



**А.В. Шестопапов, М.А. Шестопапова, Э.В. Дудникова,  
Т.С. Колмакова, В.А. Чистяков**

## **КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ АТОПИИ**

*Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.*

Индигенная микрофлора кишечника играет ключевую роль в поддержании гомеостаза в желудочно-кишечном тракте. Обзор посвящён современным представлениям о факторах, влияющих на формирование микробиоты кишечника, участии микрофлоры в становлении системного и мукозального иммунитета, роли нарушений микробиоты в развитии аллергических заболеваний.

*Ключевые слова:* микрофлора кишечника, дисбактериоз, аллергия.

**A.V. Shestopalov, M.A. Shestopalova, E.V. Dudnikova,  
T.S. Kolmakova, V.A. Chistyakov**

## **GUT MICROBIOTA AND HYGIENE THEORY OF ATOPY**

*Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.*

The indigenous gut microbiota plays a key role in maintaining homeostasis in gastrointestinal tract. The review is devoted to factors influencing gut microbiota composition, involvement of microbiota in formation of systemic and mucosal immunity, the role of disturbances of microbial community in development of allergic disease.

*Keywords:* gut microbiota, dysbiosis, allergy.

Человеческий “суперорганизм” представляет собой совокупность клеток макроорганизма и микробных клеток, при этом количество последних примерно в сотню раз превышает количество собственно человеческих клеток. Принимая во внимание тот факт, что основная роль иммунной системы заключается в противостоянии инфекционным агентам, тем более удивительным кажется существование такого огромного количества микробов в синергизме с организмом человека [1].

Человеческое существование значительно зависит от условий окружающей среды и других организмов. Кроме того, адаптационные способности человека развиваются значительно медленнее, чем у организмов с более быстрым и эффективным метаболизмом, таких как прокариоты и одноклеточные эукариоты. В связи с этим “комплексные” организмы, в частности человек, приобретают способность к симбиозу как способу преодоления генетических и метаболических дефицитов. В результате самым большим органом человеческого организма является кишечная микрофлора, состоящая из двух основных отделов бактерий – Bacteroidetes и Firmicutes [2].

Одним из важнейших факторов защиты ЖКТ является нормальный состав микрофлоры. Её основными функциями являются: участие в пищеварении, регуляция ангиогенеза в кишечнике [3], развитие и стимуляция ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани [4-6], индукция оральной толерантности [5], обеспечение мукозального иммунитета [7, 8] и диверсификация спектра антител [9], конкуренция с патогенными микроорганизмами и поддержание эпителиального барьера [5, 7].

Свои модулирующие влияния на местную и общую резистентность полезная микрофлора реализует путём взаимодействия с толл-подобными рецепторами, запускающая выработку как противо-, так и провоспалительных цитокинов [5, 10].

Убедительно доказано, что представители нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта – как доминантной, так и поддоминантной – активно внедряются в эпителиальные клетки [11-13]. Это существенно повышает стабильность их присутствия в организме, поскольку затрудняет их полное уничтожение при действии различных антибактериальных препаратов.



Формирование доминантной и поддоминантной микрофлоры происходит в первые недели и месяцы после рождения ребёнка.

Рождение ребёнка является одним из определяющих моментов для формирования его микробиоценоза, в течение которых начинается заселение бывшего стерильным кишечника.

Предполагают, что в основе нарушений состава кишечного микробиоценоза лежат современные принципы стерильного ведения родов, широкая распространенность оперативного родоразрешения, значительная распространенность у матерей урогенитальных инфекций, приём антибактериальных препаратов беременными женщинами, детьми и матерями, снижение распространенности и продолжительности грудного вскармливания. Характер микрофлоры кишечника новорожденного младенца зависит от микрофлоры матери, характера родов, окружающей среды и питания [14].

У новорождённых после естественных родов в течение первых 2-3 дней жизни происходит заселение ЖКТ преимущественно аэробными микроорганизмами – энтеробактериями, стрептококками и стафилококками. Эти бактерии поступают из окружающей среды, являются потенциально патогенными, но их метаболическая активность создаёт оптимальные условия для последующего заселения бифидо- и лактобактерий [15]. Бифидо- и лактобактерии, а также другая анаэробная флора начинают появляться в кишечнике начиная со 2-3 дня жизни.

Дополнительным источником бактерий для новорождённых на естественном вскармливании является грудное молоко, которое у здоровых женщин содержит до  $10^9$  микробов в одном литре [16].

Одним из важнейшим свойств резидентной флоры является её непосредственное участие в становлении иммунной системы как кишечника, так и всего организма. Микробная колонизация пищеварительного тракта приводит к формированию ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (GALT) [17-19]. Заселяющиеся в кишечник микроорганизмы вызывают экспрессию и активацию паттерн-распознающих рецепторов (ППР) в эпителии, что привлекает в субэпителиальный слой клетки врождённого иммунитета. Это является началом первичного физиологического воспаления. В процессе его развития происходит образование лимфоидной ткани, включая и Пейеровы бляшки. К концу первого года жизни ребёнка эта лимфоидная ткань становится в несколько раз больше остальных лимфоидных образований тела. Взаимодействие GALT и микрофлоры с самых первых дней жизни - необходимое условие для правильного комплексного развития мукозального и системного иммунитета. [20]. В отсутствие бактерий на поверхности эпителия В и Т-клетки не заселяют собственную пластинку слизистой оболочки, и не происходит секреция IgA [21]. Именно взаимодействие лигандов с TLR-3 и TLR-4 дендритных клеток приводит к привлечению Т-клеток в кишечник [22, 23]. Формируется популяция регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), подавляющих адаптивный иммунитет к этим микроорганизмам [24-26].

Механизмы взаимодействия и «дружественных» отношений организма и комменсальной флоры остаются сложным вопросом.

Нормально функционирующая адаптивная иммунная система кишечника не отвечает на присутствие антигенов нормальной микрофлоры пролиферацией Т-клеток, вы-

работкой антител IgG, секрецией цитокинов Т-хелперами первого порядка [27, 28]. Реакцией на комменсальные бактерии является накопление регуляторных CD4+CD25+Т-лимфоцитов, продуцирующих противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и поддерживающих толерантность к собственной микрофлоре, и секреция IgA [29-32]. Опосредуется это через образраспознающие рецепторы дендритных клеток [33-35]. При воспалительных же заболеваниях кишечника отмечается извращённый Т-клеточный ответ на нормальную микрофлору и появление к ней антител, концентрация которых коррелирует со степенью тяжести воспаления в кишечнике [27, 29, 36]. Активация иммунного ответа по Th1-механизму, гиперпродукция ИЛ-12 и дефицит ИЛ-10 лежат в основе развития воспалительных заболеваний кишечника и опосредуются через aberrантную стимуляцию ППП [37-39].

Тесные взаимоотношения мукозальной резидентной микрофлоры с кишечным эпителием и ассоциированной с кишечником лимфоидной тканью (gut-associated lymphoid tissue - GALT) вовлечены в формирование феномена оральной толерантности [40, 20].

При различных дефектах образраспознающих рецепторов NOD и TLR наблюдаются недостаток синтеза противовоспалительных цитокинов и избыток продукции провоспалительных [41-44], предрасположенность к развитию различных бактериальных и вирусных кишечных инфекций и нарушение способности развивать толерантность к нормальной микрофлоре [45].

Широко обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии аллергических заболеваний у детей.

В последние десятилетия отмечен значительный рост аллергических заболеваний, причём отчётливо прослеживается эта тенденция в индустриальных развитых странах. Это наблюдение позволило исследователям предложить «гигиеническую теорию» для объяснения формирования аллергии и астмы.

Гигиеническая теория, первоначально базирующаяся на том наблюдении, что дети, имеющие старших братьев и/или сестер, реже страдали аллергическими заболеваниями, объяснялась более частым контактом ребёнка с вирусными инфекциями. Однако дальнейшее развитие этой теории заключается в том, что в связи с улучшающимися условиями существования и более высокими требованиями к гигиене, иммунная система имеет недостаток контакта с микроорганизмами, что приводит в дальнейшем к aberrантному иммунному ответу в отношении «безвредных» антигенов [46].

Объяснение этой концепции заключается в том, что значительные изменения микрофлоры ЖКТ, вызванные применением антибиотиков, особенностями питания и образа жизни в западных странах, разрушают механизмы мукозальной иммунологической толерантности. Эпидемиологические и клинические исследования, подтверждающие это, выявили: 1) наличие положительной корреляции между ростом заболеваемости астмой и аллергией и возрастающим применением антибиотиков в развитых странах, 2) корреляции между изменённой фекальной микробиотой и наличием атопии, 3) возможность успешной профилактики или уменьшения аллергических проявлений при применении пробиотиков и модификации питания. Экспериментальные данные на мышах также подтвердили эту теорию и продемонстрировали, что: 1) животные-гнотобионты характеризуются многочисленными дефектами в формировании иммун-



ного ответа, 2) антибиотики активируют Th2 иммунный ответ, 3) пробиотики могут уменьшить аллергическое воспаление в дыхательных путях. Все эти данные подтверждают гипотезу, что изменения индигенной микрофлоры являются предрасполагающим фактором для развития аллергических заболеваний [47].

Ряд исследований подтвердил, что предрасположенность к некоторым аллергическим заболеваниям может развиваться внутриутробно. Факторы внешней среды, действующие на беременную женщину, особенно микроорганизмы, играют важную роль в постнатальном функционировании иммунной системы и последующем развитии аллергических заболеваний [48, 14, 49]. Schaub et al. показали, что дети матерей, находящихся во время беременности в условиях фермерских хозяйств или часто контактирующих с домашними сельскохозяйственными животными, реже страдали аллергией и астмой [50].

Такая пренатальная экспозиция микроорганизмами животных, которую авторы сравнивают с естественной (натуральной) иммунотерапией, приводила к повышению содержания в пуповинной крови численности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), что было ассоциировано со снижением Th2 цитокиновой секреции, повышение которой характерно для аллергических реакций. В работе Ege и коллег было получено дальнейшее подтверждение этой гипотезы, продемонстрировавшее, что дети, чьи матери в течение пренатального периода тесно контактировали с конюшнями (то есть со значительным микробным окружением), демонстрировали более высокие уровни экспрессии компонентов врождённого иммунитета, толл-подобных рецепторов и реже развивали atopическую сенсibilизацию. Причем эффект этот носил дозозависимый характер [48].

Тот факт, что эти эффекты реализуются благодаря микроорганизмам, подтверждается тем, что выделенные из коровников *Acinetobacter lwoffii* и *Lactococcus lactis* продемонстрировали редуцирование аллергических реакций на мышинных моделях, стимулируя продукцию ИЛ-12 дендритными клетками, что направляет Т-клеточный ответ по Th1-пути и, соответственно, не даёт развиваться аллергическому воспалению [51].

Такое протективное пренатальное действие в отношении развития аллергических заболеваний могут оказывать и домашние животные. Также предполагается, что реализуется этот эффект посредством микроорганизмов [52, 49]. Контакт с домашним питомцем ассоциирован с низким уровнем в пуповинной крови IgE [52], что особенно актуально, учитывая критическую роль IgE в функционировании иммунной системы плода и тот факт, что повышенные уровни IgE в пуповинной крови связывают с последующим развитием аллергических заболеваний [1]. Wegienka и соавторы продемонстрировали, что контакт беременной женщины при отсутствии у неё аллергических заболеваний с домашними животными ассоциировался с повышением содержания Treg [49], которые играют центральную роль в поддержании иммунного гомеостаза [50].

Концепция о том, что воздействие микроорганизмов ещё во внутриутробном периоде является ключевым определяющим фактором развития иммунного ответа, также подтверждается исследованием, демонстрирующим, что женщины, во время беременности принимавшие антибиотики, значительно влияющие на состав микробиоты, имели дозозависимый повышенный риск по развитию у их детей астмы [53].

Остаётся неясным механизм этого эффекта, оказываемого микроорганизмами: является ли он прямым воздействием на плод микробных продуктов или опосредованным через иммунную систему матери.

Множественные исследования астмы и аллергии, которые рассматриваются как результат нарушенного формирования сбалансированного иммунного ответа, выявили наличие связи между тем, как происходит ранняя микробная колонизация желудочно-кишечного тракта, и последующим развитием иммунных нарушений [54, 49].

Микробиологические исследования почти 1000 образцов кала новорождённых показали, что высокое преобладание *Escherichia coli* было ассоциировано с дальнейшим развитием экземы, повышение содержания *Clostridium difficile* сочеталось с высоким риском по развитию экземы, рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, аллергической сенсibilизации и atopического дерматита [54].

Независимое эпидемиологическое исследование выявило связь между применением антибиотиков на первом году жизни ребёнка с повышенным риском развития atopии, при этом риск увеличивался в подгруппах детей, которые находились на естественном вскармливании 4 и более месяцев или имели в семье менее 2-х домашних животных. Авторы делают вывод о влиянии антибиотиков на состав кишечной микробиоты, что, в свою очередь, нарушает формирование иммунной системы [55].

Мета-анализ исследований, посвященных влиянию способа родоразрешения на развитие аллергических заболеваний, выявил увеличение на 20% появления астмы и аллергии у ребёнка, рождённого путём кесарева сечения в сравнении с естественными родами [56]. Естественные роды сопровождаются контактом с материнской влагалищной микробиотой, состоящей из комменсальных микроорганизмов нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Такие дети обычно имеют более высокое содержание *Bifidobacterium spp.* и *Bacteroides spp.*, с наличием которых связывают положительные эффекты для здоровья человека, включая подавление воспалительных реакций [57]. Наоборот дети, рождённые путём кесарева сечения, характеризовались более медленным и девиантным становлением микробной флоры ЖКТ, в которой доминировали *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [58] и *C. difficile* [14], что ассоциировалось с повышенным риском развития atopии [50]. Penders и коллеги показали, что доношенные дети, рождённые естественным путём дома, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, имели наиболее благоприятный состав микрофлоры, характеризующийся высоким содержанием *Bifidobacteria* и снижением концентраций *E. coli* и *C. difficile* [14].

Питание также играет ключевую роль в модификации развития микробиоты ЖКТ в течение всего первого года жизни ребёнка. Материнское молоко, кроме обеспечения собственно питания, является источником биологически активных компонентов, в частности, секреторного иммуноглобулина А, который обеспечивает пассивную иммунную защиту. К тому же доказано, что IgA участвует в секвестрировании комменсалов в кишечнике новорождённого и обеспечивает формирование биоплёнки [1], т.е. участвует в облегчении колонизации для защитной кишечной флоры (иммунное допущение) и предотвращении колонизации патогенными видами (иммунное исключение) [59]. В исследованиях на мышинных моделях были выявлены реципрокные связи между концентраци-



ей материнских IgA и бактериальной колонизацией, подтверждающие способность грудного молока уменьшать возможность развития нарушенной микрофлоры кишечника [60] и обеспечивать формирование защитных биоплёнок вдоль всего ЖКТ.

Содержащиеся в грудном молоке неперевариваемые олигосахариды стимулируют рост бифидобактерий и могут действовать как “ловушки”-лиганды для патогенных бактерий, предотвращая их адгезию к слизистым оболочкам [61]. Таким образом, компоненты грудного молока прямым и опосредованным путями усиливают мукозальный барьер и модифицируют развитие иммунитета [61].

Дети, находящиеся исключительно на искусственном вскармливании, имели нарушенную микрофлору кишечника с высоким содержанием *E. coli* и *S. difficile*, для которых показана связь с развитием экземы у детей первого года жизни [54]. Несмотря на то, что не было выявлено значимых различий между общим содержанием бифидобактерий в кале у детей на естественном и искусственном вскармливании [14], отмечены отличия в видах присутствующих бифидобактерий и экспрессии их генов [62]. Klaassens и коллеги обнаружили, что 44% профиля экспрессии генов бифидобактерий объясняется различием во вскармливании детей. Например, для гликобиом-ассоциированных ферментов была продемонстрирована более высокая экспрессия у детей на естественном вскармливании, которые получали более разнообразные и комплексные олигосахариды грудного молока, что обеспечивало детей более высокими возможностями для метаболизма этих сахаров [62].

Кроме того, было показано наличие взаимосвязи между мукозальным и системным иммунным ответом и количеством видов микроорганизмов, вовлечённых в защиту или в развитие аллергических заболеваний [63]. Sjögren и соавторы продемонстрировали, что разнообразие видов бифидобактерий ассоциировалось с ускоренным созреванием системы мукозального секреторного IgA, а высокое содержание *Bacteroides fragilis* на ранних этапах колонизации ЖКТ уменьшало активность иммун-

ного ответа на липополисахарид [63]. Несмотря на то, что механизм, благодаря которому эти микроорганизмы обеспечивают защиту, не совсем ясен, очевидно, что потеря, уменьшение или нарушения экспрессии генов в ЖКТ во время критических ранних периодов становления иммунитета приводят в дальнейшем к развитию целого ряда заболеваний [54].

Поскольку нормальное сосуществование человека и его микрофлоры – это симбиоз, то при характеристике нарушений состава микрофлоры нельзя забывать и о вероятном нарушении не только количественных характеристик индигенной микрофлоры, но и о нарушении взаимодействия между макроорганизмом и микрофлорой. В частности, было показано для хронических воспалительных заболеваний верхних отделов органов пищеварения у детей нарушение симбиоза макроорганизма с микрофлорой ЖКТ, которое сопровождалось снижением антагонистической и толерогенной функций и провоспалительной направленностью функционирования микрофлоры толстой кишки [64]. Вероятно, это некий универсальный патологический процесс, вполне укладывающийся в гигиеническую теорию, одним из механизмов которой является нарушение иммунологической толерантности к индигенной микрофлоре, т.е. формирование диссимбиоза.

Таким образом, предрасположенность к ряду хронических заболеваний во взрослом возрасте закладывается в период первичной колонизации ЖКТ, от которой во многом зависит функционирование иммунной системы и в первые годы жизни, и в старшем возрасте.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, проект: «Поиск путей снижения повреждения ДНК при аллергических заболеваниях детей до 3-х лет».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fujimura K.E., Slusher N.A., Cabana M.D., Lynch S.V. Role of the gut microbiota in defining human health // *Expert Rev. Antiinfect. Ther.* - 2010. - №8 (4). - P. 435-454.
2. Resta S.C. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling // *The Journal of Physiology.* - 2009. - № 587. - P. 4169-4174.
3. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2002. - № 99. - P. 15451-15455.
4. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Коррекция дисбиотических изменений кишечника у детей на современном этапе // *Русский медицинский журнал.* - 2006. - № 16. - С. 3-6.
5. Хавкин А.И., Бабаян М.Л. Применение пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей // *Русский медицинский журнал.* - 2008. - № 16(4). - С. 178-181.
6. Rhee K., Jasper P.J., Sethupathi P. et al. Positive selection of the peripheral B cell repertoire in gut-associated lymphoid tissues // *JEM.* - 2005. - № 201 (1). - P. 55-62.
7. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 304 с.
8. Ivanov I.I., Littman D.R. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria // *Curr Opin Microbiol.* - 2011. - №14 (1). - P. 106-114.
9. Lanning D., Sethupathi P., Rhee K. et al. Intestinal Microflora and Diversification of the Rabbit Antibody Repertoire // *The Journal of Immunology.* - 2000. - №165. - P. 2012-2019.
10. Vinderola G., Matar C., Perdigon G. Role of Intestinal Epithelial Cells in Immune Effects Mediated by Gram-Positive Probiotic Bacteria: Involvement of Toll-Like Receptors // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* - 2005. - №12. - P. 1075 - 1084.
11. Han Y.W., Shi W., Huang G.T. et al. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells // *Infect. Immun.* - 2000. - №68. - P. 3140-3146.
12. Rudney J.D., Chen R., Sedgewick G.J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells // *J. Dent. Res.* - 2005. - №84. - P. 59-63.
13. Inagaki S., Onishi S., Kuramitsu H.K., Sharma A. *Porphyromonas gingivalis* Vesicles Enhance Attachment, and the Leucine-Rich Repeat BspA Protein Is Required for Invasion of Epithelial Cells by «*Tannerella forsythia*» // *Infect. Immun.* - 2006. - №74. - P. 5023 - 5028.
14. Penders J., Thijs C., Vink C., et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // *Pediatrics.* - 2006. - №118 (2). - P. 511-521.



15. Favier C.F., Vaughan E.E., De Vos W.M., Akkermans A.D. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2002. - №68. - P. 219-226.
16. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatrics.* - 2003. - №143. - P. 754-758.
17. Мазанкова Л.Н., Новокшенов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // *Детские инфекции: Научно-практический журнал Ассоциации педиатров-инфекционистов.* - 2007. - Т. 6, №1. - С. 9-12.
18. Лобанова Е.А., Булатова Е.М., Богданова Н.М., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления // *Педиатрия.* - 2009. - N 3. - С. 104-110.
19. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut // *Science.* - 2005. - №307. - P. 1920-1925.
20. Canny G.O., McCormick B.A. Bacteria in the Intestine, Helpful Residents or Enemies from Within? // *Infection and Immunity.* - 2008. - Vol.76, №. 8. - P. 3360-3373.
21. McClelland D.B. Peyer's-patch-associated synthesis of immunoglobulin in germ-free, specific-pathogen-free, and conventional mice // *Scand. J. Immunol.* - 1976. - №5. - P.909-915.
22. Johansson-Lindbom B., Svensson M., Wurbel M.A. et al. Selective generation of gut tropic T cells in gut-associated lymphoid tissue (GALT): requirement for GALT dendritic cells and adjuvant // *J. Exp. Med.* - 2003. - №198. - P. 963-969.
23. Papadakis K.A., Landers C., Prehn J. et al. CC chemokine receptor 9 expression defines a subset of peripheral blood lymphocytes with mucosal T cell phenotype and Th1 or T-regulatory 1 cytokine profile // *J. Immunol.* - 2003. - №171. - P. 159-165.
24. Tobagus I.T., Thomas W.R., Holt P.G. Adjuvant costimulation during secondary antigen challenge directs qualitative aspects of oral tolerance induction, particularly during the neonatal period // *J. Immunol.* - 2004. м№172 (4). - P. 2274-2285.
25. Macpherson A.J. IgA adaptation to the presence of commensal bacteria in the intestine // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 2006. - №308. - P. 117-136.
26. Campeotto F., Waligora-Dupriet A.J., Doucet-Populaire F. et al. Establishment of the intestinal microflora in neonates // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 2007. - №31 (5). - P. 533-542.
27. Duchmann R., Kaiser I., Hermann E. et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD) // *Clin. Exp. Immunol.* - 1995. - №102. - P. 448-455.
28. Jump R.L., Levine A.D. Mechanisms of natural tolerance in the intestine: implications for inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* - 2004. - №10. - P. 462-478.
29. Duchmann R., Neurath M.F., Meyer K. H. zum Buschenfelde. Responses to self and non-self intestinal microflora in health and inflammatory bowel disease // *Res. Immunol.* - 1997. - №148. - P. 589-594.
30. Mottet C., Uhlig H.H., Powrie F. Cutting edge: cure of colitis by CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Immunol.* - 2003. - №170. - P. 3939-3943.
31. Shirai Y., Hashimoto M., Kato R. et al. Lipopolysaccharide induces CD25-positive, IL-10-producing lymphocytes without secretion of proinflammatory cytokines in the human colon: low MD-2 mRNA expression in colonic macrophages // *J. Clin. Immunol.* - 2004. - №24. - P. 42-52.
32. Thornton A.M., Donovan E.E., Piccirillo C.A., Shevach E.M. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4+CD25+ T cell suppressor function // *J. Immunol.* - 2004. - №172. - P. 6519-6523.
33. Stagg A.J., Hart A.L., Knight S.C., Kamm M.A. The dendritic cell: its role in intestinal inflammation and relationship with gut bacteria // *Gut.* - 2003. - №52. - P. 1522-1529.
34. Uhlig H.H., Powrie F. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses // *J. Clin. Invest.* - 2003. - №112. - P. 648-651.
35. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria // *Science.* - 2004. - №303. - P. 1662-1665.
36. Mow W.S., Vasilias E.A., Lin Y.-C. et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease // *Gastroenterology.* - 2004. - №126. - P. 414-424.
37. Strober W., Fuss I.J., Blumberg R.S. The immunology of mucosal models of inflammation // *Annual Review of Immunology.* - 2002. - №20. - P. 495-549.
38. Kobayashi M., Kweon M.N., Kuwata H. et al. Toll-like receptor-dependent production of IL-12p40 causes chronic enterocolitis in myeloid cell-specific Stat3-deficient mice // *J. Clin. Invest.* - 2003. - №111. - P. 1297-1308.
39. Torok H.P., Glas J., Tonenchi L. et al. Crohn's disease is associated with a TLR-9 polymorphism // *Gastroenterology.* - 2004. - №127. - P. 365-366.
40. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). - М.: Либроком, 2009. - 256 с.
41. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. et al. S. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* - 2001. - №411. - P. 599-603.
42. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* - 2001. - №411. - P. 603-606.
43. Berrebi D., Maudinas R., Hugot J.P. et al. Card15 gene overexpression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon // *Gut.* - 2003. - №52. - P. 840-846.
44. Lala S., Ogura Y., Osborne C. et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells // *Gastroenterology.* - 2003. - №125. - P. 47-57.
45. Abreu M. T., Fukata M., Arditi M. TLR Signaling in the Gut in Health and Disease // *The Journal of Immunology.* - 2005. - №174. - P. 4453-4460.
46. Yoo J., Tcheurekdjian H., Lynch S.V., Cabana M., Boushey H.A. Microbial manipulation of immune function for asthma prevention: inferences from clinical trials // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2007. - №4(3). - P. 277-282.
47. Huffnagle G.B. The Microbiota and Allergies/Asthma // *PLoS Pathog.* - 2010. - №6 (5). - e1000549.
48. Ege M.J., Bieli C., Frei R., et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2006. - №117 (4). - P. 817-823.
49. Wegienka G., Havstad S., Zoratti E.M., et al. Regulatory T cells in prenatal blood samples: variability with pet exposure and sensitization // *J. Reprod. Immunol.* - 2009. - №81 (1). - P. 74-81.
50. Schaub B., Liu J., Höppler S., et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2009. - №123 (4). - P. 774-782.
51. Debarry J., Garn H., Hanuszkiewicz A., et al. Acinetobacter lwoffii and Lactococcus lactis strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2007. - №119 (6). - P. 1514-1521.
52. Aichbaumik N., Zoratti E.M., Strickler R., et al. Prenatal exposure to household pets influences fetal immunoglobulin E production // *Clin Exp Allergy.* - 2008. №38 (11). P. 1787-1794.
53. McKeever T.M., Lewis S.A., Smith C., Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice database // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2002. - №166 (6). - P. 827-832.
54. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // *Gut.* - 2007. - №56 (5). - P. 661-667.



55. Johnson C.C., Ownby D.R., Alford S.H., et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - №115 (6). - P.1218–1224.
56. 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). - P. 629–633.
57. Kelly D., Campbell J.I., King T.P., et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- $\gamma$  and RelA // *Nat. Immunol.* - 2004. - №5 (1). - P.104–112.
58. Wagner C.L., Taylor S.N., Johnson D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* - 2008. - №34 (2). - P. 191–204.
59. Bollinger R.R., Everett M.L., Palestrant D., et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut // *Immunology.* - 2003. - №109 (4). - P. 580–587.
60. Inoue R., Otsuka M., Ushida K. Development of intestinal microbiota in mice and its possible interaction with the evolution of luminal IgA in the intestine // *Exp Anim.* - 2005. - №54 (5). - P. 437–445.
61. Rautava S., Walker W.A. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding – an extrauterine link between mother and child // *Breastfeed Med.* - 2009. - №4 (1). - P. 3–10.
62. Klaassens E.S., Boesten R.J., Haarman M., et al. Mixed-species genomic microarray analysis of fecal samples reveals differential transcriptional responses of bifidobacteria in breast- and formula-fed infants // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2009. - №75 (9). - P. 2668–2676.
63. Sjögren Y.M., Jenmalm M.C., Böttcher M.F., et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age // *Clin Exp Allergy.* - 2009. - №39(4). - P. 518–526.
64. Шестопалова М.А. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта при Н.рyлогi-ассоциированных хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов органов пищеварения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2012. - 24 с.

ПОСТУПИЛА: 19.03.2013