

Новые возможности для управления аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании

О. А. Боковская^{*, 1}

Е. А. Турганова^{**}

^{*} АО «ИНФАПРИМ», Москва, Россия

^{**} ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В течение последних лет частота встречаемости пищевой аллергии у детей постоянно увеличивается. Одной из наиболее частых причин пищевой аллергии у детей грудного возраста является аллергия на коровье молоко. Распространенность пищевой аллергии коррелирует с растущим объемом исследований и публикаций, изучающих связь факторов окружающей среды с формированием оральной толерантности в раннем возрасте. Управление этим процессом происходит в критический период развития, который получил название «окно возможностей», и ключевая роль принадлежит микробиоте и ее метаболитам. В течение этого периода влияние окружающей среды может иметь долгосрочное воздействие на состав микробиоты, иммунную регуляцию и восприимчивость к болезням. События во время этого критического окна влияют на долгосрочное здоровье человека. Ранняя колонизация сообществом микробов в рамках определенного критического временного окна имеет решающее значение для правильного развития иммунной системы. Грудное молоко остается золотым стандартом вскармливания, но роль его в профилактике пищевой аллергии на сегодняшний день не доказана. Более детальное изучение иммунологических факторов грудного молока и механизмов диалога между микробиотой и иммунной системой, в частности, действия определенных компонентов (пробиотики, пребиотики и метаболиты), помогает разработке новых стратегий профилактики иммуноопосредованных заболеваний, в т. ч. пищевой аллергии. Пребиотики, пробиотики и метаболиты представляют на сегодняшний день огромный интерес для управления аллергией через ускорение формирования иммунологической толерантности не только для первичной, но и для вторичной профилактики при лечении аллергии к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, окно возможностей, оральная толерантность.

Для цитирования: Боковская О. А., Турганова Е. А. Новые возможности для управления аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании // Лечашний Врач. 2021; 9 (24): 37-43. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.007

New opportunities for the allergy prevention in breast fed and formula fed infants

О. А. Боковская^{*, 1}, Е. А. Турганова^{**}

^{*} INFAPRIM JSC, Moscow, Russia

^{**} Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract. In recent years, the incidence of food allergies in children has been steadily increasing. One of the most common causes of food allergy in infants is cow's milk allergy. The prevalence of food allergy correlates with a growing body of research and publications investigating the relationship of environmental factors and immune development in the newborn. The «window of opportunity» is critical period of early immune development, and the key role belongs to the microbiota and its metabolites. During this period, environmental influences can have long-term effects on microbiota composition, immune regulation, and susceptibility to disease. Events during this critical window affect long-term human health. Early colonization by the microbial community within a certain critical time window is critical for the proper development of the immune system. Breast milk remains the gold standard for feeding, but its role in preventing food allergies has yet to be proven. A more detailed study of the immunological factors of breast milk and the mechanisms of microbiome-immune crosstalk, in particular, the action of certain components (probiotics, prebiotics and metabolites), helps to develop new preventive strategies. Prebiotics, probiotics and metabolites are of great interest today for managing allergies by accelerating the formation of immunological tolerance not only for primary, but also for secondary prevention in the treatment of allergy to cow's milk proteins.

Keywords: children, food allergy, window of opportunity, oral tolerance.

For citation: Боковская О. А., Турганова Е. А. New opportunities for the allergy prevention in breast fed and formula fed infants // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 37-43. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.007

¹Контактная информация: bokovskaya@infaprim.com

Pаспространенность пищевой аллергии увеличилась за последние 20-30 лет, включая аллергию на коровье молоко, которая является одной из наиболее частых причин пищевой аллергии у детей грудного возраста, в связи с этим актуальна разработка современных стратегий профилактики.

Определение периода, в котором превентивные интервенции будут максимально эффективны, а также детальное понимание механизмов и регуляции программирования иммунологической толерантности в раннем возрасте до сих пор являются предметом дискуссий, поскольку выводы многочисленных исследований внутри этой темы часто противоречивы.

Концепция окна возможностей

Первые указания на существование «окна возможностей» в раннем периоде жизни, в течение которого влияние окружающей среды может иметь долгосрочное воздействие на состав микробиоты, иммунную регуляцию и восприимчивость к болезням, были получены в результате эпидемиологических исследований. Ученые наблюдали положительную корреляцию между более высокими стандартами гигиены в промышленно развитых странах и ростом числа аутоиммунных и аллергических заболеваний [1, 2]. То, что началось как эпидемиологические корреляционные наблюдения, постепенно превратилось в глубокие экспериментальные исследования, которые выявили определенное понимание того, как события во время этого критического окна влияют на долгосрочное здоровье человека. На сегодняшний день микробиота, безусловно, является ключевым игроком в этом окне возможностей. Ранняя колонизация сообществом микробов в рамках определенного критического временного окна имеет решающее значение для правильного развития иммунной системы. В настоящее время прилагаются большие усилия для анализа причин, взаимосвязей и механизмов влияния таких ранних событий на развитие в первую очередь иммуноопосредованных заболеваний [3]. Сам вопрос существования сроков этого окна возможностей остается открытым до сих пор. На животных моделях было продемонстрировано, что оно закрывается примерно во время прекращения вскармливания материнским молоком и перехода на «взрослый» тип питания. Иммунная система ребенка в основном созревает в первые годы после рождения, но все еще продолжает формироваться и позже, в детстве. Стабильный состав человеческой микробиоты устанавливается только в возрасте 2-3 лет, и пока нет четких данных, чтобы оценить точное время, когда закрывается окно возможностей для каждого индивидуума. Не исключено, что его повторное открытие может случаться и позже, и если да – то за счет каких действий?

Сейчас известно, что окно возможностей открывается уже во время беременности, так как состояние здоровья матери оказывает разнообразное воздействие на развивающийся плод. Здоровая беременность приводит к определенным изменениям в составе кишечной микробиоты женщины, которые напоминают дисбиотические сдвиги, однако в контексте беременности эти адаптации являются физиологическими [4]. Несмотря на то, что наличие плацентарной микробиоты до сих пор дискутируется, проникновение метаболитов, продуцируемых комменсалной флорой беременной женщины, через плацентарный барьер хорошо изучено. Кишечная микробиота матери играет важную роль в этом материнско-фетальном переносе и, таким

образом, может модулировать раннее развитие иммунной системы плода [5]. Антибиотики и другие лекарства могут опосредованно влиять на материнско-фетальный обмен через повреждение материнской микробиоты и нарушение продукции метаболитов, а богатая клетчаткой диета во время беременности, наоборот, защищает потомство от астмы. Вероятный механизм этого явления описан как торможение гистондеацетилазы 9 (HDAC9), опосредованное ацетатом, приводящее к более высокой транскрипции гена Foxp3 в Т-регуляторных клетках и снижению содержания эозинофилов и макрофагов в крови и бронхобальвейлярном секрете, а также сывороточного уровня IgE у потомства [6].

Концепция «неонатального окна возможностей» в настоящее время применяется для описания пренатального или перинатального периода, в течение которого диета и факторы окружающей среды могут влиять на развитие иммунной системы и предрасположенность к иммуноопосредованным заболеваниям, включая аллергию [7].

Иммунология нормальной беременности включает подавление реакции материнских Т-хелперов-1 лимфоцитов (Th1) на фетоотцовские антигены за счет активации Т-хелперов-2 и регуляторных цитокинов. У всех новорожденных есть иммунный ответ, связанный с Th2, который более выражен у потомства женщин, склонных к атопии, и одна из задач ранней колонизации кишечника после родов – стимулировать Th1-ответ, который будет поддерживать баланс в иммунной системе. У потомства женщин с атопией период доминирования Th2-младенческого ответа пролонгирован по сравнению с детьми без атопического анамнеза [8].

Грудное молоко и оральная толерантность

Послеродовой период ассоциирован со значительным потреблением молока в виде грудного или коровьего как основного источника белка для детских смесей. Грудное молоко способствует формированию неонатальной иммунной толерантности в ответ на антигенные стимуляции за счет увеличения доли регуляторных клеток Т-reg, что имеет долгосрочные последствия для здоровья [9].

Но его роль в регулировании развития пищевой аллергии по-прежнему остается спорной. Влияние грудного вскармливания на развитие аллергических заболеваний было широко изучено с противоречивыми результатами [10]. В частности, дети, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, также подвержены риску аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ), и пролонгированное грудное вскармливание с избеганием коровьего молока не работает как превентивная стратегия [11].

Такие противоречивые данные относительно грудного вскармливания и профилактики пищевой аллергии могут быть связаны с композиционными различиями грудного молока, связанными с этнической принадлежностью, диетой и другими факторами. Грудное молоко, с одной стороны, непосредственно содержит сами пищевые аллергены, которые попадают в организм матери из ее рациона, например, β -лактоглобулин коровьего молока и яичный альбумин [11, 12], и в определенных количествах проникают в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) младенца. Факт низкодозового поступления аллергена исторически рассматривается как ключевой элемент стимуляции пищевой толерантности у здоровых детей. По данным Канадского долговременного исследования раз-

вития здоровых детей (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development, CHILD), задержка введения пищевых аллергенов, таких как арахис, коровье молоко и яйца, может увеличить частоту пищевой сенсибилизации [14]. Присутствие следовых количеств пищевых аллергенов в грудном молоке и своевременное введение прикормов (с 4 до 6 месяцев, в окне иммунологической толерантности), по-видимому, имеют решающее значение для предотвращения аллергических заболеваний. С другой стороны, наличие в грудном молоке целого ряда иммуномодулирующих компонентов считается критически важным в регулировании процессов формирования иммунологической толерантности. Вклад олигосахаридов грудного молока (НМО) в развитие иммунных клеток и функций хорошо известен [15]. Недавно была опубликована информация о том, что они стимулируют созревание дендритных клеток, происходящих из моноцитов (moDC), которые, в свою очередь, стимулируют поколение Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg) – важных регуляторов оральной толерантности, что может быть одним из центральных механизмов, с помощью которых НМО могут способствовать профилактике иммуноопосредованных заболеваний [16, 17]. Помимо иммунных клеток (нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов), грудное молоко, особенно молозиво, содержит стволовые клетки, а также различные интерлейкины, которые тоже оказывают влияние на профилактику аллергии [18-21].

Снижение частоты продуцирующих ИЛ-13 клеток в грудном молоке было связано с увеличением частоты атопического дерматита у новорожденных [22]. ИЛ-13 является важным медиатором атопических заболеваний, материнские клетки, продуцирующие ИЛ-13, могут участвовать в защите младенца от аллергии. Например, ИЛ-13 материнского происхождения может предотвратить его синтез в потомстве, тем самым избегая активации эозинофилов и секреции IgE, которые играют центральную роль в патофизиологическом механизме атопии [23]. Различные биоактивные компоненты грудного молока: иммуноактивные пептиды (цитокины), растворимые рецепторы, факторы роста, короткоцепочечные жирные кислоты, витамины и микробиота грудного молока, – непосредственно связаны с развитием неонатального ЖКТ и иммунной системы [24]. Цитокины и растворимые рецепторы представляют собой наименее изученные и противоречивые компоненты грудного молока, играющие важную роль в развитии оральной толерантности и созревании ЖКТ младенцев [25, 26]. Большинство этих цитокинов и растворимых рецепторов отсутствуют или встречаются в ограниченных количествах в детских смесях. Дальнейшие исследования и более детальное понимание механизмов, с помощью которых эти компоненты грудного молока могут способствовать оральной толерантности, могут помочь в разработке улучшенных стратегий профилактики аллергии [25].

Феномен оральной толерантности – это состояние иммунной нечувствительности к антигенам, поступающим из диеты, окружающей среды или микробиоты ЖКТ [27]. Правильно функционирующая иммунная система должна поддерживать толерантность к безвредным пищевым, эндогенным и микробным антигенам и своевременно реагировать на патогенные сигналы [28]. Отсутствие правильного формирования оральной толерантности в раннем возрасте связано с такими заболеваниями, как пищевая аллергия, целиакия и воспалительные заболевания кишечника [29]. Во внутриутробном периоде проницаемость кишечного

барьера достаточно высокая, чтобы всасывать питательные вещества из околоплодных вод [30]. В течение первой недели после рождения проницаемость кишечника быстро снижается из-за созревания плотных контактов между кишечными эпителиальными клетками [31]. Этот процесс ускоряется у младенцев, которые получают молозиво, а у детей на искусственном вскармливании отмечается более длительный период повышенной проницаемости [32, 33].

ЖКТ обладает узкоспециализированной иммунной системой, включая лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (GALT), такую как пейеровы бляшки и мезентериальные лимфатические узлы. Они содержат антигенпрезентирующие клетки (АПК), включая макрофаги CX3CR1+ и CD103+ (дендритные клетки). Наивные Т-клетки могут быть «обучены» в сторону различных фенотипов, на основании их взаимодействия с этими АПК [34]. Макрофаги CX3CR1+ могут смещать наивные Т-клетки в сторону Th17 в ответ на микробные сигналы [35-37]. Напротив, CD103+ дендритные клетки метаболизируют витамин А с образованием ретиноевой кислоты, которая вместе с ТФР-β приводит к превращению наивных Т-клеток в антигенспецифические регуляторные Т-клетки (T-reg) и ингибирует Th17-дифференциацию [38-40]. T-reg обеспечивают индукцию оральной толерантности через ингибирование аллерген-специфического Th2-ответа [41]. Неонатальный ЖКТ секретирует низкие уровни цитокинов и хемокинов, что приводит к нехватке CD103+ толерогенных дендритных клеток в *lamina propria* [42]. Однако медиаторы, полученные из грудного молока, в том числе микробиота (например, *Bacteroides fragilis*), витамин А и иммунные факторы (такие как ТФР-β), компенсируют этот дефицит и усиливают представленность толерогенных дендритных клеток.

Из-за этических ограничений большинство исследований влияния иммунных факторов грудного молока были проведены либо *in vitro*, либо *in vivo* с использованием животных моделей. На основе анализа таких исследований широко признано, что ТФР-β, ИЛ-10, ИЛ-6 и sCD14 положительно влияют на развитие толерантности [43]. Несколько факторов могут дополнительно повлиять на концентрацию цитокинов в грудном молоке. Например, субклинический мастит – локальное воспаление молочной железы (наблюдается у 23% кормящих матерей) вызывает активацию провоспалительных цитокинов молока, которые могут влиять на младенцев [44]. Наиболее распространенным цитокином в грудном молоке является семейство ТФР-β, включая ТФР-β1 и ТФР-β2. Концентрация ТФР-β резко различается в течение периода лактации и между отдельными матерями. И ТФР-β1, и ТФР-β2 относительно дефицитны в детских смесях [45, 46]. Согласно системному обзору Oddy, высокий уровень ТФР-β1 и ТФР-β2 в грудном молоке обратно коррелировал с частотой аллергических болезней в детстве [47]. Кроме того, уровни ТФР-β1 были значительно ниже в грудном молоке матерей с аллергией, и потенциально это может быть связано с усилением симптомов атопического дерматита у младенцев, рожденных от матерей-аллергиков [47]. Исследования на животных *in vitro* и *in vivo* также показали важную роль цитокинов, полученных из молока, для процессов репарации эпителия кишечника, что важно для созревания и становления кишечного барьера [49].

Помимо того, что концентрация цитокинов в молоке сильно различается в зависимости от периода лактации, их способность сохранять биоактивность после прохождения через желудок младенца также различна, что имеет решающее значение.

РН в желудке новорожденного выше, чем у взрослых (рН 3-5), что может позволить большему количеству цитокинов оказывать биологическое воздействие и помогает компенсировать нехватку цитокинов у новорожденных [50]. Другие факторы также могут повлиять на эффективность цитокинов, полученных из молока, включая наличие растворимых рецепторов или антагонистов рецепторов в грудном молоке. Сам неонатальный ЖКТ может регулировать связывание цитокинов со своими рецепторами или конкурировать с ними [51]. Считается, что растворимые рецепторы обладают иммунорегуляторной ролью во многих биологических жидкостях, включая грудное молоко. Они регулируют передачу сигналов через мембраносвязанные рецепторы у новорожденных. Растворимые рецепторы классических воспалительных цитокинов обнаруживаются в грудном молоке на протяжении всей лактации [25].

Микробиота и оральная толерантность

Недавние исследования показывают, что перекрестный диалог между кишечной микробиотой и иммунной системой в течение первого года жизни является важным регулятором последующего развития атопических заболеваний. На животных моделях показано, что микробиом кишечника напрямую или через метаболиты способен регулировать проницаемость кишечного эпителия [52-54] и дифференцировку и функции регуляторных Т-клеток (T-reg), что может в дальнейшем повлиять на развитие иммуноопосредованных заболеваний, в том числе аллергических, воспалительных и аутоиммунных [50-59]. В проспективных исследованиях у детей косвенные доказательства, полученные *in vitro*, предполагают, что метаболиты микробиома кишечника младенцев действительно могут модулировать фенотип T-reg-клеток [60]. Arrieta и соавт. показали, что снижение уровня фекального ацетата и нарушение регуляции энтерогепатических метаболитов сопровождалось изменениями микробиома кишечника, предсказывающими риск астмы в когортном исследовании CHILD [61].

Чтобы исследовать взаимосвязь между развитием кишечной микробиоты, циркулирующими T-reg-клетками и IgE-сенсибилизацией к аллергенам окружающей среды, Terhi Ruohutula с соавт. было проведено исследование повторных проб крови и кала в течение первых 3 лет жизни детям из когорт, живущих в Эстонии и Финляндии, соседних странах с определенными различиями в стандарте жизни и заболеваемости аллергическими заболеваниями (например, в 12 месяцев распространенность астмы в Эстонии составляет 9,3% против 19,0% в Финляндии).

Это исследование показало, что процесс созревания циркулирующих T-reg-клеток включает увеличение количества высокоактивированных T-reg-клеток, которое было связано с относительной высокой численностью *Bifidobacterium longum* и колонизацией бактериями, продуцирующими бутират. Этот процесс созревания кишечной микробиоты и T-reg-клеток был задержан во времени у финских детей по сравнению с эстонскими. Высокая численность бифидобактерий в микробиоте новорожденных оказалась защитной, в то время как колонизация *Bacteroides* и *E. coli* была связана с более поздним риском аллергии. Эстонские дети с более низким риском аллергических заболеваний, опосредованных IgE, отличались более ранним созреванием кишечной микробиоты с переключением преобладания бифидобактерий на увеличивающееся количество бактерий, продуцирующих бутират, в сочетании с более ранним созреванием фенотипа T-reg-клеток и выработкой общего IgE. Дети

с установленными аллергическими заболеваниями к 3 годам показали снижение содержания бутират-продуцирующих *Faecalibacteria*. Эти результаты предполагают, что микробиота кишечника с преобладанием бифидобактерий важна в течение первых недель жизни, смена доминирования бифидобактерий бактериями, продуцирующими бутират, является защитной в плане аллергии. У детей с аллергией содержание *Faecalibacterium (F. prausnitzii)* — одной из наиболее важных бутират-продуцирующих групп — было снижено. Переход к микробиоте с преобладанием бутират-продуцирующих бактерий коррелировал с изменениями интенсивности FOXP3 в T-reg-клетках. Согласно результатам, определенные виды бифидобактерий играют важную роль в формировании популяции клеток T-reg. Относительная численность *B. longum* в микробиоте новорожденных, по-видимому, является промотором созревания T-reg-клеток, а относительная численность *B. longum* в 3 месяца показала обратную связь с атопической сенсибилизацией, количеством аллергенспецифических IgE и развитием последующей аллергии [62].

Более раннее исследование в когорте США идентифицировало специфический состав микробиоты кишечника новорожденных, который характеризуется более низкой относительной численностью *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* и более высоким содержанием определенных грибов, как факторов риска атопии и астмы в наблюдении до 4 лет [63].

Несмотря на ряд ограничений, на которые указывают авторы финского исследования, и обзорный характер работы, это одно из первых исследований, в которых отслеживают иммунологическое созревание и одновременно изменения в составе микробиоты кишечника у здоровых детей в течение первых лет жизни. Аналогичные возрастные изменения в микробиоте кишечника наблюдались в известном когортном исследовании TEDDY [64].

Про-, пребиотики, метаболиты и оральная толерантность

Недавние экспериментальные данные показали роль короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), в частности бутират, которые повышают оральную толерантность у потомства [65, 66]. Аналогичным образом, определенные НМО (например, 2-фукозиллактоза) и пребиотики (галактоолигосахариды), включенные в детские смеси, могут индуцировать продукцию SCFAs, предполагая, что они могут играть роль в первичной профилактике АБКМ [67]. О роли штаммоспецифичных пребиотиков, особенно *Lactobacillus GG* (LGG), в лечении АБКМ и индукции оральной толерантности сообщалось в нескольких исследованиях. Добавление LGG значительно повысило уровень бутират в кале, который, как сообщается, потенциально способствует индукции оральной толерантности [67-69].

Пребиотики, пребиотики и непосредственно сами метаболиты представляют на сегодняшний день огромный интерес как потенциальная стратегия управления аллергией через ускорение формирования иммунологической толерантности не только для первичной профилактики аллергии, но и для вторичной профилактики при лечении АБКМ [70]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. О. А. Боковская является сотрудником АО «ИНФАПРИМ» и оказывает экспертную научную поддержку медицинских публикаций. Во всем остальном авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS. O. A. Bokovskaya is an employee of INFAPRIM JSC and provides expert scientific support for medical publications. In all other respects, the authors declare that there is no conflict of interest.

Литература/References

1. Bach J.-F. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases // *New Engl J Med.* 2002; 347 (12): 911-920. DOI: 10.1056/NEJMra020100.
2. Strachan D. P. Hay Fever, Hygiene, and Household Size // *BMJ Br Med J.* 1989; 299 (6710):1259-60. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
3. Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S. and Ganal-Vonarburg S. C. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn // *Front. Immunol.* 2021; 12: 683022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683022.
4. Sato Y., Sakurai K., Tanabe H., Kato T., Nakanishi Y., Ohno H., et al. Maternal Gut Microbiota is Associated With Newborn Anthropometrics in a Sex Specific Manner // *J Dev Origins Health Dis.* 2019; 10 (6): 659-666. DOI: 10.1017/S2040174419000138.
5. Macpherson A. J., de Aguero M. G., Ganal-Vonarburg S. C. How Nutrition and the Maternal Microbiota Shape the Neonatal Immune System // *Nat Rev Immunol.* 2017; 17 (8): 508-17. DOI: 10.1038/nri.2017.58.
6. Thorburn A. N., McKenzie C. I., Shen S., Stanley D., Macia L., Mason L. J., et al. Evidence That Asthma is a Developmental Origin Disease Influenced by Maternal Diet and Bacterial Metabolites // *Nat Commun* 2015; 6 (1): 7320. DOI: 10.1038/ncomms8320.
7. Renz H., Adkins B. D., Bartfeld S., Blumberg R. S., Farber D. L., Garsen J., et al. The neonatal window of opportunity-early priming for life // *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 141: 1212-1214. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.019.
8. Warner J. O. The Early Life Origins of Asthma and Related Allergic Disorders // *Arch Dis Child.* 2004; 89 (2): 97-102. DOI: 10.1136/adc.2002.013029.
9. Wood H., Acharjee A., Pearce H., Quraishi M. N., Powell R., Rossiter A., et al. Breastfeeding Promotes Early Neonatal Regulatory T-cell Expansion and Immune Tolerance of non-Inherited Maternal Antigens // *Allergy* 2021. DOI: 10.1111/all.14736.
10. Hoyt A. E., Medico T., Commins S. P. Breast milk and food allergy: connections and current recommendations // *Pediatr Clin.* 2015; 62: 1493-507. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.07.014.
11. Munblit D., Perkin M. R., Palmer D. J., Allen K. J., Boyle R. J. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy // *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (6): 599-608. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0153.
12. Palmer D. J., Gold M. S., Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial // *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 173-178. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02170.
13. Järvinen K. M., Westfall J. E., Seppo M. S., James A. K., Tsuang A. J., Feustel P. J., et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants // *Clin Exp Allergy.* 2014; 44: 69-78. DOI: 10.1111/cea.12228.
14. Tran M. M., Lefebvre D. L., Dai D., Dharma C., Subbarao P., Lou W., et al. Timing of food introduction and development of food sensitization in a prospective birth cohort // *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 471-477. DOI: 10.1111/pai.12739.
15. Donovan S. M., Comstock S. S. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity // *Ann Nutr Metab.* 2016; 69 Suppl 2 (Suppl 2): 42-51. DOI: 10.1159/000452818.
16. Xiao L., Van't Land B., Engen P. A., Naqib A., Green S. J., Nato A., et al. Human Milk Oligosaccharides Protect Against the Development of Autoimmune Diabetes in NOD-Mice // *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 3829. DOI: 10.1038/s41598-018-22052-y.
17. Xiao L., van De Worp W. R., Stassen R., van Maastrigt C., Ketelarij N., Stahl B., et al. Human Milk Oligosaccharides Promote Immune Tolerance Via Direct Interactions With Human Dendritic Cells // *Eur J Immunol.* 2019; 49 (7): 1001-1014. DOI: 10.1002/eji.201847971.
18. Laouar A. Maternal Leukocytes and Infant Immune Programming During Breastfeeding // *Trends Immunol.* 2020; 41 (3): 225-239. DOI: 10.1016/j.it.2020.01.005.
19. Reber A., Donovan D. C., Gabbard J., Galland K., Aceves-Avila M., Holbert K. A., et al. Transfer of Maternal Colostral Leukocytes Promotes Development of the Neonatal Immune System I. Effects on Monocyte Lineage Cells // *Veterinary Immunol Immunopathol.* 2008; 123: 186-196. DOI: 10.1016/j.vetimm.2008.01.034.
20. Baban B., Malik A., Bhatia J., Yu J. C. Presence and Profile of Innate Lymphoid Cells in Human Breast Milk // *JAMA Pediatr.* 2018; 172 (6): 594-596. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0148.
21. Goudarzi N., Shabani R., Ebrahimi M., Baghestani A., Dehdashtian E., Vahabzadeh G., et al. Comparative Phenotypic Characterization of Human Colostrum and Breast Milk-Derived Stem Cells // *Hum Cell.* 2020; 33 (2): 308-317. DOI: 10.1007/s13577-019-00320-x.
22. Moradkhani S., Jafarzadeh A., Bazargan-Harandi N., Baneshi M. R., Mohammadi M. M. Association of Reduced Count of interleukin-13-producing Cells in Breast Milk With Atopic Dermatitis in Infancy // *Indian J Med Res.* 2018; 148 (3): 317-22. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1682_16.
23. Ingram J. L., Kraft M. IL-13 in Asthma and Allergic Disease: Asthma Phenotypes and Targeted Therapies // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (4): 829-842. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.034.
24. Munblit D., Peroni D. G., Boix-Amorós A., Hsu P. S., Van't Land B., Gay M. C. L., et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle // *Nutrients.* 2017; 9 (8): 843. DOI: 10.3390/nu9080894.
25. Dawod B., Marshall J. S. Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development // *Front. Immunol.* 2019; 10: 16. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00016.
26. Agarwal S., Karmaus W., Davis S., Gangur V. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations // *J Hum Lact.* 2011; 27: 171-186. DOI: 10.1177/0890334410395761.
27. Faria A. M., Weiner H. L. Oral tolerance // *Immunol Rev.* 2005; 206: 232-59. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x.
28. Pabst O., Mowat A. M. Oral tolerance to food protein // *Mucosal Immunol.* 2012; 5: 232-239. DOI: 10.1038/mi.2012.4.
29. Pabst O., Mowat A. M. Oral tolerance to food protein // *Mucosal Immunol.* 2012; 5: 232-9. DOI: 10.1038/mi.2012.4.

30. Georgountzou A., Papadopoulos N. G. Postnatal innate immune development: from birth to adulthood // *Front Immunol.* 2017; 8: 957. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957.

31. Maheshwari A., Zemlin M. Ontogeny of the intestinal immune system. In: 5th International Neonatal Hematology and Immunology Meeting. Brescia, 2009.

32. Xu R. J. Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: a review // *Reprod Fertil Dev.* 1996; 8: 35-48. DOI: 10.1071/RD9960035.

33. Yang M., Zou Y., Wu Z. H., Li S. L., Cao Z. J. Colostrum quality affects immune system establishment and intestinal development of neonatal calves // *J Dairy Sci.* 2015; 98: 7153-7163. DOI: 10.3168/jds.2014-9238.

34. Rescigno M. Dendritic cells in oral tolerance in the gut // *Cell Microbiol.* 2011; 13: 1312-1328. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2011.01626.x.

35. Denning T. L., Wang Y. C., Patel S. R., Williams I. R., Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses // *Nat Immunol.* 2007; 8: 1086. DOI: 10.1038/ni1511.

36. Uematsu S., Fujimoto K., Jang M. H., Yang B. G., Jung Y. J., Nishiyama M., et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5 // *Nat Immunol.* 2008; 9: 769. DOI: 10.1038/ni.1622.

37. Atarashi K., Nishimura J., Shima T., Umesaki Y., Yamamoto M., Onoue M., et al. ATP drives lamina propria T H 17 cell differentiation // *Nature.* 2008; 455: 808-812. DOI: 10.1038/nature07240.

38. Coombes J. L., Siddiqui K. R., Arancibia-Cárcamo C. V., Hall J., Sun C. M., Belkaid Y., et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF- β -and retinoic acid-dependent mechanism // *J Exp Med.* 2007; 204: 1757-1764. DOI: 10.1084/jem.20070590.

39. Mucida D., Park Y., Kim G., Turovskaya O., Scott I., Kronenberg M., et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid // *Science.* 2007; 317: 256-260. DOI: 10.1126/science.1145697.

40. Tanoue T., Atarashi K., Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells // *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 295-309. <https://DOI.org/10.1038/nri.2016.36>.

41. Lim H. W., Hillsamer P., Banham A. H., Kim C. H. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells // *J Immunol.* 2005; 175: 4180-4183. DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4180.

42. Lantier L., Lacroix-Lamandé S., Potiron L., Metton C., Drouet F., Guesdon W., et al. Intestinal CD103+ dendritic cells are key players in the innate immune control of Cryptosporidium parvum infection in neonatal mice // *PLoS Pathog.* 2013; 9: e1003801. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003801.

43. Donnet-Hughes A., Duc N., Serrant P., Vidal K., Schiffrian E. J. Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor- β // *Immunol Cell Biol.* 2000; 78: 74-79. DOI: 10.1046/j.1440-1711.2000.00882.x.

44. Tuailon E., Viljoen J., Dujols P., Cambonie G., Rubbo P. A., Nagot N., et al. Subclinical mastitis occurs frequently in association with dramatic changes in inflammatory/anti-inflammatory breast milk components // *Pediatr Res.* 2017; 81: 556-564. DOI: 10.1038/pr.2016.220.

45. Böttcher M. F., Jenmalm M. C., Garofalo R. P., Björkstén B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers // *Pediatr Res.* 2000; 47: 157-162. DOI: 10.1203/00006450-200001000-00026.

46. Frost B. L., Jilling T., Lapin B., Maheshwari A., Caplan M. S. Maternal breast milk transforming growth factor-beta and feeding intolerance in preterm infants // *Pediatr Res.* 2014; 76: 386-393. DOI: 10.1038/pr.2014.96.

47. Oddy W. H., Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF- β on immunological outcomes in the infant and young child // *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 47-59. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00913.x.

48. Rigotti E., Piacentini G. L., Ress M., Pigozzi R., Boner A. L., Peroni D. G. Transforming growth factor- β 1 and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants // *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 614-618. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02483.x.

49. Quirós M., Nishio H., Neumann P. A., Siuda D., Brazil J. C., Azcutia V., et al. Macrophage-derived IL-10 mediates mucosal repair by epithelial WISP-1 signaling // *J Clin Invest.* 2017; 127: 3510-20. DOI: 10.1172/JCI90229.

50. Jeffery V., Goldson A. J., Dainty J. R., Chieppa M., Sobolewski A. IL-6 signaling regulates small intestinal crypt homeostasis // *J Immunol.* 2017; 199: 304-311. DOI: 10.4049/jimmunol.1600960.

51. Mclat N. N., Hodgkinson R., Marx G. F. Neonatal gastric pH // *Anesth Analg.* 1978; 57: 98-101. DOI: 10.1213/00000539-197801000-00018.

52. Buescher E. S., Malinowska I. Soluble receptors and cytokine antagonists in human milk // *Pediatr Res.* 1996; 40: 839-844. DOI: 10.1203/00006450-199612000-00011.

53. Valladares R., Sankar D., Li N., Williams E., Lai K. K., Abdelgeliel A. S., et al. Lactobacillus johnsonii N6. 2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats // *PLoS ONE.* 2010; 5: e10507. DOI: 10.1371/journal.pone.0010507.

54. Hansen A. K., Friis Hansen C. H., Krych L., Nielsen D. S. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease // *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 17727-17736. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17727.

55. Wang J., Ji H., Wang S., Liu H., Zhang W., Zhang D., et al. Probiotic Lactobacillus plantarum promotes intestinal barrier function by strengthening the epithelium and modulating gut microbiota // *Front Microbiol.* 2018; 9: 1953. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01953.

56. Ivanov II., Atarashi K., Manel N., Brodie E. L., Shima T., Karaoz U., et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria // *Cell.* 2009; 139: 485-498. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.

57. Chang P. V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 2247-2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.

58. Smith P. M., Howitt M. R., Panikov N., Michaud M., Gallini C. A., Bohlooly Y. M., et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // *Science.* 2013; 341: 569-573. DOI: 10.1126/science.1241165.

59. Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T. A., Nakato G., Takahashi D., et al. Commensal microbe-derived butyrate

induces the differentiation of colonic regulatory T cells // Nature. 2013; 504: 446-450. DOI: 10.1038/nature12721.

60. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation // Nature. 2013; 504: 451-455. DOI: 10.1038/nature12726.

61. Fujimura K. E., Sitarik A. R., Havstad S., Lin D. L., Levan S., Fadrosh D., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation // Nat Med. 2016; 22: 1187-1191. DOI: 10.1038/nm.4176.

62. Arrieta M. C., Stiemsma L. T., Dimitriu P. A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S., et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // Sci Transl Med. 2015; 7: 307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271.

63. Ruohutula T., de Goffau M. C., Nieminen J. K., Honkanen J., Siljander H., Hämäläinen A.-M., Peet A., Tillmann V., Ilonen J., Niemelä O., Welling G. W., Knip M., Harmsen H. J., Vaarala O. Maturation of Gut Microbiota and Circulating Regulatory T Cells and Development of IgE Sensitization in Early Life // Front. Immunol. 2019; 10: 2494. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02494.

64. Fujimura K. E., Sitarik A. R., Havstad S., Lin D. L., Levan S., Fadrosh D., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation // Nat Med. 2016; 22: 1187-1191. DOI: 10.1038/nm.4176.

65. Stewart C. J., Ajami N. J., O'Brien J. L., Hutchinson D. S., Smith D. P., Wong M. C., et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // Nature. 2018; 562: 583-588. DOI: 10.1038/s41586-018-0617-x.

66. Vonk M. M., Blokhuis B. R. J., Diks M. A. P., Wagenaar L., Smit J. J., Pieters R. H. H., et al. Butyrate Enhances Desensitization Induced by Oral Immunotherapy in Cow's Milk Allergic Mice // Mediators Inflammation. 2019; 9062537. DOI: 10.1155/2019/9062537.

67. Folkerts J., Redegeld F., Folkerts G., Blokhuis B., van den Berg M. P. M., de Brujin M. J. W., et al. Butyrate Inhibits Human Mast Cell Activation Via Epigenetic Regulation of FcepsilonRI-mediated Signaling // Allergy. 2020; 75 (8): 1962-1974. DOI: 10.1111/all.14254.

68. Seppo A. E., Savilahti E. M., Berin M. C., Sampson H. A., Jarvinen K. M. Breast Milk IgA to Foods has Different Epitope Specificity Than Serum IgA—Evidence for Entero-Mammary Link for Food-Specific IgA? // Clin Exp Allergy. 2017; 47 (10): 1275-84. DOI: 10.1111/cea.12945.

69. Paparo L., Nocerino R., Bruno C., Di Scala C., Cosenza L., Bedogni G., et al. Randomized Controlled Trial on the Influence of Dietary Intervention on Epigenetic Mechanisms in Children With Cow's Milk Allergy: The EPICMA Study // Sci Rep. 2019; 9 (1): 2828. DOI: 10.1038/s41598-019-45226-8.

70. Berni Canani R., Sangwan N., Stefka A. T., Nocerino R., Paparo L., Aitoro R., et al. Lactobacillus Rhamnosus GG-Supplemented Formula Expands Butyrate-Producing Bacterial Strains in Food Allergic Infants // ISME J. 2016; 10 (3): 742-750. DOI: 10.1038/ismej.2015.151.

71. Zepeda-Ortega B. et al. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk // Allergy Front Immunol. 10 June 2021. <https://DOI.org/10.3389/fimmu.2021.608372>.

ProAllergy®

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К АЛЛЕРГИИ

✓ Эффективное подавление воспаления
✓ Укрепление кишечного барьера
✓ Ускорение формирования оральной толерантности

ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ
Сывороточный гидролизат с пробиотиками LGG® и BB-12™ и пребиотиками GOS

Nutrilak® Premium ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ

ПЕПТИДЫ СЦТ
Сывороточный гидролизат с пробиотиком LGG® и высоким содержанием DHA*

Nutrilak® Premium ПЕПТИДЫ СЦТ

AMINO
Смесь аминокислот с улучшенным профилем и высоким содержанием DHA*

Nutrilak® Premium AMINO

8-800-100-99-69
www.nutrilak.com

*максимальное количество для обеспечения повышенных потребностей детей с аллергией

BB-12™, LGG® являются товарными знаками Chr. Hansen (A/S)

Грудное молоко является лучшим питанием для детей. Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться врачом-педиатром. Реклама. Товар сертифицирован.