

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-94-101>

Роль кишечной микробиоты в развитии пищевой аллергии

Айтбаев К. А.¹, Муркамилов И. Т.^{2,3}, Муркамилова Ж. А.³, Фомин В. В.⁴

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины (Кыргызстан, г. Бишкек)

² Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева (Кыргызстан, г. Бишкек)

³ Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина (Кыргызстан, г. Бишкек)

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/1

Для цитирования: Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А., Фомин В. В. Роль кишечной микробиоты в развитии пищевой аллергии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 94–101. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-94-101

✉ Для переписки:

**Муркамилов
Илхом Торобекович**
murkamilov.i@mail.ru

Айтбаев Кубаныч Авенрович, д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии

Муркамилов Илхом Торобекович, к.м.н., и.о. доцента, врач-нефролог; Председатель правления общества специалистов по хронической болезни почек

Муркамилова Жамила Абдилалимовна, заочный аспирант, врач-терапевт

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по научно-исследовательской и клинической работе; зав. каф. факультетской терапии № 1. Главный внештатный специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

В обзорной статье представлены современные данные о возможной связи между возникновением аллергии и нарушениями в составе микробиоты кишечника. Обсуждается роль кишечной микробиоты в становлении иммунной системы ребёнка, а также поддержании его иммунной толерантности. Рассмотрены факторы, воздействие которых может быть связано с изменениями в микробиоте кишечника и развитием аллергических заболеваний.

Ключевые слова: аллергия, аллергические заболевания, иммунная толерантность, кишечная микробиота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-94-101>



The role of the intestinal microbiota in the development of food allergy

K. A. Aitbaev¹, I. T. Murkamilov^{2,3}, Zh. A. Murkamilova³, V. V. Fomin⁴

¹ Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)

² Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev (Bishkek, Kyrgyzstan)

³ Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin (Bishkek, Kyrgyzstan)

⁴ FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Moscow, Russia)

For citation: Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Murkamilova Zh. A., Fomin V. V. The role of the intestinal microbiota in the development of food allergy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 94–101. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-94-101

Kubanich A. Aitbaev, professor, doctor of medical sciences, Head of the Laboratory of Pathological Physiology;
ORCID: 0000-0003-4973-039X

Ilkhom T. Murkamilov, candidate of medical sciences, Acting Associate Professor; Chairman of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease; ORCID: 0000-0001-8513-9279

Zhamila A. Murkamilova, Post-graduate Student, Therapist; ORCID: 0000-0002-7653-0433

Viktor V. Fomin, professor, doctor of medical sciences, Corresponding member RAS, vice-rector for research and clinical work, head; Chair of Faculty Therapy № 1. The chief freelance specialist of general medical practice of the Moscow City Health Department; ORCID: 0000-0002-2682-4417

✉ Corresponding author:

Ilkhom T. Murkamilov
murkamilov.i@mail.ru

Summary

The review article presents current data on the possible connection between the occurrence of allergies and disorders in the intestinal microbiota. The role of the intestinal microbiota in the development of the immune system of a child, as well as the maintenance of its immune tolerance, is discussed. Factors whose effects can be associated with changes in the intestinal microbiota and the development of allergic diseases are considered.

Keywords: allergy, allergic diseases, immune tolerance, intestinal microbiota

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Пищевая аллергия, определяемая как неблагоприятная, иммуно-опосредованная реакция на пищу, воспроизводимая при последующем воздействии, поражает почти 5% всех взрослых и до 8% детей в Соединенных Штатах Америки. Последние данные из Центра США по контролю и профилактике заболеваний показали, что распространенность аллергии с 1999 по 2011 год среди детей от 0 до 17 лет выросла на 50%. Аналогичный рост частоты аллергических заболеваний зарегистрирован в Соединённом Королевстве и развитых регионах Азии. Масштабы эпидемии аллергии затрагивают также более 150 млн человек в одной только Европе и, по прогнозам ученых, к 2025 г. половина населения Европы будет поражена аллергическими заболеваниями.

Несмотря на стремительное увеличение распространенности, угрожающий жизни потенциал и бремя аллергических заболеваний, причина этой эпидемии остается неизвестной. Одна из ведущих теорий, объясняющих эту современную

эпидемию аллергий, была предложена Strachan в 1989 году как «гипотеза гигиены» [1]. В основу данной гипотезы был положен принцип, согласно которой аллергия реже наблюдается у детей, имеющих старших братьев или сестёр. Соответственно, предполагалось, что причиной современного роста частоты аллергии является снижение микробной антигенной нагрузки на организм ребенка в связи с уменьшением размера семьи и улучшением жизненных условий.

Первоначально эта ассоциация рассматривалась как результат повышенного воздействия инфекций в детском возрасте. Однако в настоящее время имеются достоверные свидетельства того, что больший размер семьи, способствующий снижению аллергических заболеваний, опосредует свои защитные эффекты за счет изменений в микробиоте кишечника, которая, по современным представлениям, играет существенную роль в становлении иммунной системы и поддержании иммунной толерантности ребёнка [2].

Микробиота и механизмы иммунной толерантности

Было подсчитано, что в кишечнике человека обитают более 100 триллионов микробов, которые в совокупности обозначаются термином «микробиота». Хотя кишечная микробиота (КМ) по своему составу весьма разнообразна (содержит около 70 типов бактерий), всё же основную массу КМ (более 90%) составляют четыре типа микроорганизмов: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*.

Коэволюция древних симбиотических взаимоотношений между многоклеточными животными и резидентными микробами сформировала элегантный симбиоз, при котором микробиота кишечника играет решающую роль в развитии и поддержании иммунной и барьерной функции кишечника. Если эта связь становится несбалансированной, то инвазия условно-патогенных бактерий может привести к развитию таких фатальных для хозяина патологических процессов, как например, иммунно-опосредованное воспаление кишечника или сепсис. Поэтому, чтобы поддерживать эффективный баланс, иммунная система выработала в процессе эволюции различные механизмы, которые обеспечивают преимущества в деятельности функциональных систем как для хозяина, так и для комменсальных микроорганизмов.

Например, толерантность – это способность иммунной системы распознавать безвредный антиген и активно подавлять воспалительную реакцию. Учитывая огромную антигенную нагрузку, какую представляет микробиота кишечника, поддержание толерантности имеет решающее значение не только для предотвращения развития чрезмерного воспаления, но и существования самого симбиотического организма. Процессу иммунной толерантности способствует анатомическая изоляция микробиоты полости кишечника. Бокаловидные клетки в эпителиальной стенке продуцируют слизистый барьер, который препятствует

проникновению микробиоты внутрь эпителия, а эпителиальные клетки – ряд антимикробных белков, принадлежащих к тому же семейству белков, что и дефензины, которые способны убивать бактерии, нарушая целостность их клеточных стенок. Кроме того, В-клетки лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT, gut-associated lymphoid tissues) выделяют секреторный IgA, который улавливает бактерии в слизистой оболочке, предотвращая, таким образом, патологическую инвазию [3] и, тем самым, поддерживая нормальный баланс «хозяин-микробиота» [4].

Секреторный IgA может также играть роль в пероральной толерантности через связывание антигенов в кишечнике и противодействие системному поглощению антигенов [5]. В этом контексте было показано, что: 1) у мышей, сенсibilизированных к β -лактоглобулину (белок молока), уровни кишечного IgA снижены по сравнению с таковыми у мышей, устойчивых к β -лактоглобулину [6]; и 2) показатели пищевой аллергии выше у детей с IgA-дефицитом [7]. Наряду с защитными механизмами хозяина, описанными выше, и барьерной функцией, комменсальные бактерии кишечника генетически запрограммированы так, чтобы не экспрессировать факторы, способствующие инвазии клеток. Поэтому, если комменсальные бактерии попадают в эпителий, они быстро фагоцитируются клетками хозяина [8]. В то же время патогенные организмы, которые уклоняются от этих барьеров хозяина и вторгаются в эпителий, могут вызывать инфекционное заболевание. Например, *Campylobacter jejuni* и *Salmonella*, которые могут вызвать развитие угрожающей для жизни человека болезни, имеют жгутики, способствующие инвазии и устойчивы к антимикробным белкам, в то время как другие патогенные организмы способны подавлять факторы, которые являются бактерицидными [9].

Микробиота и иммунное развитие

Роль КМ в иммунном развитии хозяина и приобретении им толерантности широко исследована на экспериментальной модели стерильных (гнотобионтных) мышей. Мышь является отличной экспериментальной моделью для таких исследований, так как девяносто девять процентов генов мыши совпадают с человеческими, а её КМ также очень схожа с таковой человека [10]. Эксперименты показали, что GALT и её организованные структуры, такие как пейеровы бляшки, слабо развиты или отсутствуют у гнотобионтных мышей [11]. Кроме того, стерильные мыши, как оказалось, имеют уменьшенное число и функцию (CD4 + CD25 + Foxp3 +) Т регуляторных (Treg) клеток в брыжеечных лимфатических узлах и пейеровых бляшках, которые играют ключевую роль в индукции оральной толерантности [12]. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что введение *Bacteroides fragilis* в толстую кишку гнотобионтных мышей приводит к перестройке GALT и индукции

толерантности, но только если данная процедура выполняется в неонатальный период. Введение *Bacteroides fragilis* ассоциировалось с индукцией клеток Treg посредством зависимых от IL-10 механизмов, что может, в определённой степени, объяснить их роль в индукции толерантности [13].

Аллергическое заболевание, по крайней мере, частично, связано с усилением иммунного ответа со стороны Th2 клеток [14]. Во время беременности Th1 иммунный ответ плода подавляется для предотвращения чрезмерной реакции на материнские антигены и, как результат, при рождении иммунная реакция младенца смещается в сторону Th2 ответа на новые антигены [15]. Клетки Th2 продуцируют IL-4, IL-5 и IL-13, которые способствуют развитию аллергического воспаления. Воздействие микробиоты кишечника сдвигает этот ответ в сторону развития клеток Th1, что способствует иммунной толерантности и поддерживает баланс Th1 / Th2 клеток [16]. КМ является также одним

из средовых сигналов, которые способствуют созреванию Т-клеток [17]. Недавнее исследование показало, что отсутствие колонизации *Bacteroides* способствует слабому Th1 ответу [18]. Таким образом, стерильные мыши демонстрируют стойкое искажение Th2 ответа как результат отсутствия в их организме КМ.

Микробиота может влиять и на эпигенетическую модификацию генов. Известно, что

различные формы эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК и гистоновые модификации играют важную роль в иммунном развитии и регуляции. Наконец, комменсальная микрофлора играет значительную роль в развитии и поддержании барьерной функции кишечника [19], разрушение которой, как полагают, также может привести к аллергической сенсибилизации организма хозяина [20].

Влияние микробиоты на аллергические заболевания

Воздействие сельскохозяйственной среды

Потенциальная возможность воздействия микробиоты на аллергические заболевания впервые была установлена в Европе при изучении распространенности аллергических заболеваний у детей [21]. Авторы обнаружили, что у детей, живущих в сельскохозяйственной среде, частота сенной лихорадки, астмы и экземы значительно снижена по сравнению с детьми, проживающими в городских районах. Аналогичная взаимосвязь была продемонстрирована также по данным исследований PARSIFAL [22] и GABRIELA [23], которые подтвердили предыдущие наблюдения о том, что дети, живущие на фермах, имеют сниженный уровень аллергических заболеваний по сравнению

с городскими детьми. Хотя в большинстве подобного рода исследований основное внимание уделялось влиянию постнатального воздействия окружающей среды, сегодня все больше доказательств того, что важное значение может иметь и предродовое воздействие [24]. Эпидемиологическими исследованиями, в которых изучался эффект пренатальных воздействий среды на развитие аллергических заболеваний установлено, что материнский контакт с сельскохозяйственной средой во время беременности также связан со снижением частоты аллергических заболеваний у её детей, в частности астмой, аллергическим ринитом и экземой [25].

Воздействие домашних животных

Недавние исследования показали, что протекторное влияние условий фермерских хозяйств на развитие аллергических заболеваний может быть связано с различиями в микробном воздействии среды. Так, Ege et al. [26], исследуя микробный состав домашней пыли в тех же когортах GABRIELA и PARSIFAL обнаружили, что степень разнообразия микробного воздействия обратно пропорционально распространённости астмы [26]. Более того, исследователи, изучающие микробиоту кишечника у детей с использованием секвенирования 16S рРНК показали, что снижение видового разнообразия микробов на ранней стадии жизни ребёнка связано с развитием астмы [27], аллергического ринита [28] и атопического дерматита [29]. Аналогичным образом, было показано, что наличие домашних

животных увеличивает разнообразие микробного состава в домашней пыли [30] и образцах детского фекалия [31], а присутствие домашних животных в раннем возрасте ассоциируется с более низким риском развития астмы и других атопических заболеваний [32]. В частности, несколько исследований продемонстрировали, что младенцы, у которых в последующей жизни развивается аллергическое заболевание, как правило, имеют меньше бифидобактерий и энтерококков, но больше *Clostridiaceae* [33].

Похоже, что более разнообразное микробное воздействие, как перинатально, так и в раннем возрасте, изменяет как врождённый [34], так и адаптивный [35] иммунитет, что приводит к значительному снижению риска возникновения аллергических заболеваний.

Воздействие способа рождения (появления на свет)

Другим фактором, имеющим отношение к изменению человеческой микробиоты и развитию аллергии, является родоразрешение посредством кесарева сечения. Если при естественном родоразрешении ребёнок проходит по родовому каналу и колонизируется богатой микрофлорой матери, то в случае кесарева сечения он появляется на свет через совершенно стерильную поверхность [36]. В результате происходит задержка развития кишечной микробиоты и, к тому же, она формируется по образцу, аналогичной с микробиотой кожи матери, т.е. имеет менее разнообразный состав [37]. Исследования, изучающие влияние способа родоразрешения на состав кишечной микробиоты

и развитие аллергических заболеваний, показали, что дети, рожденные посредством кесарева сечения, имеют уменьшенное микробное разнообразие и сниженные Th1 ответы в течение первых двух лет жизни [38]. Другие исследования показали связь между родоразрешением с помощью кесарева сечения и развитием астмы, аллергического ринита и экземы [33]. В частности, микробиота у младенцев, родившихся с помощью кесарева сечения, обнаруживала, с одной стороны, снижение численности *Bacteroides*, *Bifidobacteria* и *E. Coli*, а с другой – увеличение количества *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* и клостридий [33].

Воздействие порядка рождения и размера семьи

Наблюдение, что у младенцев с большим числом братьев и сестер снижена частота аллергических

заболеваний, было одним из основных принципов, предложенных Strachan в отношении исход-

ной гигиенической гипотезы [1]. С тех пор в нескольких исследованиях была воспроизведена обратная связь между числом братьев, с одной стороны и астмой, аллергическим ринитом и экземой – с другой [39]. Первоначально полагали, что эта ассоциация является результатом повышенного воздействия инфекций в детском возрасте. Однако в настоящее время имеются достоверные свидетельства того, что порядок родов и размер

семьи опосредуют свои защитные эффекты за счет изменений в микробиоте кишечника [2]. Так, Penders et al. [2] показали, что у младенцев с большим числом старших братьев и сестер снижается скорость колонизации клостридиями и, напротив, повышаются показатели *Lactobacillus* и *Bacteroides*. Более того, колонизация клостридиями ассоциировалась с повышенным риском развития атопического дерматита [2].

Воздействие антибиотиков

Хорошо известно, что применение антибиотиков в раннем возрасте может влиять на микробиоту младенца. Так, данные популяционного исследования, проведенного за период с 2003 по 2004 год показали, что 32% трудоспособных женщин получали во время родов антибиотики для профилактики стрептококковой инфекции группы В, материнской пирексии, недоношенности и других факторов [40].

Одной из наиболее частых причин раннего использования антибиотиков является недоношенность, и было показано, что бактериальная колонизация кишечника может быть отсрочена у детей,

которые имеют длительный курс неонатальной госпитализации [41]. Исследования микробиоты у недоношенных новорожденных, получавших антибиотики в перинатальный период, показали более низкое бактериальное разнообразие КМ и более высокое содержание *Enterobacter* [42]. Аналогичные исследования у доношенных новорожденных, получавших перинатальный антибиотик также показали, что лечение антибиотиками связано с меньшим бактериальным разнообразием, а также с более высоким содержанием *Proteobacteria* и *Enterobacteriaceae* и более низкими пропорциями *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [43].

Воздействие диеты

Важным фактором, который оказывает значительное влияние на микробиоту в ранний период жизни ребёнка, является диета. В частности, при изучении влияния на состав кишечных микробов и развитие аллергических заболеваний такого аспекта питания как искусственное или грудное вскармливание было продемонстрировано, что грудное молоко может содержать малые олигосахариды, которые способствуют колонизации полезными бактериями, такими как бифидобактерии [44]. Одно из самых значительных воспроизводимых различий между искусственным и грудным вскармливанием заключалось в том, что у новорожденных, получавших питательные смеси, регистрировалось более обильное содержание в кишечнике *Clostridium difficile* [45].

В более общем плане хорошо известно, что в западных странах распространенность аллер-

гических заболеваний выше [46], а современные западные диеты связаны с различиями в микробиоте кишечника [47]. Исследования также показали, что различия в потреблении животного жира, углеводов и клетчатки могут вызывать изменения в микробиоте кишечника, которые, в свою очередь, могут оказывать сильное воздействие на иммунную систему [47]. Недавнее исследование также продемонстрировало, что микробный метаболизм пищевых волокон и последующая продукция короткоцепочечных жирных кислот влияют на Th2 воспаление и аллергические заболевания дыхательных путей у мышей [48]. Но, тем не менее, отсутствуют работы, которые бы непосредственно изучали влияние факторов питания на развитие аллергических заболеваний у людей.

Особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с пищевой аллергией

Существует ограниченное число исследований по изучению количественного и качественного состава КМ у пациентов с пищевой аллергией. Так, Ling и др. [49] не выявили различий в микробном разнообразии у детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией (n = 17) и здоровым контролем (n = 45), но в то же время у младенцев с IgE-опосредованной пищевой аллергией обнаружено повышение уровней *Clostridium sensu stricto* и *Anaerobacter* – с одной стороны, и снижение уровней *Bacteroides* и *Clostridium XVIII* – с другой [49]. Кроме того, уровни *Clostridium sensu stricto* коррелировали с уровнями Ig E. В другой работе [50] сообщается о результатах проекта American Gut, в котором принимали участие 1879 человек (средний возраст 45 лет). Наблюдалось заметное снижение микробного изобилия у пациентов с аллергией на арахис

или лесные орехи по сравнению с теми, у кого не было аллергии на арахис или лесные орехи. На уровне микробных таксонов наблюдалась повышенная корреляция аллергии на арахис и лесной орех с *Bacteroides fragilis* и отрицательные корреляции – с *Clostridiales*, *Prevotella* и *Ruminococcaceae* [51]. Результаты единственного проспективного исследования по пищевой аллергии [52] показали, что низкое фекальное микробное разнообразие в 3 месяца предшествует сенситизации к пищевым продуктам в возрасте 1 года [52]. У детей, сенситизированных к пищевым продуктам, было увеличено содержание в фекалиях *Enterobacteriaceae*, в то время как содержание *Bacteroidaceae*, напротив, снижено. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований [53,29], в которых было обнаружено, что низкое микробное разнообразие

в раннем младенчестве (1 неделя и 1 месяц, соответственно) предсказывает атопический дерматит. И, наконец, в совсем недавнем исследовании, проведённом у детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией, не было найдено различий в микробном разнообразии между детьми «с» и «без» пищевой аллергии, однако фекальная микробиота детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией содержала относительно большее число *E. coli* и *B. pseudocatenulatum*, и меньшее число *B. breve*, *B. adolescentis*, *F. prausnitzii* и *A. muciniphila*, чем таковая детей с атопическим дерматитом без пищевой аллергии [54].

Заключение

Известно, что аллергическое заболевание, по крайней мере, частично, связано с усилением иммунного ответа со стороны Th2 клеток. Во время беременности Th1 иммунный ответ плода подавляется для предотвращения чрезмерной реакции на материнские антигены и, как следствие, при рождении иммунная реакция младенца смещается в сторону Th2 ответа на новые антигены. Th2 клетки, в свою очередь, начинают продуцировать такие цитокины как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые способствуют развитию аллергического воспаления. Однако при раннем развитии кишечной микробиоты аллергическое заболевание не развивается, так как нормобиотическая кишечная флора сдвигает иммунный ответ в сторону клеток Th1, что приводит к иммунной толерантности и поддерживает баланс Th1/Th2 клеток. В тех же случаях, когда происходит задержка развития кишечной микробиоты (родоразрешение с помощью кесарева сечения, применение антибиотиков в перинатальный период, искусственное вскармливание и другие факторы), иммунный ответ остаётся смещённым в сторону Th2 реакции на новые антигены. Поэтому ранняя

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что именно особенности состава кишечной микробиоты делают наш организм чувствительным к пищевой аллергии. Однако необходимо проведение больших проспективных исследований с включением в качестве конечных точек клинической пищевой аллергии, а не только сенсibilизации к пищевым продуктам. Кроме того, анализ биологических свойств микробного сообщества может оказаться более информативным, чем выявление различий на уровне таксонов [55].

микробная колонизация играет важную роль в развитии полноценной иммунной системы ребёнка.

Хотя в некоторых работах выявлены заметные связи между КМ и развитием астмы, аллергического ринита и экземы, всё же мало конкретных исследований, посвящённых изучению кишечной микробиоты при пищевой аллергии у человека. Кроме того, требуется также проведение дополнительных исследований на людях, чтобы подтвердить полученные экспериментальные данные о решающей роли кишечной микробиоты в развитии восприимчивости к пищевой сенсibilизации и аллергии. Всё это даёт основание заключить, что исследования в области выяснения причин современной эпидемии аллергий и, в частности, её связи с изменённой кишечной микробиотой, находятся в самом начале пути. Дальнейшее развитие технологий и знаний о микробиоте, прогресс в изучении механизмов развития пищевой аллергии и атопических заболеваний, безусловно, должны помочь в будущем в разработке новой эффективной стратегии по первичной профилактике и лечению аллергических заболеваний.

Литература | References

1. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–1260. PMID: 2513902.
2. Penders J., Gerhold K., Stobberingh E. E., et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601–607. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.043.
3. Fagarasan S., Honjo T. Intestinal IgA synthesis: Regulation of front-line body defences. *Nat.Rev.Immunol*. 2003; 3:1:63–72.
4. Bemark M., Boysen P., Lycke N. Y. Induction of gut IgA production through T cell-dependent and T cell-independent pathways. *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 2012;1247:97–116. doi: 10.1111/j.1749–6632.2011.06378.x.
5. Berin M. C. Mucosal antibodies in the regulation of tolerance and allergy to foods. *Semin.Immunopathol*. 2012; 34:5:633–642.
6. Frossard C.P., Hauser C., Eigenmann P. A. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J. Allerg Clin.Immunol*. 2004;114:2:377–382. doi: 10.1016/j.jaci.2004.03.040.
7. Janzi M., Kull I., Sjoberg R., et al. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin.Immunol*. 2009;133:1:78–85. doi: 10.1016/j.clim.2009.05.014.
8. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004; 303: 5664:1662–1665. doi:10.1126/science.1091334.
9. Groisman E.A., Parra-Lopez C., Salcedo M., et al. Resistance to host antimicrobial peptides is necessary for Salmonella virulence. *Proc.Nat.Acad.Sci.USA*. 1992;89:24:11939–11943. doi: 10.1073/pnas.89.24.11939.
10. Kostic A.D., Howitt M. R., Garrett W. S. Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans. *Gene. Dev*. 2013; 27:7:701–718. doi:10.1101/gad.212522.112.
11. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K., et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J. Immunol*. 1997;159:4:1739–1745.
12. Hrnčir T., Štepankova R., Kozakova H., et al. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence

- development of regulatory T cells: Studies in germ-free mice. *BMC Immunol.* 2008;9:1:65. doi: 10.1186/1471-2172-9-65.
13. Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O., Kasper D.L. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 2005;122:1:107–118. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.007.
 14. Bauer H., Horowitz R.E., Levenson S.M., Popper H. The response of the lymphatic tissue to the microbial flora. Studies on germfree mice. *Amer.J.Pathol.* 1963;42:4:471–483. PMID: 13966929.
 15. Prescott S.L., Macaubas C., Holt B.J., et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: Universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J. Immunol.* 1998;160:10:730–737.
 16. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc.Nat.Acad.Sci.USA.* 2010;107:27:12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
 17. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292:5519:1115–1118. doi:10.1126/science.1058709.
 18. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroides colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014; 63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012–303249.
 19. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268–1273. doi:10.1126/science.1223490.
 20. Chahine B.G., Bahna S.L. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2010;10(4):394–399. doi:10.1097/ACI.0b013e32833982ab.
 21. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W., et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001;358(9288):1129–1133. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
 22. Alfven T., Braun-Fahrlander C., Brunekreef B., et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARSIFAL study. *Allergy.* 2006; 61(4):414–421. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00939.x.
 23. Genuneit J., Strachan D.P., Buchele G., et al. The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(3):293–298. doi: 10.1111/pai.12053.
 24. Gosalbes M.J., Llop S., Valles Y., et al. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(2):198–211. doi: 10.1111/cea.12063.
 25. Douwes J., Cheng S., Travie N., et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *European Respiratory Journal.* 2008;32(3):603–611. doi:10.1183/09031936.00033707.
 26. Ege M.J., Mayer M., Normand A.-C., et al. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:701–709. doi:10.1056/NEJMoa1007302.
 27. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(6):842–850. doi: 10.1111/cea.12253.
 28. Bisgaard H., Li N., Bonnelykke K., et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):646–652. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
 29. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):434–440. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
 30. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R., et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):410–412. doi:10.1016/j.jaci.2010.05.042.
 31. Azad M.B., Konya T., Maughan H., et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9(1):15.
 32. Wegienka G., Johnson C.C., Havstad S., et al. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(7):979–986. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03747.x.
 33. van Nimwegen F.A., Penders J., Stobberingh E.E., et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(5):948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027.
 34. 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):817–823. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1307.
 35. Stern D.A., Riedler J., Nowak D., et al. Exposure to a farming environment has allergen-specific protective effects on TH2-dependent isotype switching in response to common inhalants. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):351–358. doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.013.
 36. Biasucci G., Rubini M., Riboni S., et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010;86(Suppl1):13–15. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004.
 37. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
 38. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroides colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012–303249.
 39. Karmaus W., Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56(3):209–217. doi: 10.1136/jech.56.3.209.
 40. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR-10):1–36.
 41. Bennet R., Eriksson M., Nord C.E., Zetterstrom R. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5(5):533–539.

42. Greenwood C., Morrow A. L., Lagomarcino A. J., 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.
43. Fouhy F., Guinane C. M., Hussey S., et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5811–5820. doi:10.1128/AAC.00789–12.
44. Zivkovic A. M., German J. B., Lebrilla C. B., Mills D. A. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 (Suppl 1):4653–4658. doi: 10.1073/pnas.1000083107.
45. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol*. 1984;28(9):975–986. doi: 10.1111/j.1348–0421.1984.tb00754.x.
46. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(11):869–874.
47. Wu G. D., 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.
48. Trompette A., Gollwitzer E. S., Yadava K., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20(2):159–166.
49. Ling Z., Li Z., Liu X., et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Applied and environmental microbiology*. 2014;80:2546–2554. doi:10.1128/AEM.00003–14.
50. Hua X., Goedert J. J., Pu A., et al. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*. 2016;3:172–179. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.038.
51. Round J. L., Mazmanian S. K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107:27:12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
52. Azad M. B., Konya T., Guttman D. S., et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45:3:632–643. doi: 10.1111/cea.12487.
53. Wang M., Karlsson C., Olsson C., et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121:1:129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011
54. Fieten K. B., Totte J. E. E., Levin E., et al. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2018;175(1–2):77–84. doi:10.1159/000484897.
55. Blazquez A. B., Berin M. C. Microbiome and Food Allergy. *Transl. Res*. 2017;179:199–203. doi:10.1016/j.trsl.2016.09.003