dingle BM, Liu Y, Fatheree NY, et al. FoxP3+ regulatory T cells attenuate experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82963. doi: 10.1371/journal.pone.0082963.
34. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15451–15455. doi: 10.1073/pnas.202604299.
35. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203–214. doi: 10.1017/S2040174412000712.
36. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №3. — С. 21–29.

## ORCID

С.Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

О.А. Ерешко

<https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

Д.С. Ясаков

<http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

П.Е. Садчиков

<https://orcid.org/0000-0001-5915-6219>

- [Makarova SG, Boldyreva MN, Lavrova TE, Petrovskaya MI. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. Current state of a problem. *Current pediatrics*. 2014;13(3):21–29. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1024.
37. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, et al. Mode of delivery — effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. 2008;93(4):236–240. doi: 10.1159/000111102.
38. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385–394. doi: 10.1503/cmaj.121189.
39. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11985. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
40. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis and sensitization during the first year of life. *Arch Dis Child*. 2004;89:993–997. doi: 10.1136/adc.2003.043265.
41. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466–1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x.
42. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629–633. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
43. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):587–590. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040.
44. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(1):80–87. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x.
45. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parental antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5811–5820. doi: 10.1128/AAC.00789-12.
46. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr*. 2014;165(1):23–29. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.010.
47. Moore AM, Ahmadi S, Patel S, et al. Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome*. 2015;3:27. doi: 10.1186/s40168-015-0090-9.
48. Hall MA, Cole CB, Smith SL, et al. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):185–188. doi: 10.1136/adc.65.2.185.
49. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C. Long term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3.
50. Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6 Suppl 3):59–63.
51. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):629–635. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013.
52. Martin R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
53. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4(1):17–30. doi: 10.3920/BM2012.0040.
54. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*. 2011;31 Suppl 1:S29–34. doi: 10.1038/jp.2010.172.
55. Heinig MJ. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. Effect of breastfeeding duration and exclusivity. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):105–23, ix. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70288-1.
56. Sharon M, Wang DM, Li M, et al. Host microbe interactions in the neonatal intestine: role of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012;3(3):450–455. doi: 10.3945/an.112.001859.
57. Azad MB, Robertson B, Atakora F, et al. Human milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors, and feeding practices. *J Nutr*. 2018;148(11):1733–1742. doi: 10.1093/jn/nxy175.
58. Turroni F, Milani C, van Sinderen D, Ventura M. Genetic strategies for mucin metabolism in *Bifidobacterium bifidum* PRL2010: an example of possible human-microbe co-evolution. *Gut Microbes*. 2011;2(3):183–189. doi: 10.4161/gmic.2.3.16105.
59. Sela DA, Chapman J, Adeuya A, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(48):18964–18969. doi: 10.1073/pnas.0809584105.
60. Ayeche-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front Pediatr*. 2018;6:239. doi: 10.3389/fped.2018.00239.
61. Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69 Suppl 2:42–51. doi: 10.1159/000452818.
62. Frei R, Lauener RP, Cramer R, O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions — an update to the hygiene hypothesis? *Allergy*. 2012;67(4):S451–461. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02783.x.
63. Russel FD, Burgin-Maunders CS. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*. 2012;10(11):2535–2559. doi: 10.3390/md10112535.
64. Miliku K, Robertson B, Sharma AK, et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study. *Allergy*. 2018;73(10):2070–2073. doi: 10.1111/all.13476.
65. Doherty AM, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Human milk oligosaccharides and associations with immune-mediated disease and infection in childhood: a systematic review. *Front Pediatr*. 2018;6:91. doi: 10.3389/fped.2018.00091.
66. Prescott SL, Noakes P, Chow BW, et al. Presymptomatic differences in Toll-like receptor function in infants who have allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):391–399, 399.e1–5. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.042.
67. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011.
68. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*. 2007;2(5):328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013.
69. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. Regulatory T-cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523. doi: 10.1016/j.immuni.2015.02.004.
70. Lee JB, Chen CY, Liu B, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1216–1225.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.019.
71. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, et al. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe*. 2013;14(5):559–570. doi: 10.1016/j.chom.2013.10.004.
72. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012;18(4):538–546. doi: 10.1038/nm.2657.
73. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440, 440.e1–2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
74. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al.; CHILD Study Investigators. 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.
75. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Tang 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.
76. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):518–526. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x.
77. Nylund L, Satokari R, Nikkilä J, et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiol*. 2013;13:12. doi: 10.1186/1471-2180-13-12.

78. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition for food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(8):2546–2554. doi: 10.1128/AEM.00003-14.
79. McGuckin MA, Linden SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):265–278. doi: 10.1038/nrmicro2538.
80. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249.
81. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1122–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041.
82. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: Report of a Joint FAO WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba; 2001. 34 p. Available from: www.fao.org.
83. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human application. *Int Dairy J.* 1998;8(5–6):487–490. doi: 10.1016/S0958-6946(98)00073-9.
84. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2002;82(1–4):279–289. doi: 10.1023/a:1020620607611.
85. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Digest Liver Dis.* 2002;34(Suppl 2):S2–S7. doi: 10.1016/S1590-8658(02)80155-4.
86. McFarland. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):812–822. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x.
87. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции.* — 2007. — Т.6. — №3. — С. 64–69. [Kornienko EA. Modern principles of selecting suitable probiotics. *Detskie infektsii.* 2007;6(3):64–69. (In Russ).]
88. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr.* 2010;140(3):671–676. doi: 10.3945/jn.109.113779.
89. Hajavi J, Esmaili SA, Varasteh AR, et al. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy. *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2386–2398. doi: 10.1002/jcp.27263.
90. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization – McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2.
91. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2011;66(4):509–516. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x.
92. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):616–623. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x.
93. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, et al. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1342–1348. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03008.x.
94. Ortiz-Andrellucchi A, Sanchez-Villegas A, Rodriguez-Gallego C, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with Lactobacillus casei DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr.* 2008;100(4):834–845. doi: 10.1017/S0007114508959183.
95. Food allergy and anaphylaxis guidelines. EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html.
96. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, et al. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(8):778–784. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01338.x.
97. Sharma G, Im SH. Probiotics as a potential immunomodulating pharmacobiotics in allergic diseases: current status and future prospects. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(6):575–590. doi: 10.4168/aaair.2018.10.6.575.
98. Prakoeswa CR, Herwanto N, Prameswari R, et al. Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes.* 2017;8(5):833–840. doi: 10.3920/BM2017.0011.
99. Zhang J, Ma JY, Li QH, et al. Lactobacillus rhamnosus GG induced protective effect on allergic airway inflammation is associated with gut microbiota. *Cell Immunol.* 2018;332:77–84. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.08.002.
100. Das RR, Singh M, Shafiq N. Probiotics in treatment of allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2010;3(9):239–244. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f234d4.
101. Marcinkowska M, Zagorska A, Fajkis N, et al. Probiotic supplementation and topical application in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(10):827–838. doi: 10.2174/1389201019666181008113149.
102. Fassio F, Guagnini F. House dust mite-related respiratory allergies and probiotics: a narrative review. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:15. doi: 10.1186/s12948-018-0092-9.
103. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization – McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:10. doi: 10.1186/s40413-016-0102-7.
104. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(5):465–73. doi: 10.1097/00005176-200411000-00003.
105. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004;17(2):259–275. doi: 10.1079/NRR200479.
106. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: Updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 2013;32(6):958–965. doi: 10.1016/j.clnu.2013.05.009.
107. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids *JAMA Dermatol.* 2013;149(3):350–355. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1495.
108. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD006474. doi: 10.1002/14651858.CD006474.pub3.
109. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(8):755–764. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.94.
110. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008;138(6):1091–1095. doi: 10.1093/jn/138.6.1091.
111. Schouten B, Van Esch BC, Kormelink TG, et al. Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(5):537–542. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01132.x.
112. Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, et al.; PATCH study investigators. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2016;71(5):701–710. doi: 10.1111/all.12848.
113. Wopereis H, Sim K, Shaw A, et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1334–1342. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.054.
114. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2018. — Т.97. — №4. — С. 152–160. [Makarova EG, Netrebenko OK, Ukraintsev S.E. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatr.* 2018;97(4):152–160. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403x-2018-97-4-152-160.
115. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy: role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66(4):529–538. doi: 10.1016/j.alit.2017.08.001.
116. Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(2):170–175. doi: 10.1111/pai.12675.