

DOI: 10.15690/pf.v16i2.2005

И.А. Беляева^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова³, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 4},
Е.А. Вишнёва^{1, 3, 4}, П.Е. Садчиков¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация⁴ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Дизонтогении микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни как фактор формирования атопии

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель неонатологической службы «Морозовская ДГКБ ДЗМ», профессор кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: +7 (499) 236-31-21, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 23.03.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

В статье отражены современные взгляды на связь формирования микробиоты кишечника у детей первого года жизни с риском развития атопических заболеваний (атопического дерматита и бронхиальной астмы). Обсуждаются исследования генетической предрасположенности к атопии и влияния эпигенетических факторов на регуляцию экспрессии генов, ответственных за гиперпродукцию иммуноглобулинов класса E. Проанализированы характеристики микробиоты младенцев с уже развившимися атопическими заболеваниями и детей из группы риска по атопии. У детей, впоследствии сформировавших атопию, состав микробиоты кишечника при рождении характеризуется сниженным содержанием бифидобактерий и высоким — условно-патогенных микроорганизмов. Установлена триггерная роль активных метаболитов измененной микробиоты в трансформации T-регуляторных клеток. Подтверждена превентивная роль адекватного грудного вскармливания: метаанализы исследований последних лет свидетельствуют о связи продолжительности грудного вскармливания со снижением частоты бронхиальной астмы. Микробиота грудного молока способствует адекватному формированию микробиоты младенца, определяет ее разнообразие и иммуномодулирующее действие. На основе проведенных исследований могут быть разработаны методы направленной коррекции кишечной микробиоты у детей группы риска по атопии.

Ключевые слова: атопия, микробиота кишечника, грудные дети, грудное вскармливание, пробиотики.

(Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., П.Е. Садчиков. Дизонтогении микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни как фактор формирования атопии. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 91–96. doi: 10.15690/pf.v16i2.2005)

Irina A. Belyaeva^{1, 2}, Elena P. Bombardirova³, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 4},
Elena A. Vishneva^{1, 3, 4}, Pavel E. Sadchikov¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation⁴ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Gut microbiota dysontogeniya in infants as a factor in the development of atopy

The article describes the modern views on the relationship between altered development of gut microbiota in infants and the risk of developing atopic diseases (atopic dermatitis and bronchial asthma). The studies of genetic susceptibility to atopy and the influence of epigenetic mechanisms involved in the regulation of gene expression responsible for the hyperproduction of immunoglobulin E are discussed. The characteristics of the microbiota of infants with already developed atopic diseases and children at risk of atopy are analyzed. In infants who subsequently developed atopy, the composition of gut microbiota at the birth is characterized by a reduced abundance of bifidobacteria and high content of potentially pathogenic microorganisms. The triggering role of active metabolites of altered microbiota on the differentiation of T-regulatory cells has been established. A preventive effect of optimal breastfeeding has been confirmed: meta-analyses of recent studies indicate a link between the duration of breastfeeding and a decrease in the frequency of bronchial asthma. The microbiota of breast milk contributes to the proper development of the infant's microbiota, determines its diversity and immunomodulating action. On the basis of the conducted research, methods of targeted correction of the intestinal microbiota in children with risk of atopy can be developed.

Key words: atopy, intestinal microbiota, infants, breastfeeding, probiotics.

(For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Sadchikov Pavel E. Gut microbiota dysontogeniya in infants as a factor in the development of atopy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 91–96. doi: 10.15690/pf.v16i2.2005)

АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ: ОТ ГЕНЕТИКИ К ЭПИГЕНЕТИКЕ

Вторая половина XX столетия запомнится в истории человечества как время «новой глобальной эпидемии» — широкого распространения аллергических болезней. Уже к 80-м годам XX века более 20% европейского и североамериканского населения имело хотя бы эпизодические проявления аллергической реактивности [1]. За последние 30 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения, частота хронических аллергических болезней удвоилась: во всем мире около 5% взрослого населения и 15% детского имеют верифицированный диагноз бронхиальной астмы, атопического дерматита, пищевой аллергии и/или аллергического ринита [2]. Особую тревогу вызывает так называемый атопический марш — закономерное нарастание тяжести аллергической болезни с возрастом: от минимальных проявлений алергодерматоза к сформировавшейся бронхиальной астме [3].

Как известно, атопия — это генетически обусловленная предрасположенность к повышенному образованию реагиновых антител (IgE), что является основным патогенетическим механизмом развития серьезных аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, атопической экземы). В настоящее время полногеномные исследования выявили более 500 генов-кандидатов, связанных с реализацией атопии [4]. Предполагают, что прогрессирующий рост распространенности аллергических заболеваний во многом связан с нарастающим экологическим и климатическим неблагополучием, приводящим к дисбалансу эпигенетических факторов, регулирующих пенетрантность и экспрессию генов-кандидатов [5]. Возможно, с неблагоприятными факторами внешней среды связано также и значительное «омоложение» атопических заболеваний — манифестация их в более раннем возрасте, чем 20–30 лет назад [6]. В связи с этим особую актуальность приобретают поиски принципиально новых подходов к профилактике атопических заболеваний, в частности оценка рисков формирования атопии (на этапе прогенеза, внутриутробного и перинатального онтогенеза), а также разработка направлений «опережающей элиминации» триггеров атопических состояний.

ПРОЕКТ «МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА». МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ. МИКРОБИОТА У БОЛЬНЫХ АТОПИЕЙ И ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА

Интегративная роль микробиома человеческого организма как в патогенезе многих заболеваний, так и в саногенетических процессах активно изучается в течение трех последних десятилетий [7, 8]. Новый импульс исследованиям в этом направлении, начиная с 2008 г., придал проект национальных институтов здравоохранения США «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) [9], нацеленный на секвенирование генома различных микробных сообществ. В ходе реализации проекта обнаружено колоссальное количество видов человеческого микробиома, изучены особенности его состава в зависимости от возраста пациента, состояния здоровья, внешних факторов.

Становление микробиома, прежде всего наиболее важной его части — кишечной микробиоты, начинается еще внутриутробно. При этом количественные и качественные характеристики микробного пейзажа определяются состоянием здоровья беременной, ее эндокринным статусом и характером питания, влияю-

щими в том числе и на последующую транслокацию этой микробиоты в плаценте и околоплодных водах [10–12]. На «стартовую» микробиоту новорожденного влияют способ родоразрешения и продолжительность беременности [13, 14]. Установлено, что при самостоятельных родах микробиота кишечника младенца идентична вагинальной флоре матери (преобладают представители рода бифидобактерий), тогда как после кесарева сечения новорожденный колонизируется бактериями окружающей среды [13]. Причем различия микробного пейзажа, связанные со способом родоразрешения, прослеживаются у младенцев на протяжении нескольких лет [14, 15]. В пост- и перинатальном периоде на микробиоту здорового ребенка определяющее влияние оказывает характер вскармливания. Как известно, грудное вскармливание обеспечивает доминирование в кишечной микробиоте микроорганизмов — естественных пробиотиков (лакто- и бифидобактерий) [16], при искусственном вскармливании повышены уровни условно-патогенных микроорганизмов [17]. Впоследствии на динамику состава микробиоты влияют особенности введения прикорма, перенесенные заболевания (не только пищеварительного тракта), использование антибактериальных средств [18].

Все негативные сдвиги в составе кишечной микробиоты имеют системные эффекты. Установлены характеристики микробиоты при развитии ожирения [19]; в последние годы описаны дисбиотические нарушения при сахарном диабете, атеросклерозе, онкологических заболеваниях [20, 21]. У детей раннего возраста с текущим атопическим процессом отмечены различные изменения кишечной микробиоты: ее количественное обеднение, снижение разнообразия, появление необычных микробионтов [22]. Нарушения состава кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями могут рассматриваться не только как следствие развивающегося иммунопатологического процесса [23], но и как пусковой фактор атопии [7, 24]. Так, было установлено, что состав микробиоты у детей первых месяцев жизни, у которых впоследствии манифестировали атопические состояния, подтвержденные положительными кожными пробами, существенно отличался от такового у детей контрольной группы: дети с атопией имели в 3 раза более высокое содержание клостридий и почти в 3 раза более низкое содержание бифидобактерий [25, 26]. У детей 4-летнего возраста с бронхиальной астмой ретроспективно (по анализам в возрасте 1–3 мес) обнаружено снижение количества бифидо- и лактобактерий, а также *Faecalibacterium* и *Akkermansia* при повышенном количестве некоторых видов грибов [26]. Описаны различные варианты состава микробиоты во взаимосвязи со степенью выраженности атопических реакций. Так, у детей, развивших к двум годам жизни поливалентную аллергию, в возрасте 1 мес были выявлены наиболее низкие уровни перечисленных выше микробов-комменсалов и наиболее высокие — грибов *Candida* и *Rhodotorula* [26]. Стабильное снижение одного и того же типа индигенных микроорганизмов к 3 мес жизни (в сочетании с нарушением их метаболического профиля) предложено считать предиктором бронхиальной астмы [26, 27]. Триггерная роль активных метаболитов микробов в этом исследовании подтверждена в эксперименте: при инкубации *in vitro* иммунных клеток здоровых доноров с метаболитами (стерильными растворами) нарушенной микробиоты клеточная культура приобретает свойства Т-хелперов 2-го типа, а количество Т-регуляторных клеток снижается (что

характерно для аллергических реакций). В структуре метаболитов микробиоты, связанной с риском аллергии, в этом исследовании выделен липид 12,13-DiHOME (12,13-дигидрокси-9Z-октадеценвая кислота), ответственный за подавление T-регуляторных клеток — «драйвер» формирования иммунопатологического (атопического) фенотипа [26].

ГЛОБАЛЬНАЯ ПРЕВЕНТИВНАЯ РОЛЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. ОТ МИКРОБИОМА ГРУДНОГО МОЛОКА — К ПРОТЕКТИВНОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЕ МЛАДЕНЦА

Уникальный состав грудного молока обеспечивает не только его высокие нутритивные качества, но и незаменимое иммунопротективное и иммуномодулирующее влияние, поскольку оно содержит многие биологически активные компоненты и свою собственную микробиоту, т.е. комплекс субстратов, обеспечивающих формирование пищевой толерантности через модулирование функций лимфоидной ткани кишечника [28]. По мнению многих зарубежных исследователей, расшифровку тонких механизмов профилактического действия грудного вскармливания в отношении формирования аллергии затрудняет нечеткость и противоречивость дефиниций: с одной стороны — характер вскармливания младенца, с другой — аллергических заболеваний, особенно в их стартовых проявлениях [29]. Ограниченные данные указывают на связь исключительно грудного вскармливания и его различной продолжительности со степенью превентивного действия в отношении аллергии [30]. Возможно, именно поэтому некоторые исследователи подтверждают защитный эффект адекватного грудного вскармливания у детей группы риска по аллергии [31–33], другие — такую связь отвергают [34, 35]. Тем не менее никто не отрицает профилактической роли грудного вскармливания в отношении инфекционных (в т.ч. респираторных) заболеваний, высокая частота которых сопряжена с риском астматического процесса [29, 36]. Метаанализы подтверждают связь продолжительности грудного вскармливания со снижением риска развития астмы [31]. Отмечается, что минимальная для достижения превентивного эффекта длительность грудного вскармливания должна составлять 16 нед [37].

Защитное в отношении аллергизации действие грудного молока связывают с содержащимися в нем биоактивными компонентами, индукторами пищевой толерантности — энзимами, гормонами, факторами роста, из которых важнейшее значение имеют секреторный иммуноглобулин А (secretory immunoglobulin, sIgA) и цитокины [38], в частности трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor beta, TGF- β) [39]. В экспериментальных работах установлено, что пероральное введение TGF- β повышает уровень толерантности к пище и предупреждает формирование аллергической реактивности [40]. Одним из предполагаемых важных механизмов обеспечения пищевой толерантности при грудном вскармливании является, как уже было указано выше, протективное действие факторов грудного молока на становление микробиоты кишечника младенца, прежде всего наличие в грудном молоке естественных пребиотиков — галакто-олигосахаридов, а также нуклеотидов, sIgA и лактоферрина [41]. Помимо этого, грудное молоко имеет собственную микробиоту. В нативном грудном молоке обнаружены как необходимые для ребенка бифидо-

и лактобактерии, так и почти 400 видов микробов-сапрофитов (стрептококки, микрококки, непатогенные стафилококки и др.) [42], причем именно микробное разнообразие грудного молока сопряжено с более эффективной защитой от аллергических заболеваний [43, 44]. Некоторые лактобациллы, выделенные из грудного молока, обладают значительным пробиотическим потенциалом [45]. В последние годы получены новые данные о важной саногенетической роли микробиома (бактериома) грудного молока, в т.ч. характеристики его иммуномодулирующих свойств [44], задействованных в защите от инфекций, развития онкологических и аллергических заболеваний. Установлено, что младенец, потребляющий около 800 мл грудного молока в сутки, получает в его составе 10^4 – 10^6 бактериокомменсалов, которые активно размножаются в его кишечнике (а у матери они же обеспечивают профилактику мастита) [46]. Преобладают среди этих микроорганизмов *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus fermentum* [47]. Современные методы ДНК-диагностики позволили обнаружить в грудном молоке и анаэробные бактерии — *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. и др. [48]. Выявлено также динамическое разнообразие бактериальных сообществ [49], изменяющееся на протяжении периода лактации.

Установлено, что может быть выделено так называемое ядро бактериома зрелого грудного молока — 9 основных родов бактерий, относительно стабильно присутствующих в молоке (в молозиве этого «ядра» еще нет) [42]. Различные исследователи фиксируют несколько разные компоненты бактериома грудного молока в зависимости от конкретной страны и условий исследования [50–52]. Интересно, что состав бактериома грудного молока существенно отличается от такового кожи груди, но частично совпадает с микробиотой, выделенной из кишечника: предполагается перенос бактерий из него в грудную железу через лимфатическую систему [53]. На бактериом молока также оказывают влияние способ родоразрешения, эндокринный и аллергический статус женщины, получаемое ею лечение (антибиотики), этнические факторы [54, 55]. Так, у женщин с аллергопатологией уровень бифидобактерий в молоке достоверно снижен [56]. Вертикальная передача микробов от матери подтверждена современными методами идентификации бактериальных штаммов [57].

Имуномодулирующие свойства выделенных из грудного молока штаммов лактобацилл подтверждены *in vitro* (модуляция активности мононуклеаров), у лактобацилл другого происхождения этот эффект не обнаружен [58]. Помимо этого, у выделенных из грудного молока *L. gasseri* и *Lactobacillus coryniformis* обнаружено свойство снижать выраженность аллергических реакций на белок коровьего молока [59]. Установлены корреляции между наличием в грудном молоке и в кишечнике здоровых младенцев *Streptococcus viridans*; у детей с atopическими состояниями такая корреляция отсутствует: в их кишечной микробиоте доминирует *Klebsiella* spp. [60].

НАПРАВЛЕННАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИЗОНТОГЕНИЙ МИКРОБИОМА МЛАДЕНЦЕВ: ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ

Если стратегия обеспечения полноценного грудного вскармливания для детей-потенциальных аллергиков не вызывает никаких сомнений, то вопросы коррекции

микробиоты экзогенными пробиотиками (как один из возможных тактических подходов в профилактике атопии) требуют дальнейшего изучения. С одной стороны, отечественными исследователями показаны безопасность и целесообразность использования некоторых препаратов-пробиотиков для коррекции нарушений микробного пейзажа младенца [61]. С другой стороны, исследования зарубежных авторов не установили связи между использованием пробиотических добавок у младенцев первых 6 мес жизни и снижением риска атопических заболеваний [62]. Вместе с тем опубликованы результаты успешной профилактики атопической экземы у детей путем применения добавок со специфическими *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. в питании кормящих матерей [63]. Следует помнить, что один из основных вопросов использования таких биодобавок — это вопрос их безопасности: у детей с аллергической предрасположенностью в условиях огромного разнообразия предполагаемых препаратов-пробиотиков он требует особого внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследований последнего десятилетия подтверждают важную роль эпигенетических факторов в ранней реализации атопических заболеваний и в определении качественного своеобразия патологического процесса. Подтверждена приоритетная значимость грудного вскармливания не только как важного условия профилактики пищевой сенсibilизации, но и как фактора, обеспечивающего адекватное становление кишечной микробиоты у младенцев. Показано, что эта функция женского молока реализуется через его уникальный состав, а также через внесение его специфического микробиома, что имеет важное профилактическое значение у детей группы риска манифестации атопии. К перспективным стратегиям профилактики атопии может быть отнесена разработка способов направленной коррекции кишечной микробиоты у детей группы риска по атопии. В настоящее время выполняются поисковые исследования в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82(3):233–248. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62603-8.
2. Основы клинической иммунологии и аллергологии. / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, Л.В. Ганковской, Р.Я. Мешковой. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 152 с. [Osnovy klinicheskoy immunologii i allergologii. Ed by LS Namazova-Baranova, LV Gankovskaya, RYa Meshkova. Moscow: Pediatr; 2016. 152 p. (In Russ).]
3. Намазова-Баранова Л.С., Сновская М.А., Митюшин И.Л., и др. Особенности диагностической аллергии у детей // *Вестник РАМН.* — 2017. — Т.72. — №1. — С. 33–41. [Namazova-Baranova LS, Snovskaya MA, Mitushin IL, et al. Peculiarities of allergy diagnosis in children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):33–41. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn799.
4. Peng C, Van Meel ER, Cardenas A, et al. Epigenome-wide association study reveals methylation pathways associated with childhood allergic sensitization. *Epigenetics.* 2019;14(5):445–466. doi: 10.1080/15592294.2019.1590085.
5. Esteller M. (Ed). *Epigenetics in biology and medicine.* Taylor & Francis Group; 2009. 316 p.
6. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство.* — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 480 с. [Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detej: prakticheskoe rukovodstvo.* Moscow: Pediatr; 2012. 480 p. (In Russ).]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра Зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / «PPD Development LLC (Smolensk)» LLC, «Stallerzhen S.A.» / «Quintiles GMBH» (Austria).

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е. А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

П.Е. Садчиков

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

7. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья // *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т.16. — №1. — С. 29–38. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, et al. Ontogenesis and dysontogenesis of the gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Current Pediatrics.* 2017;16(1):29–38. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
8. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148(6):1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
9. McGuire AL, Colgrove J, Whitney SN, et al. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2008;18(12):1861–1864. doi: 10.1101/gr.081653.108.
10. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, et al. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):653.e1–16. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.041.
11. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30–37. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.003.
12. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016;8(1):77. doi: 10.1186/s13073-016-0330-z.

13. 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):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
14. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nature Communications*. 2019;10:1517. doi: 10.1038/s41467-019-09252-4.
15. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0.
16. Matsuyama M, Gomez-Arango LF, Fukuma NM, et al. Breastfeeding: a key modulator of gut microbiota characteristics in late infancy. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(2):206–213. doi: 10.1017/S2040174418000624.
17. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First foods and gut microbiotes. *Front Microbiol*. 2017;8:356. doi: 10.3389/fmicb.2017.00356.
18. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–564. doi:10.1016/j.chom.2015.04.006.
19. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017;88:95–105. doi: 10.1159/000455217.
20. Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J Nutr*. 2017;147(7):1468S–1475S. doi: 10.3945/jn.116.240754.
21. Kappel BA, Lehrke M. [Microbiome, diabetes and heart: a novel link? (Article in German).] *Herz*. 2019;44(3):223–230. doi: 10.1007/s00059-019-4791-x.
22. Legatzki A, Rösler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(10):466. doi: 10.1007/s11882-014-0466-0.
23. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: from pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):305–309. doi: 10.1016/j.aller.2016.08.004.
24. 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. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
25. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):129–134. doi:10.1067/mai.2001.111237.
26. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187–1191. doi:10.1038/nm.4176.
27. 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. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
28. Oddy WH. Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease. *Ann Nutr Metab*. 2017;70 Suppl 2:26–36. doi: 10.1159/000457920.
29. Matheson M, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):827–851. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03925.x.
30. Gungör D, Nadaud P, LaPergola CC, et al. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(Suppl 7):772S–799S. doi: 10.1093/ajcn/nqy283.
31. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):38–53. doi: 10.1111/apa.13132.
32. Bener A, Ehlal MS, Alsowaidi S, Sabbah A. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39(10):337–343.
33. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S. Association between breastfeeding and allergic disorders in Japanese children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(4):513–518.
34. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramirez N, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy*. 2016;71(5):661–670. doi: 10.1111/all.12833.
35. Heinrich J. Modulation of allergy risk by breast feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(3):217–221. doi: 10.1097/MCO.0000000000000366.
36. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, et al.; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Breastfeeding protects against adverse respiratory outcomes at 15 months of age. *Matern Child Nutr*. 2009;5(3):243–250. doi: 10.1111/j.1740-8709.2008.00169.x.
37. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for eight years: the PIAMA birth cohort study. *Thorax*. 2009;64(7):604–609. doi: 10.1136/thx.2007.094938.
38. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49–74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002.
39. Morita Y, Campos-Alberto E, Yamaide F, et al. TGF- β concentration in breast milk is associated with the development of eczema in infants. *Front Pediatr*. 2018;6:162. doi: 10.3389/fped.2018.00162.
40. Ando T, Hatsushika K, Wako M, et al. Orally administered TGF- β is biologically active in the intestinal mucosa and enhances oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):916–923. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.023.
41. Rajani PS, Seppo AE, Järvinen KM. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population. *Front Pediatr*. 2018;6:218. doi: 10.3389/fped.2018.00218.
42. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, et al. Systematic review of the human milk microbiota. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):354–364. doi: 10.1177/0884533616670150.
43. 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.
44. Ojo-Okunola A, Nicol M, du Toit E. Human breast milk bacteriome in health and disease. *Nutrients*. 2018;10(11):1643. doi: 10.3390/nu10111643.
45. Martín R, Olivares M, Marín ML, et al. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*. 2005;21(1):8–17. doi: 10.1177/0890334404272393.
46. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, et al. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2891–2904. doi: 10.1111/1462-2920.12238.
47. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
48. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Composition of the early intestinal microbiota: Knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes*. 2012;3(3):203–220. doi: 10.4161/gmic.20169.
49. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
50. Drago L, Toscano M, De Grandi R, et al. Microbiota network and mathematic microbe mutualism in colostrum and mature milk collected in two different geographic areas: Italy versus Burundi. *ISME J*. 2017;11(4):875–884. doi: 10.1038/ismej.2016.183.
51. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
52. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.

53. Zhou X, Voigt A, Paveglio S, et al. Similar bacterial signatures in intestinal tissues, milk, and dendritic cells of lactating mice suggest a possible entero-mammary pathway. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S172. doi: 10.1016/s0016-5085(17)30893-4.
54. Soto A, Martin V, Jimenez E, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breastmilk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):78–88. doi: 10.1097/MPG.0000000000000347.
55. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, et al. Distinct patterns in human milk microbiota and fatty acid profiles across specific geographic locations. *Front Microbiol*. 2016;7:1619. doi: 10.3389/fmicb.2016.01619.
56. Gronlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1764–1772. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02849.x.
57. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307–310. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.
58. Perez-Cano FJ, Dong H, Yaqoob P. In vitro immunomodulatory activity of lactobacillus fermentum cect5716 and lactobacillus salivarius cect5713: two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology*. 2010;215(12):996–1004. doi: 10.1016/j.imbio.2010.01.004.
59. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, et al. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr*. 2007;98(1):S96–S100. doi: 10.1017/S0007114507832910.
60. Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, et al. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;32(1):1–7. doi: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb00526.x.
61. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // РМЖ. — 2009. — Т.17. — №15. — С. 1000–1004. [Belyaeva IA, Mitish MD, Katosova LK. Effektivnost' ispol'zovaniya probiotikov u nedonoshennykh detei. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(15):1000–1004. (In Russ).]
62. Madonini ER. Probiotics and allergies: myth or reality? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(6):196–200.
63. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children (Basel)*. 2019;6(2):24. doi: 10.3390/children6020024.