



# Микробиом и аллергические заболевания у детей

Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф., А.В. Максимова, к.м.н.

Адрес для переписки: Анна Владимировна Максимова, maximova\_av@rudn.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Максимова А.В. Микробиом и аллергические заболевания у детей. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (32): 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-32-38-43

*В статье представлены современные данные о роли и влиянии состояния микробиома различных слизистых оболочек и кожи в процессе формирования и течения аллергических заболеваний. Наглядно продемонстрированы новые терапевтические подходы к коррекции микробиотических нарушений с целью профилактики и лечения аллергологической патологии у взрослых и детей.*

**Ключевые слова:** микробиом, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия

В последние годы активно изучается потенциальная роль микробиома человека в модуляции иммунологической толерантности и патогенезе аллергических заболеваний. По определению, микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов (МО) (бактерий, грибов, археобактерий и простейших) и вирусов, которые колонизируют определенную среду и физиологически, а иногда и патологически сосуществуют в симбиотических отношениях с человеческим организмом [1]. Микробный мир постоянно взаимодействует с человеческим организмом. Мы находимся в ежедневном контакте с бесконечным количеством и бесчисленными разновидностями микробов в окружающей среде. Одни бактерии могут проходить через организм, не причиняя ему никакого вреда, в то время как другие могут вызывать нежелательные последствия для здоровья [2].

Ежегодно отмечается рост различных аллергических патологий. Многие авторы отмечают, что такое быстрое изменение распространенности аллергических заболеваний среди детского населения не могло быть вызвано глобальными эволюционными процессами и генетической предрасположенностью, поэтому акцент причинно-следственных связей сместился в сторону изменений в окружающей среде, а также в образе жизни. Все большее количество людей предпочитают проживать в крупных городах, образ жизни в которых подразумевает определенные особенности питания и гигиены. Сократилось также общее количество детей в семьях, что уменьшает микробное разнообразие из-за более серьезного внимания к вопросам гигиены.

Доказано, что изменение образа жизни, переход от диеты с преимущественно высоким содержанием клетчатки к диете с высоким содержанием жиров и белков, а также выбор в пользу кесарева сечения и кормления

из бутылочки влияют на состав микробиома [3]. В связи с развитием медицины, вакцинопрофилактики, а также медицинской грамотности населения значительно снизилось количество инфекционных заболеваний, что, несомненно, повлияло на общую картину заболеваемости населения [4].

В 1989 г. была представлена концепция, известная как гигиеническая гипотеза роста распространенности аллергических заболеваний. Исследователи предположили, что улучшение методов санитарной обработки продуктов питания, жилья, развитие медицины, использование антибактериальных препаратов и различных антисептиков привели к снижению частоты инфекционных и паразитарных заболеваний. Это в свою очередь повлекло изменение нозологического пейзажа и привело к росту аллергологической патологии с параллельным снижением доли инфекционных заболеваний. Опубликовано достаточно большое количество работ, доказывающих, что в результате взаимодействия микробов с организмом хозяина происходит стимуляция регуляторных иммунных механизмов. Взаимодействие микробов с организмом хозяина, как и взаимодействие с микробиомом самого человека, стимулирует иммунную регуляцию с преобладанием Th1-вектора иммунных реакций [5]. И наоборот, обеднение микробиома, в частности микробиома кишечника, вместе со снижением доли паразитарных и бактериальных инфекций из-за улучшения гигиенических условий неминуемо приводит к росту Th2-опосредованных иммунных реакций. Так, на сегодняшний день доказано, что уменьшение доли паразитарных и микробных инфекций выразилось в снижении RORγt<sup>+</sup>Treg-регуляторных В-клеток, продуцирующих интерлейкин 10. Это в свою очередь привело к смещению вектора иммунных реакций в сторону Th2-реакций с развитием гиперчувстви-



тельности к ранее безобидным антигенам, таким как пыльца или пища [6, 7].

В подтверждение положительного влияния микробного и паразитарного мира на развитие и течение аллергических заболеваний недавно были опубликованы работы, в которых показано, что иммуноглобулины G (IgG), индуцированные плоским червем шистосомой, проявляют блокирующие свойства по отношению к IgE Ara h1, Bet v1, Phl p1, Phl p 5b. Реактивность IgG-шистосомы в основном была обусловлена сходными гликанами, которые присутствуют на гельминтах и растениях, что проявляется блокирующей активностью в отношении аллергических реакций на пыльцу и арахис [8, 9]. Другой механизм блокирующего влияния аллергической реактивности был продемонстрирован с помощью молекулы трансформирующего фактора роста  $\beta$ -белка с цитокиноподобной функцией, продуцируемого многими паразитами, который способен использовать эндогенный путь иммунорегуляции в организме хозяина. Данная молекула может индуцировать Foxp3<sup>+</sup>Treg-клетки. Вместе они потенциально могут связываться с IgE и блокировать FcεRI на тучных клетках [10].

Очевидно, что микробиом в целом, а также микробиота кожи и желудочно-кишечного тракта синергично и сами по себе могут влиять на развитие и течение аллергических заболеваний. В то же время на формирование микробиома может влиять значительное количество факторов. И в настоящее время точкой отсчета формирования микробиома считается уже не путь родоразрешения, а пейзаж микробиома матери во время беременности и даже зачатия [11].

Инновации в молекулярной области, в частности амплификация и секвенирование гена, кодирующего 16S-рибосомальную РНК, позволили получить большое количество данных о различных видах бактерий, присутствующих в организме. Полученные данные позволили составить так называемые карты биогеографии МО, обитающих в таких областях тела, как кожа, кишечник, слизистая оболочка полости рта или влагалища [12].

Первые исследования были направлены на поиск связей между началом аллергических заболеваний и факторов окружающей среды с использованием эпидемиологических данных и разработкой так называемой гигиенической гипотезы: было обнаружено, что респираторные аллергии или атопический дерматит чаще встречаются у детей из маленьких семей, чем у детей из больших семей. Дальнейшие исследования показали, что дети, прожившие первые годы своей жизни в сельской местности, в тесном контакте с животными и потреблявшие непастеризованное молоко, имели более низкую частоту аллергии [13].

Эти исследования привели к предположению о роли микробиома в этих заболеваниях, что позволило выявить некоторые неонатальные и материнские факторы, которые могут повлиять на развитие иммунной системы в первые месяцы жизни и таким образом определить ключевую роль в потенциале развития аллергических заболеваний [14].

### Внутриутробное формирование микробиома ребенка

Во время беременности плод испытывает внутриутробный контакт с материнскими микробами [15]. Доказано, что плацента не только функционирует как источник обмена питательных веществ, но и имеет богатый метаболический микробиом. Микробный контакт внутриутробно связан с изменением профиля экспрессии генов (TLR) врожденного иммунитета плода в кишечнике. Примечательно, что, согласно последним исследованиям, особенности врожденного иммунитета могут быть модулированы посредством диетических вмешательств в рацион будущей матери с использованием специфических пробиотиков, а также посредством изменения места проживания во время беременности [11, 16]. Согласно исследованиям, у женщин, беременность которых протекала в сельскохозяйственной среде, отмечалось увеличение количества и повышение эффективности Treg-лимфоцитов, что сопровождалось изменением профиля цитокинов в пуповинной крови новорожденных с преобладанием противовоспалительного вектора.

Микробная популяция в амниотической жидкости, несмотря на низкое изобилие, богатство и разнообразие, также может влиять на формирование микробиома плода [17], что подтверждается наличием в меконии новорожденного микробного пейзажа, практически идентичного таковому в околоплодных водах. Наиболее распространенными в амниотической жидкости являются различные протеобактерии с высоким обилием видов, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae*, таких как *Enterobacter* и *Escherichia/Shigella*, некоторые типы *Lactobacillus*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* [17]. Что касается бифидобактерий, то уже к моменту рождения ребенка данный вид монофилетических (идентичных материнским) микроорганизмов обнаруживается в меконии ребенка, что свидетельствует об интранатальной транслокации данных штаммов бактерий. Примечательно, что среди детей, родившихся путем кесарева сечения, монофилетические бифидобактерии практически не наблюдаются [18]. В подтверждение положительного влияния микробного окружения на формирование микробиома ребенка опубликованы результаты исследований, проведенных на новорожденных, родившихся вагинально или путем кесарева сечения, и показавших, что колонизация различных областей (кожи, рта, кишечника) состоит из таких видов, как *Sneathia* и *Lactobacillus* spp. (бактерии, присутствующие в родовых путях рожениц), в то время как у детей, родившихся путем кесарева сечения, наблюдается преобладание *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp. Эти результаты подтверждают предыдущие эпидемиологические исследования, показавшие снижение риска развития аллергических заболеваний у детей, родившихся вагинально [19]. Такое разнообразное микробное окружение во время беременности и родов влияет на экспрессию генов врожденного иммунитета ребенка, что позволяет новорожденному быть более толерантным к микробному окружению вне утробы матери после рождения [20].



## Бронхиальная астма, аллергический ринит и микробиота

Концепция единого воспаления верхних и нижних дыхательных путей, основанная на феномене солидарности слизистых оболочек, подробно описана в ряде работ и лежит в основе формирования воспалительного каскада, клинически определяя фенотипы болезни [21]. Исследования потенциальной связи между микробиомом и бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР) были вызваны открытием посредством амплификации ДНК с использованием 16S РНК микробиома легких, что в дальнейшем привело к пересмотру теории о стерильности нижних дыхательных путей [19]. Однако ранее, еще в 2010 г., М. Hilty и соавт. провели культуральное исследование бронхиальных лаважей 20 детей, 17 из которых страдали БА, семь – составляли контрольную группу. В результате было продемонстрировано, что у пациентов с БА микробиом бронхиального дерева представлен преимущественно бактериями рода *Proteobacteria*, включающего роды *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria*. В контрольной группе здоровых детей микробиом был представлен преимущественно МО типа *Bacteroidetes* рода *Prevotella*, что составляет нормальную флору полости рта [22]. Впоследствии исследование R.P. Dickson и соавт. показало, что МО типа *Firmicutes* также широко распространены у здоровых людей, хотя обычно колонизируют верхние дыхательные пути [23]. В 2007 г. в проспективном исследовании приняли участие 411 новорожденных детей, рожденных от матерей, страдающих БА. Был проведен анализ микробиоты, собранной из аспиринов гипофаринкса в возрасте одного месяца. Далее эти дети находились под наблюдением до возраста пяти лет. На протяжении всего периода наблюдения регистрировались эпизоды ларинготрахеитов, обструктивных бронхитов. В результате наблюдения было установлено, что дети, колонизированные в области гипофаринкса такими МО, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, или комбинацией этих МО, были подвержены более высокому риску рецидивирующих эпизодов обструктивного бронхита и БА в раннем возрасте [24].

В ряде исследований указывается на меньшую частоту БА у детей, проживающих в сельской местности, по сравнению с теми, кто живет в крупных городах. Предполагается, что контакт с животным миром, преобладание в рационе необработанной пищи (пастеризация и другая промышленная обработка продуктов питания) способствуют снижению риска развития БА [25].

Взаимосвязь кишечного пейзажа и заболеваний бронхолегочной системы была продемонстрирована относительно недавно. В ходе эксперимента выделено две группы мышей, одну из которых кормили пылью из домов, где проживали собаки. В результате было установлено, что у мышей, выкормленных домашней пылью, при стимуляции различными аллергенами, а также респираторно-синцитиальным вирусом отмечалась значительно менее выраженная воспалительная реакция со стороны бронхиального дерева по сравнению с контрольной группой. У мышей экспериментальной группы также на-

блюдалась высокая концентрация *Lactobacillus johnsonii*, что косвенно свидетельствовало о протективном влиянии микробиома кишечника на аллергические реакции легких [26]. Дальнейшие доказательства были представлены недавними исследованиями на мышах, которые показали, что диета, богатая ферментированными продуктами, содержащими МО родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот, которые ингибируют дендритные клетки, опосредующие Th2-ответ, тем самым обеспечивая защиту от аллергического воспаления легких [27].

## Микробиота и пищевая аллергия

Пищевая аллергия является результатом измененного иммунного ответа на некоторые продукты. На данный момент времени до конца неясно, почему у некоторых людей развивается чувствительность к некоторым продуктам питания, которые большинство переносят нормально, но научные данные свидетельствуют о том, что окружающая среда играет определенную роль в этих процессах [28].

С точки зрения распространенности пищевой аллергии в различных возрастных группах следует отметить, что у маленьких детей пищевая аллергия на молочные и яичные белки является наиболее частой формой сенсибилизации. Однако по мере взросления на первый план выходит сенсибилизация к арахису, орехам, рыбе и морепродуктам [29].

Благодаря последним исследованиям стало очевидно, каким образом тип и характер питания влияют на микробиом. Показано, что колонизация различными МО с последующим взаимодействием с клетками иммунной системы и формированием пищевой толерантности происходит в основном в течение первой тысячи дней между пренатальным и неонатальным периодами. Действительно, в течение этого времени микробиом развивает индивидуальные особенности, приобретая видоспецифичность, которая будет характеризовать его на протяжении всей жизни [30]. Так, при вагинальных родах новорожденный вступает в контакт с микробиомом кишечника и половых путей матери, тем самым способствуя колонизации своих слизистых оболочек бифидобактериями, лактобактериями, бактероидами и клостридиями [31]. При кесаревом сечении колонизация происходит в основном МО кожи матери, что прогностически является неблагоприятным для формирования нормального микробиома [32].

На современном этапе разработки концепции профилактики пищевой аллергии огромное внимание уделяется пропаганде и сохранению грудного вскармливания. Грудное молоко естественным образом колонизируется бифидобактериями и лактобактериями, особенно *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus salivarius* и *Lactobacillus fermentum*, однако оно прежде всего содержит олигосахариды, устойчивые к пищеварительным ферментам, которые в свою очередь способствуют росту бифидобактерий с увеличением короткоцепочечных жирных кислот, иммуномодулирующий эффект которых уже рассматривался в отношении БА. В от-



личие от грудного вскармливания при использовании молочных смесей отмечается диверсификация в сторону преобладания энтерококков рода *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides* с параллельным уменьшением представителей рода бифидобактерий, что приводит к снижению продукции короткоцепочечных жирных кислот и, следовательно, к большей воспалительной реакции Th2-лимфоцитов [28].

Эти результаты были использованы для сравнения микробиомов здоровых детей с микробиомами тех детей, которые страдают пищевой аллергией. Было продемонстрировано, что снижение количества видов бифидобактерий и лактобактерий в течение одного-двух месяцев может быть связано с дебютом пищевой аллергии в возрасте до пяти лет, что свидетельствует о защитном эффекте грудного молока от развития пищевой аллергии [33]. Испанские исследователи сравнили 46 детей с аллергией на белки коровьего молока и 46 детей без аллергии, проанализировав микробиом их кишечника. Согласно наблюдениям, дети с пищевой аллергией продемонстрировали большее разнообразие видов бактерий по сравнению со здоровыми детьми. По окончании шестимесячной диеты на основе высокогидролизированных молочных смесей микробиом у аллергических субъектов изменился следующим образом: уменьшилось количество бифидобактерий и увеличилось количество лактобактерий [34].

В рамках другого исследования было продемонстрировано протективное влияние на формирование пищевой толерантности к белкам коровьего молока (БКМ) таких МО, как клостридии и фирмикуты. Оценивался состав микробиома детей с аллергией на БКМ в возрасте трех и шести месяцев. Далее состав микробиома оценивался в возрасте восьми лет. Микробиом, богатый клостридиями и фирмикутами, часто встречался у детей, которые в возрасте восьми лет показали приобретенную толерантность к БКМ, что свидетельствует о потенциальной роли этих микроорганизмов в лечении пищевой аллергии на БКМ [7].

Достоинством опубликованное исследование, в рамках которого оценивалась терапевтическая роль в формировании толерантности к БКМ лактобактерий (*L. rhamnosus* GG). С этой целью была синтезирована экстенсивно высокогидролизованная казеиновая формула, дополненная *L. rhamnosus* GG. В группе сравнения дети получали аналогичную смесь, только без *L. rhamnosus* GG. В возрасте 36 месяцев было продемонстрировано, что формирование и приобретение толерантности к БКМ было достоверно и значительно выше у детей, получавших смесь и пробиотик, по сравнению с детьми, получавшими только смесь [35].

Опубликованы данные неконтролируемого исследования, показавшего, что пероральные добавки с *L. rhamnosus* GG могут повысить эффективность пероральной иммунотерапии в индуцировании пищевой толерантности к арахису у детей с аллергией на арахис [36]. Однако необходимы дальнейшие исследования, включая контрольную группу, чтобы определить, будет ли модуляция микробиома во время иммунотерапии

способствовать приобретению стойкой невосприимчивости к пищевым аллергенам.

Таким образом, на сегодняшний день нельзя однозначно утверждать, что пробиотики могут быть важным инструментом в лечении пищевой аллергии. В то же время нельзя и категорически отрицать отсутствие определенного терапевтического эффекта в процессе лечения и профилактики пищевой аллергии.

### Микробиота и atopический дерматит

Как уже упоминалось выше, микробиом кожи очень сильно зависит от методов родоразрешения. Если дети, рожденные естественным путем, колонизируются бактериями, принадлежащими к микробиоте желудочно-кишечного тракта и влагалища матери, то дети, рожденные путем кесарева сечения, – бактериями, присутствующими на коже [19]. Это было продемонстрировано в исследовании, опубликованном в 2010 г., в котором был проанализирован микробиом кожи четырех детей, родившихся при вагинальных родах, и шести детей, родившихся путем кесарева сечения. Оно подтвердило, что виды *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Sneathia* species обнаруживались на коже детей, родившихся естественным путем, в то время как *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* были распространены на коже детей, родившихся путем кесарева сечения [36].

Как известно, atopический дерматит (АтД) – заболевание, характеризующееся нарушением кожного барьера и приводящее к увеличению проницаемости кожи, повышению pH, большому риску аллергической сенсибилизации и, как следствие, снижению защиты от резидентных МО, что способствует хроническому рецидивирующему воспалению [37, 38].

Распространенность АтД среди детей неуклонно растет, что, несомненно, отражается в поиске новых решений для профилактики и лечения данного заболевания [39]. Согласно последним сравнительным исследованиям, микробиома кожи у пациентов с АтД и здоровых добровольцев, в данных популяциях выявлены значительные различия в пейзаже микробиома, а также в его межвидовом разнообразии. Неоднократно отмечено преобладание на коже *S. aureus* у пациентов с АтД, а также изменение микробиоты кожи в ответ на топические глюкокортикостероиды. Примечательно, что во время обострения АтД отмечается снижение микробного разнообразия, которое постепенно восстанавливается в ответ на проведение топической глюкокортикостероидной терапии. В то же время при исследовании микробиоты кожи здоровых людей отмечено, что основным представителем микробиома является *S. epidermidis*, который в сочетании с другими бактериями (коагулазонегативными стафилококками) может секретировать антимикробные препараты, ограничивающие чрезмерный рост и образование биопленки *S. aureus* [24].

Распространенность *S. aureus* по сравнению с распространенностью *S. epidermidis* у пациентов, страдающих БА, является полезной отправной точкой для дальнейших научных исследований, направленных в первую очередь на определение его потенциальной роли



в развитии заболевания и связи с кесаревым сечением, ассоциированным с большей восприимчивостью к колонизации *S. aureus*.

Это предположение подтверждается результатами немецкого исследования, опубликованного в 2018 г., в котором была обнаружена более тесная связь между диагнозом АтД и родоразрешением путем кесарева сечения [40].

Важно отметить, что не только состав микробиоты кожи играет важную роль в сохранении целостности кожного барьера как основы здоровья кожи. Патогенетически определенная роль отведена трансдермальной потере липидов, таких как сфингозины и керамиды. Присутствие их на коже является своего рода субстратом для роста МО, антагонистических *S. aureus*. Напротив, их потеря в стадии обострения АтД может способствовать усиленному росту *S. aureus* [41].

Однако не только бактериальные виды микробиоты кожи вовлечены в патогенез АтД; как описано в обзоре N. Lunjani и соавт., грибковая ДНК *Malassezia* была обнаружена на 90% площади пораженной кожи при АтД, и она может способствовать поддержанию воспалительного процесса за счет продукции ряда иммуногенных белков, которые в свою очередь индуцируют выработку провоспалительных цитокинов кератиноцитами кожи [42].

Таким образом, снижение микробного разнообразия кожи больных АтД, а также чрезмерный рост *S. aureus* способствуют поддержанию воспаления в коже. С этой точки зрения перспективным в отношении терапии АтД может служить разработка топических средств, содержащих местные пребиотики, которые могли бы модулировать рост защитной микрофлоры и контролировать избыточный рост *S. aureus* и *Malassezia* [43].

## Литература

1. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (10): 4162–4165.
2. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник РГМУ.* 2017; 2.
3. Fujimura K.E., Slusher N.A., Cabana M.D., Lynch S.V. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010; 8 (4): 435–454.
4. Lopez A., Mariette X., Bachelez H., et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J. Autoimmun.* 2017; 80: 10–27.
5. Azad M.B., Konya T., Guttman D.S., et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (3): 632–643.
6. Geuking M.B., Cahenzli J., Lawson M.A., et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity.* 2011; 34 (5): 794–806.
7. Bunyavanich S., Shen N., Grishin A., et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1122–1130.
8. Igetei J.E., El-Faham M., Liddell S., Doenhoff M.J. Antigenic cross-reactivity between *Schistosoma mansoni* and peanut: a role for cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs) and implications for the hygiene hypothesis. *Immunology.* 2017; 150 (4): 506–517.
9. Igetei J.E., El-Faham M., Liddell S., et al. Antigenic cross-reactivity between *Schistosoma mansoni* and pollen allergens from the birch tree (*Betula verrucosa*) and Timothy grass (*Phleum pratense*): involvement of shared glycan epitopes and implications for the hygiene hypothesis. *Int. J. Parasitol.* 2018; 48 (5): 345–357.
10. Johnston C.J.C., Smyth D.J., Kodali R.B., et al. A structurally distinct TGF- $\beta$  mimic from an intestinal helminth parasite potently induces regulatory T cells. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1741.
11. Younes J.A., Lievens E., Hummelen R., et al. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (1): 16–32.
12. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G., et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* 2018; 24 (4): 392–400.
13. Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., et al. The microbiome in allergic disease: current understanding and future opportunities – 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 1099–1110.
14. Frei R., Akdis M., O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015; 31 (2): 153–158.
15. Ходжаева З.С., Горина К.А., Тимошина И.В., Припутневич Т.В. Программирование здоровья новорожденного – роль материнского микробиома. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7 (4): 61–65.
16. Pfefferle P.I., Büchele G., Blümer N., et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 108–115.e153.
17. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016; 6: 23129.
18. Makino H., Kushiro A., Ishikawa E., et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e78331.
19. Di Cicco M.E., Licari A., Leone M., et al. Impatto del microbioma – polmonare e intestinale sull'asma // <https://www.univadis.it/viewarticle/impatto-del-microbioma-polmonare-e-intestinale-sull-asma>.
20. Rautava S., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology.* 2012; 102 (3): 178–184.



21. Татаурщикова Н.С. Особенности аллергического воспаления в оценке фенотипов аллергического ринита. Фарматека. 2018; 51: 12–15.
22. Hilty M., Burke C., Pedro H., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010; 5 (1): e8578.
23. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. Ann. Am. Thorac. Soc. 2015; 12 (6): 821–830.
24. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N. Engl. J. Med. 2007; 357 (15): 1487–1495.
25. Gray L.E., O'Hely M., Ranganathan S., et al. The maternal diet, gut bacteria, and bacterial metabolites during pregnancy influence offspring asthma. Front. Immunol. 2017; 8: 365.
26. Fujimura K.E., Demoor T., Rauch M., et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111 (2): 805–810.
27. 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.
28. Berin M.C., Sampson H.A. Mucosal immunology of food allergy. Curr. Biol. 2013; 23 (9): R389–R400.
29. Branum A.M., Lukacs S.L. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. NCHS Data Brief. 2008; (10): 1–8.
30. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., et al. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25 (5): 428–438.
31. Penders J., Thijs C., Vink C., et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118 (2): 511–521.
32. Biasucci G., Benenati B., Morelli L., et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. J. Nutr. 2008; 138 (9): 1796S–1800S.
33. Sjögren Y.M., Jenmalm M.C., Böttcher M.F., et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. Clin. Exp. Allergy. 2009; 39 (4): 518–526.
34. Thompson-Chagoyan O.C., Vieites J.M., Maldonado J., et al. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy – a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. Pediatr. Allergy Immunol. 2010; 21 (2 Pt. 2): e394–e400.
35. Canani R.B., Di Costanzo M., Bedogni G., et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139 (6): 1906–1913.e4.
36. 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. Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 2010; 107 (26): 11971–11975.
37. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Согласительный документ АДАИР: atopический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 1. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 1: 4–25.
38. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Русанова А.С. Ведение пациентов с atopическим дерматитом в рутинной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (2): 72–78.
39. Petersen E.B.M., Skov L., Thyssen J.P., Jensen P. Role of the gut microbiota in atopical dermatitis: a systematic review. Acta Derm. Venereol. 2019; 99 (1): 5–11.
40. Gerlich J., Benecke N., Peters-Weist A.S., et al. Pregnancy and perinatal conditions and atopical disease prevalence in childhood and adulthood. Allergy. 2018; 73 (5): 1064–1074.
41. Galli E., Maiello N., Ricci G. Il “perché” dello skin care nella dermatite atopica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica. 2018; 3: 22–30.
42. Lunjani N., Satitsuksanoa P., Lukasiak Z., et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. Allergy. 2018; 73 (12): 2314–2327.
43. Zimmermann P., Messina N., Mohn W.W., et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. J. Allergy Clin. Immunol. 2019; 143 (2): 467–485.

## Microbiome and Allergic Diseases in Children

N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof., A.V. Maksimova, PhD

*Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia*

Contact person: Anna V. Maksimova, maximova\_av@rudn.ru

*The article presents current data on the role and influence of the microbiome state of various mucous membranes and skin in the formation and course of allergic diseases. New therapeutic approaches to the correction of microbiotic disorders for the prevention and treatment of allergic pathology in adults and children are also clearly demonstrated.*

**Key words:** microbiome, atopical dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, food allergy