

Современное понимание взаимосвязи кишечной микробиоты и развития аллергических заболеваний у детей

С. Г. Макарова, А. П. Фисенко, И. Г. Гордеева, Е. Е. Емельяшенков

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Микробиота кишечника – один из ключевых элементов формирования иммунного ответа. На ее развитие и состав может повлиять множество факторов, включая течение родов, рацион ребенка и проведение антибиотикотерапии. Согласно гигиенической теории, развитие дисбактериоза в раннем возрасте может привести к повышению риска сенсибилизации и аллергических заболеваний. Более того, снижение количества определенных микроорганизмов может привести к нарушению барьерной функции кишечника и дифференцировки наивных Т-клеток.

Целью данного обзора является изучение взаимосвязи уровня различных микроорганизмов, входящих в состав кишечной микробиоты, и риска развития различных аллергических состояний у детей. Обзор опубликованной по данной теме литературы проводился по базам данных Pubmed и ResearchGate. Особое внимание привлекает уровень микроорганизмов в составе микробиоты кишечника, продуцирующих масляную кислоту, таких как *Ruminococcus*, *Lachnospira* и *Roseburia*. Данное соединение играет роль в обеспечении способности иммунной системы подавлять чрезмерные иммунные реакции. Снижение уровней микроорганизмов, продуцирующих масляную кислоту, отмечалось в 4 из 6 исследований, изучавших ее уровень у больных аллергическими заболеваниями. Обеспечение высокого уровня микробиоты, продуцирующей необходимые для поддержания кишечного барьера и формирования иммунного ответа химические соединения, является ключом к новому подходу в профилактике и лечении аллергических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: педиатрия, пищевая аллергия, микробиота кишечника, масляная кислота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Учреждение проведения исследования: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Modern understanding of the relationship between intestinal microbiota and development of allergic diseases in children

S. G. Makarova, A. P. Fisenko, I. G. Gordeeva, E. E. Emeliashenkov

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Intestinal microbiota is one of the key elements in the formation of the immune response. Its development and composition can be influenced by many factors, including the course of labor, the child's diet and antibiotic therapy. According to the hygiene theory, the development of dysbiosis at an early age can lead to an increased risk of sensitization and allergic diseases. Moreover, a decrease in the number of certain microorganisms can lead to disruption of intestinal barrier function and differentiation of naive T cells.

The goal of this review is to study the relationship between the levels of various microorganisms that make up the intestinal microbiota and the risk of developing various allergic conditions in children. A review of the literature published on this topic was conducted using the Pubmed and ResearchGate databases. The level of microorganisms in the intestinal microbiota that produce butyric acid, such as *Ruminococcus*, *Lachnospira* and *Roseburia*, attracts special attention. This compound plays a role in the immune system's ability to suppress excessive immune responses. A decrease in the levels of microorganisms that produce butyric acid was noted in 4 of 6 studies examining its level in patients with allergic diseases. Providing a high level of microbiota that produces the chemical compounds necessary to maintain the intestinal barrier and form the immune response is a key to a new approach to the prevention and treatment of allergic diseases.

KEYWORDS: pediatrics, food allergy, gut microbiota, butyric acid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Main: National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Введение

Распространенность аллергических и аутоиммунных заболеваний растет во всем мире. При этом известно, что аллергические заболевания связаны с активацией T2-иммунного ответа. Во время беременности иммунный ответ Th1 плода подавляется, чтобы предотвратить чрезмерную реакцию на материнские антигены, а после рождения воздействие микробиоты кишечника меняет этот ответ на Th1 [1]. Желудочно-кишечный тракт содержит самую обширную поверхность взаимодействия между

телом и внешней средой, поскольку в кишечник постоянно поступают различные антигены. Состояние, при котором иммунная система лимфоидной ткани кишечника не реагирует на не представляющие вреда антигены, такие как пищевые белки, называется оральной толерантностью [2]. Нарушение процессов формирования оральной толерантности лежит в основе пищевой аллергии (ПА) и других аллергических состояний, и важную роль в этом могут играть особенности кишечной микробиоты [3–5].

В 1989 году D. P. Strachan и соавт. опубликовали данные исследования, где оценивались факторы окружающей среды, связанные с возникновением аллергических заболеваний у 17414 взрослых, родившихся в 1953 году, и выдвинуто предположение, что гигиеническая среда с меньшим риском инфекционного заражения может быть фактором риска возникновения аллергических заболеваний, что было названо гигиенической гипотезой [6]. В настоящее время регулирующая роль в отношении иммунного ответа отводится не инфекционным агентам, а нормальной симбиотной кишечной микробиоте.

Такие средовые факторы, как кесарево сечение и назначение антибиотиков, влияют на формирование кишечной микробиоты ребенка и одновременно повышают риск развития аллергических заболеваний, что в особенности важно при прогнозе развития аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ). Так, в крупномасштабном когортном исследовании, проведенном в Швеции с участием 1086 378 участников, была установлена положительная корреляция между частотой развития ПА и проведением кесарева сечения с коэффициентом риска 1,21 [7]. В двух метаанализах кесарево сечение было идентифицировано как фактор риска возникновения бронхиальной астмы (БА) [8, 9]. Исследование когорты новорожденных в Японии показало, что использование антибиотиков в возрасте до 2 лет значительно связано с распространенностью БА (скорректированное отношение шансов 1,72), атопического дерматита (АтД) (1,40) и аллергического ринита (1,65) в возрасте 5 лет [10]. В крупномасштабной ретроспективной когорте с 792 130 участниками скорректированный коэффициент риска после назначения антибиотиков в первые 6 месяцев жизни составил 2,09 для БА, 1,75 для аллергического ринита, 1,51 для анафилаксии и 1,42 для аллергического конъюнктивита [11]. Метаанализ также показал, что использование антибиотиков матерью во время беременности или в течение 12 месяцев после рождения представляет риск развития АтД [12].

Исследования на экспериментальных моделях

Важную роль в понимании роли кишечной микробиоты в формировании иммунного ответа сыграли исследования на гнотобионтных (стерильных) животных. Было показано, что у гнотобионтных мышей не происходит нормального развития лимфоидной ткани [13], имеется низкое число плазматических клеток, которые продуцируют антитела IgA слизистой оболочки [14] и регуляторных Т-клеток (Tregs) [15], а Th2-ответ доминирует вкпе с повышенными уровнями IgE в плазме [16].

Дисбактериоз, вызванный введением антибиотиков мышатам после рождения, приводит к превалированию Th2-ответа [17] и меньшему количеству Treg в собственной пластинке кишечника [18]. Кроме того, когда пробиотики вводились этим мышам, уровни IgE в плазме падали [16], а сенсибилизация к пищевым аллергенам подавлялась за счет улучшений барьерной функции кишечника [19], что в очередной раз подтверждает, что микробиота кишечника в раннем возрасте играет важную роль в формировании иммунного ответа и в возникновении аллергических заболеваний.

Механизмы связи между дисбиозом и аллергическими заболеваниями: Treg и бутират

Индукцированные Treg играют важную роль в поддержании гомеостаза биологических защитных реакций, продуцируя иммуносупрессивные цитокины, такие как интерлейкин 10 (IL-10) или трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [20]. В исследованиях на животных чрезмерный иммунный ответ у мутантных мышей Foxp3 был подавлен введением CD4⁺CD25⁺ Т-клеток, полученных от диких мышей [21], что доказало тот факт, что Treg играют важную роль в регуляции аллергических реакций.

Молекулярные взаимодействия между микробиотой и иммунной системой опосредуются Toll-like рецепторами (TLR) [22]. При их активации продуцируются антимикробные пептиды и слизь для устранения чужеродных веществ и поддержания барьерной функции кишечника. Посредством сигналов TLR активация латентного TGF- β из кишечных дендритных клеток CD103⁺ способствует дифференциации Treg, которая помогает предотвратить аллергическую сенсибилизацию к пище [23, 24]. У мышей с блокированной передачей сигналов TLR развивается более тяжелое воспаление кишечника в ответ на повреждение эпителия от декстран сульфата натрия, а также обнаруживается повышенный уровень IgE, что указывает на важную роль микробиоты в модуляции воспалительных и аллергических реакций [25]. TRAF6 – важная молекула-адаптер для передачи сигналов TLR, которая действует в цепи реакций для активации транскрипционных факторов, таких как NF- κ B, в процессе индукции продукции цитокинов. Мыши со специфической делецией TRAF6 в CD11c-позитивных дендритных клетках имеют уменьшенное количество Treg и развивают спонтанное Th2-ассоциированное воспаление, а также имеют повышенный уровень IL-13, IL-5 и IL4 в тонком кишечнике [26].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые являются конечными продуктами ферментации нерастворимых пищевых продуктов микроорганизмами кишечника, восстанавливают гомеостаз кишечной иммунной системы посредством связывания с рецепторами, сопряженными с G-белком (GPR). Посредством GPR микробиота способна напрямую регулировать экспрессию эпителиальных аларминов в кишечнике [27]. При «западном» типе питания, когда наблюдается снижение потребления клетчатки и увеличение потребления белков и жиров, соответственно меняется состав кишечного микробного сообщества, а также конечные продукты его метаболизма. В одном исследовании у субъектов, которые в течение 5 дней придерживались диеты с высоким содержанием белка и жиров, наблюдалось повышенное количество толерантных к желчи микробов, таких как *Bacteroides*, но пониженное количество Firmicutes, которые помогают ферментировать пищевые нерастворимые углеводы [28]. Другие механизмы, с помощью которых КЦЖК защищают от аллергических заболеваний, включают прямое ингибирование деацетилаз гистонов (HDAC) для прямой регуляции экспрессии генов или воздействие на врожденные лимфоидные клетки (ILC) для усиления защиты слизистой оболочки и барьерных участков. Сравнивая мышей, колонизированных бактериями, устойчивыми к хлороформу, получавших рацион

либо с высоким, либо с низким содержанием клетчатки, Furusawa et al. обнаружили, что уровень КЦЖК в кишечнике положительно коррелирует с количеством Foxp3 и Treg в толстой кишке [29].

Микробиота кишечника детей с аллергическими заболеваниями

К настоящему времени проведено множество исследований по изучению биоценоза кишечника у детей с аллергическими заболеваниями, и можно говорить об определенных особенностях состава кишечной микробиоты. Результаты ряда исследований за последние годы суммированы в таблице.

Так, у детей с пищевой аллергией наблюдалось снижение содержания *Bacteroidetes* и повышение уровня *Firmicutes*, повышение содержания *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae*, *Leuconostocaceae*, *Ruminococcaceae* и *Streptococcaceae*, а также снижение уровня бактерий *Citrobacter*, *Clostridium*, *Dialister*, *Dorea*, *Haemophilus*, *Lactococcus* и *Oscillospira* [31, 35, 36]. У детей с атопическим дерматитом отмечались сниженные уровни *Akkermansia*, *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Lactobacillus* и повышение уровней *Gemella* и *Rhodotorula* [32, 40]. У детей с астмой отмечались пониженные уровни *Alistipes*, *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Dialister*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Flavonifractor*,

Таблица
Обобщение результатов исследования кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями

	Исследование	Пациенты	Оцениваемый исход	Возраст на момент анализа кала	Изменения микробиоты кишечника		
					Род	Семейство	Тип/Класс/Отряд
1	Bunyavanich S. et al., 2016 [30]	226 с АБКМ (128 детей с АБКМ, сформированная толерантность в 8 лет)	АБКМ, сформированная толерантность в 8 лет	3–16 месяцев			↓ Clostridia ↓ Firmicutes
2	Chen C.C. et al., 2016 [31]	45 (23 с пищевой сенсibilизацией)	Пищевая сенсibilизация в 6–12 месяцев	6–12 месяцев		↑ Bacteroidaceae ↑ Clostridiaceae ↑ Ruminococcaceae	↓ Bacteroidetes ↑ Firmicutes
3	Fujimura K.E. et al., 2016 [32]	130 (32 с АтД в 2 года, 17 с БА в 4 года)	АтД в 2 года или БА в 4 года	15–138 дней	↓ Akkermansia ↓ Bifidobacterium ↓ Faecalibacterium ↑ Rhodotorula		
4	Tanaka M. et al., 2017 [33]	56 (27 с аллергическими заболеваниями в 3 года)	Любые аллергические заболевания в 3 года	1, 2, 6, 12 месяцев	↓ Leuconostoc ↓ Veillonella ↓ Weissella ↑ Clostridium	↑ Enterobacteriaceae	
5	Arrieta M.C. et al., 2018 [34]	97 (27 с эпизодами затрудненного дыхания аллергической природы (atopic weezing) в 5 лет)	Эпизоды затрудненного дыхания аллергической природы (atopic weezing) в 5 лет	3 месяца	↓ Bacterioides ↓ Bifidobacterium ↑ Ruminococcus ↑ Streptococcus		
6	Fazlollahi M. et al., 2018 [35]	141 (66 с аллергией на яйца)	Аллергия на яйца	3–16 месяцев		↑ Lachnospiraceae ↑ Leuconostocaceae ↑ Streptococcaceae	
7	Savage J.H. et al., 2018 [36]	225 (87 с пищевой сенсibilизацией, 14 с ПА в 3 года)	Пищевая сенсibilизация или ПА в 3 года	3–6 месяцев	↓ Citrobacter ↓ Clostridium ↓ Dialister ↓ Dorea ↓ Haemophilus ↓ Lactococcus ↓ Oscillospira		
8	Stokholm J. et al., 2018 [37]	690 (60 с БА в 5 лет)	БА в 5 лет	1 неделя, 1 месяц, 1 год	↓ Alistipes ↓ Bifidobacterium ↓ Dialister ↓ Faecalibacterium ↓ Flavonifractor ↓ Roseburia ↓ Ruminococcus ↑ Veillonella		
9	Simonyte Sjodin K. et al., 2019 [38]	93 (21 с аллергическим заболеванием в возрасте 8 лет)	Любые аллергические заболевания в 8 лет	4, 6, 13 месяцев; 8 лет	↓ Bacterioides ↓ Coprococcus ↓ Enterococcus ↓ Lachnospira ↓ Lactobacillus ↓ Prevotella ↓ Ruminococcus ↑ Bifidobacterium		

Продолжение таблицы

10	Bannier M. et al., 2020 [39]	230 (70 с БА, 114 с транзиторными хрипами (atopic weezing))	БА в 6 лет	2–4 года	↓ Collinsella ↓ Dorea ↑ Escherichia ↑ Gemmiger		
11	Los-Rycharska E. et al., 2021 [40]	87 (59 с ПА и/или АтД)	ПА и/или АтД в 0–6 месяцев	0–6 месяцев	↓ Bacteroides ↓ Lactobacillus ↑ Gemella		
12	Mennini M. et al., 2021 [41]	40 детей (14 с АБКМ, 12 с сенсibilизацией к БКМ)	АБКМ, сенсibilизация к БКМ, 13–18 месяцев	10–15 месяцев + 7, 15, 30, 60 и 90 дней после начала исследования	↑ Actinobacillus ↑ Haemophilus ↑ Klebsiella ↑ Prevotella ↑ Streptococcus		
13	Mahdavinia M. et al., 2023 [42]	152 ребенка с IgE-опосредованной ПА (53 с БА)	IgE-опосредованная ПА и БА, в 12 лет	0–12 лет	↑ Bacteroides ↑ Bifidobacterium ↓ Lachnospira ↓ Prevotella ↓ Veilloella		

Roseburia и *Veillonella* и повышение уровней *Escherichia*, *Gemmiger* и *Streptococcus*. При этом уровни *Ruminococcus* в одних исследованиях были низкие, в других – высокие [34, 37, 39]. В недавнем исследовании показано более низкое альфа-разнообразие микробиоты у детей с аллергией на куриное яйцо по сравнению со здоровыми детьми. Уровень бутирата также был достоверно ниже в группе аллергиков (2,3% [1,0–5,2] против 6,9% [2,5–9,6]; $p=0,013$). Средний процент Treg в группе с аллергией составил 2,7%, что было ниже нормального референтного диапазона [43].

Несколько проспективных исследований выявили наличие дисбиоза кишечника у детей еще до начала аллергического заболевания, что позволяет предположить, что дисбиоз, вероятно, играет роль в формировании аллергии [44], что становится широко признанным. В ряде исследований выявлена роль бактерий, продуцирующих масляную кислоту [33, 34, 36, 38], как основного защитного фактора в отношении формирования аллергического иммунного ответа.

Примечательным является то, что уровень содержания различных микроорганизмов в микробиоте кишечника у детей с ПА и другими аллергическими заболеваниями может различаться в зависимости от расы пациентов. Так, в своем исследовании от 2023 года Mahdavinia et al. [42] исследовали состав микробиоты кишечника у белых и чернокожих детей, страдающих ПА и астмой. По результатам данного исследования, у чернокожих детей уровни *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Chlamydia thrachomatis*, *Parabacteroides goldsteinii* и *Bacteroides eggerthii* были значительно выше, в то время как уровни *Bifidobacterium sp* CAG:754, *Parabacterium johnsonii*, *Bacteroides intestinalis* и *Bifidobacterium breve* были значительно ниже. Авторы исследования предположили, что колонизация кишечника микроорганизмами рода *Bacteroides* именно в раннем возрасте может приводить к повышению вероятности развития астмы [42].

Показано, что снижение концентрации масляной кислоты приводит к подавлению дифференцировки наивных Т-клеток в Treg. Снижение Treg ухудшает способность иммунной системы подавлять чрезмерные иммунные реакции, что приводит к возникновению аллергических заболеваний [44]. Есть данные, что при высоком содержании бутирата в образцах кала в возрасте 18 месяцев ниже

риск сенсibilизации в более старшем возрасте [43, 45]. В таблице выделены роды, семейства и классы бактерий, являющиеся продуцентами масляной кислоты. По полученным результатам доля таких бактерий в микробиоте кишечника детей с аллергией была снижена в 4 из 6 исследований.

Результаты этих исследований легли в основу использования пребиотиков и пробиотиков для повышения уровня масляной кислоты и постбиотиков, которые богаты масляной кислотой, что может стать новым профилактическим или терапевтическим подходом к лечению аллергических заболеваний [44, 46, 47].

Выводы

Таким образом, результаты научных исследований, как экспериментальных, так и клинических, позволили сформировать современные представления о важной роли изменений в составе кишечной микробиоты в формировании аллергического типа иммунного ответа у детей и развитии аллергических заболеваний. С этой точки зрения изучение механизмов этой взаимосвязи, определение конкретных бактерий и метаболитов, участвующих в ее реализации, является ключевой составляющей формирования новых профилактических и лечебных стратегий в отношении аллергических болезней у детей. При этом перспективным является применение как пробиотиков, так и пребиотиков и постбиотиков.

Список литературы / References

1. Rackaityte E., Halkias J. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00588
2. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55 (2): 107–117. DOI: 10.1007/s12016018-8680-5
3. Verduci, E., Zuccotti, G.V., Peroni, D.G. New Insights in Cow's Milk and Allergy: Is the Gut Microbiota the Missing Link? *Nutrients.* 2022; 14: 1631. <https://doi.org/10.3390/nu14081631>
4. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J. Mol. Sci.* 2020;21 (4): 1474. DOI: 10.3390/ijms21041474
5. Rey-Mariño, A., Francino, M.P. Nutrition, Gut Microbiota, and Allergy Development in Infants. *Nutrients.* 2022; 14: 4316. <https://doi.org/10.3390/nu14204316>
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989; 299: 1259–60. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
7. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melen E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142: 1510–4. e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.044
8. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A metaanalysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38: 629e33. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x

9. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2008; 38: 634e42. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
10. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 54e8. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.05.013
11. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr*. 2018; 172: e180315. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0315
12. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br. J. Dermatol*. 2013; 169: 983e91. DOI: 10.1111/bjd.12476
13. Bauer H, Horowitz RE, Levenson SM, Popper H. The response of the lymphatic tissue to the microbial flora. *Studies on germfree mice*. *Am J. Pathol*. 1963; 42: 471e83.
14. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010; 328: 1705e9. DOI: 10.1126/science.1188454
15. Aftarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013; 500: 232e6. DOI: 10.1038/nature12331
16. Cahenzi J, Koller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell. Host. Microbe*. 2013; 14: 559e70. DOI: 10.1016/j.chom.2013.10.004
17. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 107: 153e9. DOI: 10.1067/mai.2001.111142
18. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorsen L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*. 2012; 13: 440e7. DOI: 10.1038/embor.2012.32
19. Stefa AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 13145e50. DOI: 10.1073/pnas.1412008111
20. Sansom DM, Walker LS. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology. *Immunol Rev*. 2006; 212: 131e48. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00419.x
21. Fontenot JD, Gavin MA, Rudenski AY. Pillars Article: Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J. Immunol*. 2017; 198: 986e92. DOI: 10.1038/nri904
22. Wannemuehler M, et al. Lipopolysaccharide (LPS) regulation of the immune response: LPS converts germfree mice to sensitivity to oral tolerance induction. *J. Immunol*. 1982; 129 (3): 959-965.
23. Hacini-Rachinel F, et al. Intestinal dendritic cell licensing through Toll-like receptor 4 is required for oral tolerance in allergic contact dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 163-170. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.022
24. Wang S, Charbonnier LM, Novak Rivas M, Georgiev P, Li N, Gerber G, Bry L, Chatila TA. MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism. *Immunity*. 2015; 43 (2): 289-303. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.014
25. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2014; 118 (2): 229-241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002
26. Han D, Walsh MC, Cejas PJ, Dang NN, Kim YF, Kim J, CharrierHisamuddin L, Chau L, Zhang Q, Bittlinger K, Bushman FD, Turka LA, Shen H, Reizis B, DeFranco AL, Wu GD, Choi Y. Dendritic cell expression of the signaling molecule TRAF6 is critical for gut microbiota-dependent immune tolerance. *Immunity*. 2013; 38 (6): 1211-1222. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.05.012
27. Plunkett CH, Nagler CR. The influence of the microbiome on allergic sensitization to food. *J. Immunol*. 2017; 198 (2): 581-589. DOI: 10.4049/jimmunol.1601266
28. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Vanina Y, Fischbach MA, Bidinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505 (7484): 559-563. DOI: 10.1038/nature12820
29. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyachi E, Hino S, Aftarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013; 504 (7480): 446-450. DOI: 10.1038/nature12721
30. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J. Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 1122e30. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.041
31. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr. Allergy. Immunol*. 2016; 27: 254e62. DOI: 10.1111/pai.12522
32. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med*. 2016; 22: 1187e91. DOI: 10.1038/nm.4176
33. Tanaka M, Korenori Y, Washio M, Kobayashi T, Momoda R, Kiyohara C, et al. Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in early childhood. *FEMS Microbiol. Ecol*. 2017; 93. <https://doi.org/10.1093/femsec/fix099>
34. Arrieta MC, Arevalo A, Stiemsma L, Dimitriu P, Chico ME, Loo S, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018; 142: 424-34.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.041
35. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018; 73: 1515e24. DOI: 10.1111/all.13389
36. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2018; 73: 145e52. DOI: 10.1111/all.13232
37. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Vinding RK, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat. Commun*. 2018; 9: 141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2
38. Simonyte Sjudin K, Hammarstrom ML, Ryden P, Sjudin A, Hernell O, Engstrand L, et al. Temporal and long-term gut microbiota variation in allergic disease: a prospective study from infancy to school age. *Allergy*. 2019; 74: 176e85. DOI: 10.1111/all.13485
39. Bannier M, van Best N, Bervoets L, Savelkoul PHM, Hornef MW, van de Kant KDG, et al. Gut microbiota in wheezing preschool children and the association with childhood asthma. *Allergy*. 2020; 75: 1473e6 DOI: 10.1111/all.14156
40. Los-Rycharska E, Golebiewski M, Sikora M, Grzybowski T, Gorzkiewicz M, Popielarz M, et al. A combined analysis of gut and skin microbiota in infants with food allergy and atopic dermatitis: a pilot study. *Nutrients*. 2021; 13: 1682. DOI: 10.3390/nu13051682
41. Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, Gardini S, Quagliariello A., Vernocchi P., Valluzzi R.L., Fierro V., Riccardi C., Napolitano T, et al. Gut Microbiota Profile in Children with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy and Cow's Milk Sensitization and Probiotic Intestinal Persistence Evaluation. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 1649. <https://doi.org/10.3390/ijms22041649>
42. Mahdavinia M, Fyolek JP, Jiang J, Thivalapill N, Bilaver LA, Warren C, Fox S, Nimmagadda SR, Newmark PJ, Sharma H, Assa'ad A, Seed PC, Gupta RS. Gut microbiome is associated with asthma and race in children with food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2023 Dec; 152 (6): 1541-1549.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.07.024
43. Yamagishi M, Akagawa S, Akagawa Y, Nakai Y, Yamanouchi S, Kimata T, et al. Decreased butyric acid-producing bacteria in gut microbiota of children with egg allergy. *Allergy*. 2021; 76: 2279e82. DOI: 10.1111/all.14795
44. Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergol Int*. 2022; 71 (3): 301-309. DOI: 10.1016/j.allit.2022.02.004
45. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019; 74: 799e809. DOI: 10.1111/all.13660
46. Zolkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*. 2020; 12: 2189. DOI: 10.3390/nu12082189
47. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Maddalena Y, Buona A, Bruno C, Voto L, Ercolini D. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front Immunol*. 2019 Feb 15; 10: 191. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00191.

Статья поступила / Received 28.05.24
Получена после рецензирования / Revised 31.05.24
Принята в печать / Accepted 07.07.24

Сведения об авторах

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., зам. директора.
E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., директор. E-mail: fisenko@nczd.ru. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Гордеева Ирина Григорьевна, м.н.с. лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, врач-педиатр. E-mail: irifeen@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6658-0624

Емельяшников Евгений Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии. E-mail: dkswdsman@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0995-4260

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Емельяшников Евгений Евгеньевич. E-mail: dkswdsman@mail.ru

About authors

Makarova Svetlana G., DM Sci (habil.), deputy director. E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Fisenko Andrey P., DM Sci (habil.), director. Email: fisenko@nczd.ru. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Gordeeva Irina G., junior researcher of Laboratory of Clinical Immunology and Nutritionology, pediatrician. E-mail: irifeen@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6658-0624

Emeliashenkov Evgeniy E., PhD Med, researcher, Laboratory of Clinical Immunology and Nutritionology. E-mail: dkswdsman@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0995-4260

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Emeliashenkov Evgeniy E. E-mail: dkswdsman@mail.ru

Для цитирования: Макарова С.Г., Фисенко А.П., Гордеева И.Г., Емельяшников Е.Е. Современное понимание взаимосвязи кишечной микробиоты и развития аллергических заболеваний у детей. *Медицинский алфавит*. 2024; (16): 48-52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-48-52>

For citation: Makarova S. G., Fisenko A. P., Gordeeva I. G., Emeliashenkov E. E. Modern understanding of the relationship between intestinal microbiota and development of allergic diseases in children. *Medical alphabet*. 2024; (16): 48-52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-48-52>

