

УДК 612.017.1+612.3+579.61+616.34-008.87]-053.2/.3

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ И РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

© Тамара Васильевна Косенкова, Елена Александровна Бойцова

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контактная информация:

Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор; профессор кафедры детских болезней.
E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID ID 000-0002-6022-3420

Поступила: 28.12.2021

Одобрена: 21.02.2022

Принята к печати: 18.03.2022

Резюме. В обзоре представлены последние научные данные об основных функциях кишечной микробиоты, механизмах формирования оральной толерантности у детей раннего возраста, а также факторах, нарушающих процесс становления толерантности и способствующих развитию аллергического воспаления.

Ключевые слова: новорожденный; младенец; кишечная микробиота; иммунная система кишечника; толерантность; аллергическое воспаление.

GUT MICROBIOTA: MAIN FUNCTIONS AND ROLE IN THE FORMATION OF TOLERANCE IN YOUNG CHILDREN

© Tamara V. Kosenkova, Elena A. Boitsova

V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2

Contact information:

Tamara V. Kosenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor; Professor of the Department of Children's Diseases.
E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com. ORCID ID 000-0002-6022-3420

Received: 22.12.2021

Revised: 21.02.2022

Accepted: 18.03.2022

Summary. The review presents the latest scientific data on the main functions of the intestinal microbiota, the mechanisms of oral tolerance formation in young children, as well as factors that disrupt the process of formation of tolerance and contribute to the development of allergic inflammation.

Key words: newborn; infant; gut microbiota; gut immune system; tolerance; allergic inflammation.

Кишечная микробиота (КМ), как показали многочисленные исследования генетического состава и метаболического профиля ее представителей, является самостоятельным экстракорпоральным органом [1], обеспечивающим огромное количество разнообразных функций в человеческом организме, поэтому ее нарушение, особенно в раннем детском возрасте, может приводить к серьезным заболеваниям (бактериемия, сепсис [1]; ожирение и сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, артериальная гипертензия [2]; воспалительные заболевания кишечника, рак толстой кишки [3]; бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит [4, 5]; иммуноопосредованные [6, 7] и нейродегенеративные патологические состояния [8]; аутизм [9] и др.).

Представители КМ могут находиться в просвете кишечника (полостная микрофлора), в пристеночной слизи (пристеночная, мукозная микрофлора),

а также в эпителиальном слое. Полостная и пристеночная микрофлора не идентичны, но тесно взаимосвязаны, и между ними постоянно происходит обмен микроорганизмами, в результате чего формируется индивидуальный вариант нормальной КМ [10, 11]. При этом пристеночной (мукозной) микрофлоры в кишечнике в 6 раз больше, чем внутривисцеральной, ее состав может значительно отличаться от микробного пейзажа полостной микробиоты [12], а архитектура описывается как «модель биопленки», в которой микроорганизмы равномерно распределены в пристеночном слое муцина на достаточно близком расстоянии (порядка размера микробной клетки) друг от друга или фиксированы на эпителиоцитах с образованием микроколоний, защищенных от внешних воздействий самой биопленкой, что обуславливает механизм колонизационной резистентности биотопы [12]. Кишечная слизь, состоящая из различных

белков внеклеточного матрикса (муцины, коллагены, эластин, фибронектин, фибриноген, ламинин, протеогликаны и др.), а также IgA, синтезируемого плазматическими клетками, находящимися в подслизистом слое, — высокоспециализированная среда обитания микроорганизмов и служит не только субстратом для их адгезии, но и источником питания [13]. При этом основной белок кишечной слизи — муцин — близок по химической природе к полисахаридной защитной капсуле, которой окружают себя многие микробы, его синтез в кишечном эпителии зависит от стимулов, поступающих от нормальной микробиоты через толл-подобные рецепторы (TLR) и связан с MyD88-зависимым путем передачи сигнала [14]. На экспрессию гена муцина (*muc2*) оказывают влияние короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — пропионат и бутират, которые являются продуктами микробной ферментации [15]. Образование слизи, синтез антибактериальных пептидов, про- и противовоспалительных цитокинов находится под контролем как врожденного, так и адаптивного иммунитета [16–18].

КМ долгое время подразделялась на *облигатную* — *обязательную микрофлору* (90% от общего числа КМ), представленную в основном анаэробными сахаролитическими бактериями (*Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*), играющими ведущую роль в поддержании симбиотических отношений между макроорганизмом и его микробиотой, в регуляции межмикробных отношений, а также в метаболизме и противоинфекционной защите; *факультативную* — *сопутствующую или добавочную микрофлору* (10%) — условно-патогенные виды (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и др.), при возрастании количества популяций которых могут развиваться инфекционные осложнения, а также *остаточную* — *транзиторную микрофлору* или *случайные микроорганизмы* (менее 1%) — сапрофиты, условно-патогенные энтеробактерии (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Hafnia*, *Kluyvera*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*), дрожжи и дрожжеподобные грибы и другие микроорганизмы, чаще всего занесенные извне, среди которых могут встречаться высокопатогенные, которые при ослаблении защитных функций облигатной микрофлоры могут вызывать развитие патологических процессов. Однако в настоящее время такой подход к классификации микробиоценоза кишечника уже считается устаревшим, так как в 2011 году M. Agutugam и соавт. [19] в зависимости от «пищевых предпочтений» представителей КМ выделили три энтеротипа (ЭТ-I, -II, -III), каждый из которых включает множество видов бактерий и не зависит от этнической, расовой принадлежности, пола, возраста, индекса массы

тела, а бактериальных представителей микробиоты объединили в кластеры по доминирующим родам: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. ЭТ-I содержит значительную долю бактерий, обладающих широким сахаролитическим потенциалом (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Slackia*, *Geobacter* и др.), а также участвующих в ферментации протеинов (*Proteus*, *Clostridium*, *Escherichia*), но преобладают *Bacteroides*; при ЭТ-II основными представителями являются микроорганизмы рода *Prevotella* (*Staphylococcus*, *Helicobacter*, *Escherichia/Shigella*, *Veillonella* и др.), которые в питании используют биодеградацию муцинов и гликопротеидов слизи, а в процессе своей жизнедеятельности разрушают защитный слизистый слой; ЭТ-III характеризуется преобладанием микробов рода *Ruminococcus* (*Ruminococcus*, *Akkermansia*, *Dialister* и др.), которые используют для своей жизнедеятельности крахмал, разлагают муцин и расщепляют целлюлозу, при этом улучшают всасывание углеводов и повышают уровень глюкозы в крови. Функциональные различия, по мнению авторов, показывают важность синергического взаимодействия с организмом хозяина [19]. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что все индивидуальное разнообразие КМ нельзя уложить только в существование энтеротипов, многое еще остается необъясненным, появляется все больше данных о влиянии генетики, а также средовых факторов (питание, воздействие микробного фактора в раннем детском возрасте и др.) на характер КМ [10, 11, 20].

Функции КМ многообразны и зависят от отдела, в котором она обитает. Микробиота тонкого кишечника играет огромную роль в процессе пищеварения, а также в обменных процессах: с ее участием в организме происходит обмен белков, жиров, углеводов, желчных и жирных кислот, холестерина, метаболизм глюкозы, регенерация слизистой оболочки, системный гомеостаз, реакции иммунитета. Бактерии толстого кишечника утилизируют избытки пищи и формируют каловые массы; способствуют всасыванию витамина D, железа и кальция; восстанавливают моторную и пищеварительную функции желудочно-кишечного тракта, предотвращают метеоризм; нормализуют перистальтику и секрецию, всасывание и клеточный состав кишечника; участвуют в разложении ферментов и других биологически активных веществ, волокон клетчатки, непереваренных в тонкой кишке; синтезируют антибиотикоподобные вещества, витамин K, витамины группы B, ряд незаменимых аминокислот; являются биосорбентами для токсических продуктов и ядов (фенолы, металлы, ксенобиотики и т.д.); участвуют в водно-солевом обмене (стимуляция всасывания воды и электролитов), рециркуляции стероидов, продукции биологически активных со-

единений (аминокислот — аргинина и глутамина, витаминов); осуществляют метаболизм лекарственных средств и ксенобиотиков; уничтожают канцерогены и мутагенные метаболиты, ингибируют активность ферментов, вовлекаемых в образование опухолей; регулируют теплообмен, что позволяет рассматривать микробиоту толстого кишечника как центральный «биореактор» пищеварительной системы; нормализуют психическое состояние, регулируют сон, циркадные ритмы и многое другое [12, 21]. Так, большинство видов *Eubacterium* являются сахаролитическими и ферментируют углеводы с образованием КЦЖК, а также участвуют в регуляции апоптоза, пролиферации эпителия слизистой оболочки кишечника, а также стимулируют всасывание воды и электролитов [21].

Одной из основных функций КМ является *обеспечение генетического постоянства*, так как микробиота кишечника рассматривается сегодня как «генетический банк» — хранилище микробных, плазмидных и хромосомных генов, которые обеспечивают стабильность микробных сообществ нашего организма и обмен генетическим материалом с клетками человека [22], в результате чего кишечные микроорганизмы приобретают антигенные детерминанты клеток хозяина, что делает их «своими» для иммунной системы и предопределяет относительную стабильность индигенной флоры каждого человека [22]. Однако и сами кишечные микроорганизмы могут оказывать влияние на экспрессию генов клеток хозяина [23]. КМ также *обеспечивает колонизационную резистентность* — защиту слизистой оболочки кишечника от болезнетворных бактерий путем подавления патогенных, условно-патогенных, гнилостных бактерий — возбудителей инфекционных заболеваний, предупреждая инфицирование; *поддержание биохимического, метаболического и иммунного равновесия*, необходимого для сохранения постоянства внутренней среды и здоровья человека в целом и др. КМ (прежде всего, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) обладает высокими иммуногенными свойствами и модулирует реакции не только местного, но и системного иммунного ответа: стимулирует синтез sIgA, продукцию цитокинов и интерферонов (IFN) колоноцитами, активирует созревание системы мононуклеаров, повышает содержание комплемента и пропердина, активность лизоцима и др. [24].

Формирование толерантности. *Иммунная система кишечника (GALT — gut associated lymphoid tissue)*, осуществляющая все виды иммунного ответа, главной функцией которой является распознавание и устранение «чужих» антигенов или формирование *иммунологической толерантности* к «своим», представлена иммунокомпетентными клетками (ИКК), которые могут располагаться как

в толще слизистой оболочки кишечника, так и диффузно или в виде скоплений — лимфоидных фолликулов, которые в пейеровых бляшках объединены в крупные кластеры. Эпителий, находящийся над пейеровыми бляшками и ассоциированный с лимфоидными фолликулами слизистой оболочки кишечника, обладает уникальной способностью распознавать микробные стимулы, исходящие от комменсальных или чужих (патогенных) бактерий, и продуцировать в ответ на это соответствующие цитокины. В лимфоидной ткани кишечника выделяют индуктивную (пейеровы бляшки и солитарные фолликулы), где происходит презентация антигена, его распознавание и формирование пула антиген-специфических лимфоидных клеток и эффекторную зоны, в которой синтезируются иммуноглобулины, проявляется клеточная цитотоксичность с синтезом соответствующих цитокинов [25].

Защитный слизистый барьер кишечника включает не только иммунные, но и неиммунные компоненты: непрерывный слой цилиндрического эпителия с тесным соприкосновением клеток друг с другом, покрывающий эпителий гликокаликс, ферменты мембранного пищеварения, а также связанную с поверхностью эпителия мембранную микробиоту [26]. При этом кишечный эпителий выполняет не только барьерную функцию, но и обеспечивает поступление в организм питательных веществ, витаминов, микроэлементов, солей и воды, а слизистый барьер является высокоселективным фильтром, обеспечивающим физиологический транспорт частиц через «эпителиальные отверстия». При генетическом удалении этих рецепторов у экспериментальных животных происходит потеря взаимосвязи между клетками хозяина и бактериями, что приводит к изменению состава КМ и проникновению бактерий во внутреннюю среду организма [27].

Ключевую роль в формировании оральной толерантности играет, с одной стороны, *состояние кишечного барьера*, с другой — регуляция проницаемости между просветом кишечника и подслизистой оболочкой [28]. *Кишечный барьер* (КБ) сегодня рассматривается как сложная многослойная система, состоящая из «статического» эпителиального барьера, включающего клетки кишечного эпителия, постоянно взаимодействующие друг с другом через систему межклеточных контактов, среди которых выделяют *плотные контакты* (tight joints, TJ), регулирующие межклеточный транспорт, предотвращающие диффузию мембранных белков и представляющие собой мультипротеиновые комплексы, включающие более 40 различных протеинов, основными из которых окклюдина, клаудина, молекулы адгезии и трицеллюлин. Внутриклеточные домены этих протеинов связаны с белками цито-

зольных каркасов (белки апикальной части клеток ZO-1, ZO-2, ZO-3, от лат. *zonula occludens*), которые служат мостиками к цитоскелетным филаментам актина и миозина [29] и взаимодействуют с актиновым цитоскелетом [30, 31], образуя избирательно проницаемые уплотнения между апикальными и базолатеральными мембранными доменами эпителиальных клеток [32]. Это позволяет проникать только мелким молекулам (менее 500 Да) и исключает возможность попадания антигенных белков и бактерий, что играет решающую роль в поддержании как структуры плотных контактов, так и целостности эпителиального барьера [30, 31, 33]. Кроме того, КБ включает *адгезивные контакты* (*adherens joints, AJ*), связывающие актиновый цитоскелет примыкающих друг к другу клеток, *десмосомы*, соединяющие промежуточные филаменты соседних клеток и *щелевые контакты*, обеспечивающие прямой перенос ионов и небольших молекул [28]. «Динамическая» функциональная составляющая кишечного барьера включает просветную микробиоту, муцин, а также антимикробные пептиды, цитокины и другие биологически активные вещества, секретлируемые в просвет кишечника [28]. При этом структурные изменения белков плотных контактов, происходящие при повреждении эпителиальных клеток (бактериальные, вирусные, метаболические или воспалительные нарушения), оказывают существенное влияние на проницаемость кишечного барьера: так, фермент Guanosine Triphosphate hydrolase (GTPases) — ключевая молекула внутриклеточной сигнальной связи актина, может быть инактивирован бактериальными продуктами *Clostridium difficile* и *Clostridium botulinum*, что способствует реорганизации F-актина в кольцо актомиозина, следствием чего является изменение белковых структур плотных сочленений [34]; кроме того, каспазы — ферменты, участвующие в апоптозе клеток эпителия, могут также непосредственно повреждать белки плотных контактов [35]. Экспериментальные исследования на культуре клеток кишечного эпителия [36] продемонстрировали, что IL-4, повышая продукцию клаудина-2, оказывает влияние на выраженность кишечной проницаемости; усиление экспрессии фактора некроза опухоли- α (TNF- α), γ -интерферона, IL-10 и IL-13 в слизистой оболочке кишечника у мышей способствует повышению уровня киназы легких цепей миозина, что не только индуцирует фосфорилирование легкой цепи миозина II, вызывая реорганизацию актина, окклюдина и ZO-1, увеличивая межклеточный поток незаряженных макромолекул, но и является эффектором провоспалительных цитокинов, при этом ингибирование киназы легких цепей миозина может привести к потере барьерных функций кишечного эпителия в присутствии

TNF- α [37]; связывание глиадина с хемокиновым рецептором CXCR3 эпителиальных клеток кишечника приводит к увеличению проницаемости через MyD88-зависимый выброс зонулина, следствием чего является свободное прохождение глиадина и других пищевых антигенов через кишечный эпителий к субэпителиальным отделам слизистой оболочки [38]; установлено прямое воздействие провоспалительных цитокинов на архитектуру TJ-протеаз: химаза содержимого гранул тучных клеток увеличивает проницаемость кишечника и поглощение интактных антигенов через поврежденный кишечный барьер [39], а протеаза-1 тучных клеток деградирует окклюдин TJ-комплекса и приводит к повышенной проницаемости эпителия при нематодозах [40]. Полученные экспериментальные данные могут объяснять длительное сохранение повышенной проницаемости кишечника у детей и взрослых, страдающих пищевой аллергией, которая сохранялась даже при длительном (6 месяцев) соблюдении элиминационной диеты [28] и положительно коррелировала с тяжестью симптомов [40]. При этом обработка образца биоптата тонкой кишки аллергеном *in vitro* демонстрировала снижение уровня экспрессии TJ-белков (окклюдина и клаудина), но данный эффект отсутствовал у здоровых лиц, что позволило авторам предположить, что именно нагрузка антигеном у сенсibilизированных лиц приводит к повышению кишечной проницаемости [41].

Кишечный эпителий сегодня рассматривается как неподвижные клетки врожденного иммунитета, способные наряду с макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками идентифицировать бактерии или продукты, выделяемые нормальной или патогенной микробиотой [42], с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR), локализованных в муциновом слое, из которых наиболее важные TLR — трансмембранные молекулы, находящиеся на апикальной поверхности мембраны кишечного эпителия и связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры, при этом внутренняя часть TLR может служить рецептором для цитокинов [43]. TLR способны распознавать микробные молекулярные паттерны и отвечать на инвазию кишечных микробов секрецией цитокинов и противомикробных протеинов (синтез слизи, антибактериальных пептидов — α - и β -дефенсинов, кателицидинов и лизоцима, α -дефенсинов (криптидины), лектинов С-типа, ангиогенинов, фосфолипазы A2 и др.), играющих роль *биохимического барьера* путем создания стерильной зоны вблизи эпителия, которая препятствует транслокации бактерий во внутреннюю среду [42, 44], тем самым формируя барьер между микробами в просвете кишки и тканями, что обеспечивает защиту и устойчивость организма [41, 43].

При этом рыхлый слой слизи в тонкой кишке делает возможным более близкий контакт клеток кишечника с бактериями, что необходимо для захвата антигенов, которые из просвета кишки могут поступать как через кишечный эпителий с последующим их распознаванием в субэпителиальных макрофагах пейеровых бляшек, так и путем транспортировки через М-клетки, специализирующиеся на транспорте бактерий и различных молекул и расположенные между эпителиальными клетками над пейеровыми бляшками [45]. В обоих случаях в процессе транспортировки происходит обнажение и идентификация антигенных структур с последующей активацией дендритных клеток (DC) [14, 20].

Интестинальные DC имеют особо важное значение в формировании толерантности, поскольку обеспечивают связь между врожденной и адаптивной иммунной системой путем индукции активности Т-регуляторных клеток (*regulatory T cells, suppressor T cells, T-reg* — центральные регуляторы иммунного ответа, основная функция которых — контролировать силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток — Т-хелперов и Т-киллеров) [42], при этом в кишечнике было обнаружено несколько подклассов DC с регуляторными функциями, способствующими формированию оральной толерантности: обычные CD11c⁺CD11b⁺ миелоидные дендритные клетки и CD11c⁺B220⁺ плазмоцитоидные дендритные клетки [45, 46]. Значительная доля DC находится в *lamina propria* слизистой оболочки кишечника и мезентериальных лимфоузлах и экспрессирует интегриновый антиген CD103 [47, 48]. И у человека, и у мышей CD103⁺ DC вызывают дифференциацию Foxp3⁺-T-reg клеток за счет механизмов с участием клеточного ростового фактора β (TGF- β) и ретиноевой кислоты, поступающей с пищей [49–51], а также супрессоров активации эффекторных клеток после взаимодействия с наивными Т-клетками (Th0) [52]. Недавно были выделены подтипы дендритных клеток, которые экспрессируют CD103 и отвечают за доставку антигена к дренирующему лимфатическому узлу и индукцию Т-reg клеток [53], а также обеспечивают способность «самонаведения», позволяя недавно дифференцированным Т-reg возвращаться к *lamina propria*, где они взаимодействуют с макрофагами и синтезируют IL-10. Кроме того, DC, выставляя свои отростки в просвет кишечника, способны активно фагоцитировать бактерии [53–55].

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) слизистой оболочки кишечника осуществляют презентацию антигенов Th-0, следствием чего является развитие иммунного ответа, при этом Th-0 клетки могут дифференцироваться: в направлении Th-1 иммунного ответа с реализацией реакций по элиминации

антигена (синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ), активация фагоцитоза, миграция и активация эффекторных клеток, в том числе нейтрофилов, синтез IgM); в направлении Th2 иммунного ответа с синтезом противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IgG, IgE) и развитием атопии; в направлении Th17 иммунного ответа с синтезом провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-6, IL-12, IL-22, IL-23, TNF- α) и развитием гиперчувствительности, опосредованной комплементом [56–58]; в направлении активации Т-reg клеток, экспрессирующих на поверхности своей мембраны FOXP3 (транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа) [42], рецептор к IL-2 (CD25), CD62L и различные изоформы мембраносвязанной фосфатазы (CD45). При этом различают несколько типов FOXP3⁺-T-reg: естественные (T-reg1) и индуцибельные (iT-reg), последние образуются под влиянием различных факторов на периферии, например, в региональных лимфатических узлах [59].

В толстой кишке нижний плотный слой слизи препятствует контакту микробиоты с клетками организма, поэтому здесь нет зон индукции иммунного ответа, а иммунорегуляторное влияние КМ осуществляется посредством различных метаболитов, из которых наиболее хорошо изучены КЦЖК [60].

Хорошо известно, что основными толерогенными цитокинами слизистой оболочки кишечника являются TGF- β и IL-10 [27, 61]. При этом TGF- β — доминирующий толерогенный цитокин, синтезируется еще и эпителиальными, дендритными, тучными клетками, макрофагами после представления антигена АПК и имеет важнейшее значение для формирования оральной толерантности, индукция которой запускается через активность Т-reg клеток, подавление пролиферации Т-лимфоцитов и макрофагов [13, 62] и в основном проходит в области *lamina propria*. TGF- β является плейотропным цитокином, который также принимает участие в регуляции эпителиального гомеостаза и синтезе В-клетками IgM и IgA, стабилизирует проницаемость кишечника, регулирует поступление в организм микробных и пищевых антигенов/аллергенов, так как доза и кратность поступления антигена *per os* имеет большое значение для механизма развития оральной толерантности [63]. Однако повышение продукции TGF- β не всегда является обязательным условием для развития толерантности, которая вырабатывается в результате комплексной иммунорегуляторной стратегии, используемой кишечником и ассоциированными с ним лимфоидными тканями [64] и является необходимым механизмом, поддерживающим состояние ареактивности

на аутоантигены и антигены пищи, тогда как продолжают реализовываться иммунные реакции против патогенов.

Супрессия иммунного ответа T-reg клетками в слизистой оболочке кишечника может быть прямой (при непосредственном контакте между клетками через перфорины, образующие канал, следствием чего является апоптоз клеток и их элиминация) [65, 66] и дистантной, осуществляемой через синтезируемые FOXP3+ T-reg растворимые цитокины — TGF- β , IL-10, IFN- γ , IL-35, которые связываются со своими рецепторами на поверхности T-эффекторных клеток и ингибируют их активацию, тем самым супрессируя иммунный ответ, а также путем экспрессии на поверхности T-reg рецептора CTLA-4, который регуляторные клетки используют для взаимодействия с рецептором CD86 на дендритных клетках, следствием чего является ингибирование функции активации дендритными клетками T-клеток [59]. Важным механизмом супрессии также служит захват FOXP3+ T-reg IL-2 (основной аутокринный стимулирующий фактор, поддерживающий дифференцировку и клональную экспансию T-клеток) при помощи CD25 (рецептора к IL-2) и секвестрация рецептора у эффекторных T-клеток, что препятствует их активации после связывания комплекса МНС с антигеном [59].

У новорожденного присутствуют T-клетки с экспрессией гена FOXP3, кодирующего фактор транскрипции, который контролирует рост и развитие T-reg [67, 68], которые располагаются внутри пейеровых бляшек и обладают способностью под влиянием бактерий-комменсалов синтезировать TGF- β и в меньшей степени — IL-10, т. е. цитокины и ростовые факторы противовоспалительной направленности действия. Считается, что T-reg клетки через продукцию TGF- β осуществляют не столько супрессорную, сколько иммуnoreгуляторную функцию, направляя иммунный ответ в сторону активации Th-17.

Основным критерием развития состояния толерантности к пищевым антигенам и облигатной кишечной микрофлоре, обеспечиваемым T-reg лимфоцитами, является супрессия Th1 и продукции IFN- γ ; Th2 и Th17 иммунного ответа с участием IL-10 при активной продукции IgA местно или системно, а также подавление синтеза IgG, IgE под действием TGF- β , который способствует переключению синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgA, а также индуцирует синтез CD103+DC [69]; стимуляция Th3 с продукцией TGF- β при условии поступления низких концентраций антигена [70]; синтез Toll-ингибирующего белка (Tollip) и связанного с ним снижения экспрессии TLR-2 [26].

Подтверждением этого могут быть данные, показывающие, что грудное молоко содержит IL-10 и

TGF- β , при этом чем выше уровень TGF- β в молозиве матерей, тем реже у детей впоследствии развиваются атопические заболевания [13, 62]. Защитный эффект грудного молока в отношении развития аллергии был продемонстрирован при обследовании более 4 тыс. детей, когда исследователями было показано, что продолжительное грудное вскармливание снижало риск развития не только пищевой, но и респираторной аллергии [71].

В экспериментальных работах толерантность, вызванная использованием частично гидролизных сывороточных смесей, приводила к индукции T-reg или Th-1 клеток, к снижению относительного числа Th-2 клеток и была связана с увеличением процентной доли Foxp3+ T-reg и CD103+ DC в мезентериальных лимфатических узлах (МЛУ), тем самым изменяя аллергический фенотип [72]. У детей с пищевой аллергией в МЛУ после контакта АПК и наивной Th-клетки происходит индукция Th-2 клеток с последующей активацией В-лимфоцита, трансформацией их в плазматические клетки и синтезом не блокирующих антител класса IgG, а большого количества антител класса IgE, а также свободных легких цепей иммуноглобулинов (Immunoglobulin light chains — IgLC). В экспериментальной модели на мышах в случае сформированной толерантности было установлено повышение уровня IgLC наряду с увеличением уровня IgG-антител, что позволяет рассматривать образование IgLC не только как один из механизмов, вызывающих не-IgE-зависимую дегрануляцию тучных клеток и базофилов крови, но и как один из важнейших механизмов формирования толерантности при аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) [69].

Роль КМ в формировании толерантности.

КМ играет ключевую роль в развитии оральной толерантности, так как, во-первых, взаимодействует с PRR АПК, что обеспечивает баланс про- и противовоспалительных цитокинов на слизистой оболочке кишечника; через продукты своей жизнедеятельности КМ может оказывать прямое воздействие на T-reg клетки, изменяя их активность и, тем самым, активируя либо аллергическое воспаление, либо формирование толерантности в зависимости от того, синтез каких цитокинов был активирован [73]. Во-вторых, некоторые виды кишечных бактерий способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [74] и дендритными клетками [75]. Так, *Bifidobacterium*, характерные для КМ детей раннего возраста, стимулируют синтез макрофагами IL-10, тогда как *Bifidobacterium*, доминирующие в более старшем возрасте (*B. adolescentis*), не влияют на его синтез [76]. Вероятно, это обусловлено тем, что одной из важнейших функций нормальной микрофлоры детей раннего возраста является формирование

механизмов иммунологической толерантности. В эксперименте установлено, что *B. breve* проявляет адьювантную активность и повышает продукцию антигенспецифических IgA [68, 77, 78], *B. infantis* оказывает ингибирующее действие на продукцию спленоцитами мыши IL-17 — одного из основных провоспалительных цитокинов. Кроме того, существуют попытки идентифицировать определенные флотипы бактерий, которые могут иметь непосредственное отношение к развитию пищевой аллергии. Fieten K.B. и соавт. [79] выделили шесть видов бактерий из фекального микробиома (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila*, AUC 0,83, чувствительность 0,77, специфичность 0,80), которые в разном сочетании выявляют у детей с пищевой аллергией и без нее.

Наряду с бифидобактериями у детей раннего возраста в кишечнике присутствуют лактобактерии — аэротолерантные грамположительные неспорообразующие палочки. В раннем возрасте встречаются преимущественно лактобактерии — *L. gasseri*, *L. salivarius*, в старшем возрасте появляются *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri* и другие, при этом *L. casei shirota* способны активировать клеточный иммунитет и подавлять продукцию IgE, *L. casei* в наибольшей, а *L. reuteri* — в наименьшей степени способны к стимуляции провоспалительного цитокина IL-12 [80]. Инкубация клеток кишечного эпителия с лакто- и бифидобактериями, характерными для раннего детского возраста, снижает продукцию провоспалительного IL-8, индуцированного *S. typhimurium* [24]. В-третьих, кишечный эпителий создает барьер между содержимым просвета кишечника и клетками иммунной системы, регулируя прохождение антигенов в *lamina propria* через белки плотных сочленений, но в то же время клетки кишечного эпителия являются и первым местом взаимодействия антигенов и КМ: *Clostridia* может снижать риск развития аллергии за счет снижения проницаемости и усиления барьерной функции кишечника путем увеличения экспрессии IL-22 (барьерного цитокина), который ингибирует продукцию IL-4 и увеличивает экспрессию IFN- γ [75, 81]. Колонизация *Clostridia* способствовала также увеличению секреции IgA и T-reg клеток не только в толстой кишке, но и в брыжеечных лимфатических узлах, где иницируются антигенспецифические ответы на презентруемые антигены [82]. При этом снижение количества *Bifidobacterium* и увеличение *Clostridia* и *Bacteriodes* могут предшествовать появлению клинических симптомов аллергии [76] и сопровождаться дисбалансом содержания Т-лимфоцитов: снижение активности Th-1 клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины (IFN- γ , TNF- β и IL-2 и др.) и преобладание Th-2, син-

тезирующих цитокины с противовоспалительной активностью (IL-4, -6, -9, IL-10 и IL-13 и др.), которые усиливают образование антител, особенно IgE, а также активируют хемотаксис эозинофилов и, как следствие, способствуют развитию аллергического воспаления [83]. При этом изменения качественного и количественного состава КМ (уменьшение микробного разнообразия или увеличение отдельных флор микроорганизмов), например, снижение *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia*, ассоциировалось с развитием атопического дерматита, бронхиальной астмы в старшем возрасте [84–87], а снижение только представителей *Bifidobacterium* — с избыточной массой тела и развитием ожирения у детей в дошкольном возрасте [88]. По мнению ряда авторов, микробиологическая дезадаптация новорожденного, которая чаще всего является следствием воздействия пренатальных факторов, ассоциируется с увеличением риска развития таких заболеваний, как астма, ожирение, сахарный диабет 1-го типа и др. [89]. Последние исследования предполагают возможность предотвращения развития сахарного диабета 1-го типа путем регулирования КМ, так как в экспериментальных исследованиях на крысах показано снижение частоты формирования диабета при использовании адьюванта Фрейнда и штаммов *Lactobacillus* [90]. Нарушения кишечного микробиоценоза также способны индуцировать воспалительный процесс низкой степени интенсивности в слизистой оболочке толстой кишки, сопровождающийся как местным, так и системным повышением продукции основных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6), что лежит в основе формирования метаболических нарушений [87].

При этом в ряде исследований показано, что дисбаланс КМ, сопровождающийся низкими внутрипросветными уровнями бутирата, сниженной регуляцией экспрессии протеина плотных эпителиальных сочленений, может способствовать увеличению проницаемости и дисфункции эпителиального барьера, следствием чего является возрастание бактериальной транслокации через *lamina propria*, секреции провоспалительных цитокинов и активации врожденных и Т-клеточно-опосредованных иммунных реакций [43], что приводит к нарушению механизмов толерантности и развитию воспаления кишечника, так как прямой контакт комменсалов с TLR в норме ограничен для исключения возможности развития воспалительной реакции: экспрессия TLR2 и TLR4 подавлена, TLR5 находится на базолатеральной стороне клеток и не экспрессируется в просвет кишки, а TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 локализуются во внутриклеточных эндосомальных структурах [91, 92].

Сегодня уже установлено, что первоначальное заселение ЖКТ новорожденного преимущественно

аэробной микробиотой с доминированием в основном протеобактерий сопровождается развитием воспалительной реакции со стороны GALT-системы кишечника, что проявляется изменением частоты и характера стула у младенца, а также повышением уровня фекального кальпротектина, очень важно для становления толерантности, так как последующий этап становления КМ сопровождается доминированием младенческих штаммов бифидобактерий, которые не способны вызывать воспалительный ответ путем активации ядерного фактора NF-κB, но усиливают продукцию IL-10, следствием чего является дифференцировка Th0 преимущественно в сторону активации T-reg клеток с подавлением Th1, Th2 и Th17 [93], что может указывать на переключение направленности иммунного ответа в сторону формирования иммунологической толерантности. При этом своевременное переключение на толерогенный тип иммунного ответа иммунной системы кишечника младенца снижает риск развития в дальнейшем не только аллергических, но аутоиммунных заболеваний. Отмечено, что вялое, медленное становление анаэробного микробиома, снижение общей колонизации пищеварительного тракта, низкий уровень или дисбаланс в составе комменсальной микробиоты, недостаточная колонизация анаэробами (*Bifidobacterii*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* и др.), а также пролиферативный рост определенных видов патогенной и условно-патогенной микробиоты (*Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphyl. aureus* и др.), особенно в первые месяцы жизни, нарушают формирование сбалансированного системного и (или) местного иммунного ответа, повышают восприимчивость к пищевой и аэроаллергической сенсibilизации, а также вирусной инфекции нижних дыхательных путей и может стать основой для возникновения в будущем бронхиальной астмы, ожирения, болезни Крона, целиакии и др. [94–96]: у детей, страдающих пищевой аллергией, в возрасте двух лет обнаружен более высокий уровень *Staphylococcus aureus* и более низкий уровень *Bacteroides* и *Bifidobacteriae* [46], в то время как у здоровых детей количество *Bacteroidetes* было в 3 раза выше по отношению к детям с атопией [97]. Рост пищевой аллергии, который отмечается в последние годы во многих странах мира, связывают как с нарушением нормального процесса становления КМ в раннем постнатальном периоде, так и с утратой или недостаточностью иммунологической толерантности [77].

Симптомы пищевой аллергии генерируются дегрануляцией тучных клеток и базофилов через сшивку аллергена IgE, связанного с поверхностью клетки через высокоаффинный рецептор IgE FcεRI. Генерация IgE находится под контролем Th2-лимфоцитов, которые продуцируют IL-4 —

цитокин, необходимый для переключения класса В-клеток на изотип IgE. При этом T-reg клетки могут подавлять выработку Th2 иммунного ответа и продукцию IgE, а воздействие микробиоты на любой из этих путей может способствовать изменению чувствительности к пищевым аллергенам. Возможно, данный процесс происходит через активацию T-reg клеток и перенаправление воспалительных реакций на Th1-ответ [98, 99].

При уменьшении количества активной КМ уровни IgE повышаются, как и циркулирующие базофильные лейкоциты [98], а экспрессия C3aR, C5aR (CD88) на клетках миелоидного ряда является важным патогенетическим звеном при генерализованном воспалении. При этом отсутствие CD88 в клетках при низкой микробной контаминации (отсутствие необходимой микробной стимуляции) всегда ведет к повышенной продукции IgE, что свидетельствует об ингибирующем влиянии микробиоты на аллерген-специфические клетки [71].

Таким образом, КМ не только участвует, но и управляет практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме. Следовательно, микробное программирование иммунной системы, когда определенные виды бактерий совместно с их продуктами воздействуют на иммунитет, начинается внутриутробно и продолжается после рождения [100]. Процесс формирования оральной толерантности очень сложен как по времени формирования, так и по количеству участников. Но основная роль отводится иммунной системе слизистой оболочки кишечника и микробиоте, совместная активность которых и определяет толерогенную направленность иммунного ответа. Присутствие в составе КМ, особенно у детей раннего возраста, бифидобактерий, бактериоидов, очень важно для созревания, в первую очередь, дендритных клеток, обеспечивающих индукцию активности T-reg клеток с последующей продукцией соответствующих цитокинов (TGF-β, IL-10), то есть толерогенную направленность адаптивного иммунитета. Этот механизм подавляет воспалительный ответ к собственным кишечным микробным антигенам, расширяя впоследствии формирование иммунологической толерантности к пищевым и аутоантигенам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. Второе издание, переработанное и дополненное. М.; 2020.
2. Boulangé C.L., Neves A.L., Chilloux J. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*. 2016; 8(42): 1–12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2.

3. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1489–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
4. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии: формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. Часть 2. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(1): 34–41. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-34-41.
5. Lynch S.V. Gut Microbiota and Allergic Disease. *Ann Am Thorac*. 2016; 13: 51–4. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-451MG.
6. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. *Res Microbiol*. 2008; 159(3): 187–93. DOI: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
7. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1729–37. DOI: 10.1053/j.gastro.201102.012.
8. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016; 167(6): 1469–80. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
9. Ekiel A., Aptekorz M., Kazek B. et al. Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosw Mikrobiol*. 2010; 62(3): 237–43.
10. O'Toole's P. W. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Rev Microbiol*. 2012; 10: 591–2. DOI: 10.1038/nrmicro2859.
11. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? *Pediatric pharmacology*. 2015; 12(1): 38–45 DOI: 10.15690/pf.v12i1.1245.
12. Маталыгина О. А. Кишечный микробиом младенцев. Профилактика нарушений. *Children's medicine of the North-West*. 2022; 10(1): 22–38.
13. Pabst O. Trafficking of regulatory T cells in the intestinal immune system. *Int. Immunol.*, 2013; 25(3): 139–43. DOI: 10.1093/intimm/dxs113.
14. Frantz A.L., Rogier E.W., Weber C.R. et al. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with down-regulation of oligomeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunology*. 2012; 5(5): 501–12. DOI: 10.1038/mi.2012.23.
15. Burger-Van Paassen N., Vincent A., Puiman P.J. et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem. J*. 2009; 420: 211–9. DOI: 10.1042/BJ20082222.
16. Steenwinckel V., Louahed J., Lemaire M.M. et al. IL-9 promotes IL-13-dependent Paneth cell hyperplasia and up-regulation of innate immunity mediators in intestinal mucosa. *J. Immunol.*, 2009; 182: 4737–43. DOI: 10.4049/jimmunol.0801941.
17. Zhao P., Xiao X., Ghobrial R.M., Li X.C. IL-9 and Th9 cells: progress and challenges. *Intern. Immunol*. 2013; 25(10): 547–51. DOI: 10.1093/intimm/dxt039.
18. Weaver C.T., Hatton R.D. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-) evolutionary perspective. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9: 883–9. DOI: 10.1038/nri2660.
19. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Pasilier D.L. Nature. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
20. Claesson M.J., Jeffery I. B., Conde S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488(7410): 178–84. DOI: 10.1038/nature11319.
21. Cammarota G., Ianiro G., Cianci R. et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. *Pharmacol Ther*. 2015; 149: 191–212. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006.
22. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played the critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010; 330: 1769–73.
23. Feng T., Elson C. O. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011; 4: 15–21. DOI: 10.1038/mi.2010.60.
24. O'Hara A.M., Regan P.O., Fanning A. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology*. 2006; 118: 202–15. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2006.02358.x.
25. Clavel T., Lagkouvardos I., Gomes-Neto J.C., Ramer-Tait A.E. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol. Rev*. 2017; 279(1): 8–22. DOI: 10.1111/imr.12578.
26. Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; (10): 92–100. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
27. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunol*. 2013; 14(7): 660–7. DOI: 10.1038/ni.2611.
28. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Grigoryan L.A., Gordeets A.V. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal*. 2019; 4: 5–9. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9.
29. Tian S., Guo R., Wei S. et al. Curcumin protects against the intestinal ischemia-reperfusion injury: involvement of the tight junction protein ZO-1 and TNF-alpha related mechanism. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016; 20: 147–52. DOI: 10.4196/kjpp.2016.20.2.147.

30. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011; 91(1): 151–75. DOI: 10.1152/physrev.00003.2008.
31. Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(39): 16799–804. DOI: 10.1073/pnas.0906773106.
32. Krug S.M., Schulzke J.D., Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 36: 166–76. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.002.
33. Lee S.H. Intestinal permeability regulation by tight junction: Implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015; 13(1): 11–8. DOI: 10.5217/ir.2015.13.1.11.
34. Matthew Ip Jeff Chang, Rupert W. Leong, Valerie C. Wasinger et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology.* 2017; 153: 723–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.056.
35. Lisa S. Poritz, Leonard R. Harris 3rd, Ashley A. Kelly, Walter A. Koltun. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 2802–9. DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9.
36. Douglas M. Wisner, Leonard R. Harris 3rd, Cecelia L. Green, Lisa S. Poritz. Opposing regulation of the tight junction protein claudin-2 by interferon-gamma and interleukin-4. *J Surg Res.* 2008; 144(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jss.2007.03.059.
37. Karen E. Thomas, Anna Sapone, Alessio Fasano, Stefanie N. Vogel. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in celiac disease. *J Immunol.* 2006; 176:2512–21. DOI: 10.4049/jimmunol.
38. Sandro Drago, Ramzi E. Asmar, Mariarosaria Di Pierro et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 408–19. DOI: 10.1080/00365520500235334.
39. Elizabeth E. Forbes, Katherine Groschwitz, J Pablo Abonia et al. IL-9-nd mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med.* 2008; 205(4): 897–913. DOI: 10.1084/jem.20071046.
40. Ventura M.T., Polimeno L., Amoruso A. et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 732–6. DOI: 10.1016/j.dld.2006.06.012.
41. Vincenza Di Leo, Ping-Chang Yang, M Cecilia Berin, Mary H Perdue. Factors regulating the effect of IL-4 on intestinal epithelial barrier function. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 129(3): 219–27. DOI: 10.1159/000066778.
42. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? 48. *Nat. Immunol.*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 11–13. DOI: 10.1038/ni0107-11.
43. Donatella Comito, Antonio Cascio, Claudio Romano Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 40:32 DOI: 10.1186/1824-7288-40-32.
44. Salzman N.H. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2011;14(1): 99–105. DOI: 10.1016/j.mib.2010.09.018.
45. Anne Goubier, Bertrand Dubois, Hanane Gheit et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity.* 2008; 29: 464–75. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.06.017.
46. So-Youn Min, Kyung-Su Park, Mi-La Cho et al. Antigen-induced, tolerogenic CD11c⁺, CD11b⁺ dendritic cells are abundant in Peyer's patches during the induction of oral tolerance to type II collagen and suppress experimental collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 887–98. DOI: 10.1002/art.21647.
47. Bengt Johansson-Lindbom, Marcus Svensson, Oliver Pabst et al. Functional specialization of gut CD103⁺ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J Exp Med.* 2005; 202: 1063–73. DOI: 10.1084/jem.20051100.
48. Elin Jaensson, Heli Uronen-Hansson, Oliver Pabst et al. Small intestinal CD103⁺ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med.* 2008; 205: 2139–49. DOI: 10.1084/jem.20080414.
49. Micah J. Benson, Karina Pino-Lagos, Mario Roseblatt, Randolph J. Noelle. All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation. *J Exp Med.* 2007; 204: 1765–74. DOI: 10.1084/jem.20070719.
50. Janine L. Coombes, Karima R. Siddiqui, Carolina V. Arancibia-Cárcamo et al. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med.* 2007; 204: 1757–64. DOI: 10.1084/jem.20070590.
51. Cheng-Ming Sun, Jason A. Hall, Rebecca B. Blank, Nicolas Bouladoux et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med.* 2007; 204: 1775–85. DOI: 10.1084/jem.20070602.
52. Allan Mcl Mowat. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 331–41. DOI: 10.1038/nri1057.
53. Gianluca Matteoli, Elisa Mazzini, Iliyan D. Iliev, Erika Mileti et al. CD103⁺ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T

- regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut*. 2010; 59: 595–604. DOI: 10.1136/gut.2009.185108.
54. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. 6; 107(27): 12204–9. DOI: 10.1073/pnas.0909122107.
 55. Tordesillas L., Berin M.C. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 55(2): 107–17. DOI: 10.1007/s12016-018-8680-5.
 56. Rios D., Wood M.B., Li J. et al. Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol*. 2016; 9(4): 907–16. DOI: 10.1038/mi.2015.121.
 57. Tilg H., Moschen A.R. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*. 2015; 148(6): 1107–19. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.036.
 58. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P. R. et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages (англ.). *Nat. Immunol*. 2005; 6(11): 1123–32. DOI: 10.1038/ni1254. PMID 16200070.
 59. Tang Q., Bluestone J.A. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol*. 2008; 9(3): 239–44. DOI: 10.1038/ni1572.
 60. Macia L., Thorburn A.N., Binge L.C. et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol. Rev.*, 2012; 245(1): 164–76. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01080.x.
 61. Hill D.A., Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu. Rev. Immunol*. 2010; 28: 623–67. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330.
 62. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol*. 2009; 2(3): 187–96. DOI: 10.1038/mi.2009.8.
 63. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9: 799–809. DOI: 10.1038/nri2653.
 64. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. и др. Кесарево сечение как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13(4): 65–71. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-65-71.
 65. Josefowicz S.Z., Lu L-F., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: mechanism of differentiation and function. *Annu. Rev. Immunol*. 2012; 30: 531–64. DOI: 1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
 66. Макаров А.И., Буянова С.Н., Иванова О.Г, Линник А.П. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12(5): 10–6.
 67. Schmidt-Weber C. B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy*. 2002; 57: 762–8. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.02158.x.
 68. Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11(5): 86. DOI: 10.15690/vsp.v11i5.433.
 69. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E. et al. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*. 2009; 58(11): 1481–9. DOI: 10.1136/gut.2008.175166.
 70. Susan V/ Lynch, Homer A/ Boushey. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16(2): 165–71 DOI: 10.1097/ACI.0000000000000255.
 71. Kull I., Wickman M., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002; 87(6): 478–81. DOI: 10.1136/adc.87.6.478.
 72. Mirna Chehade, Lloyd Mayer. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 3–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.008.
 73. Salzman N.H. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr. Opin. Microbiol*. 2011; 14(1): 99–105. DOI: 10.1016/j.mib.2010.09.018.
 74. Pena J.A., Versalovic J. Lactobacillus rhamnosus GG decreases TNF-alpha production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by contact-independent mechanism. *Cell. Microbiol*. 2003; 5: 277–85. DOI: 10.1046/j.1462-5822.2003.t01-1-00275.x.
 75. Tait Wojno E.D., Artis D. Innate lymphoid cells: Balancing immunity, inflammation, and tissue repair in the intestine. *Cell Host Microbe*. 2012; 12(4): 445–57. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.003.
 76. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. Под ред. Т.В. Косенковой, В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. DOI: 10.33029/9704-6362-8-ALL-2022-1-480.
 77. Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Особенности микробной колонизации кишечника новорожденных и недоношенных детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006; 1: 10–4.
 78. Шкопоров А.Н., Кафарская Л.И., Афанасьев С.С. и др. Молекулярно-генетический анализ видового и штаммового разнообразия бифидобактерий у детей раннего возраста. *Вестник РАМН*. 2006; 1: 45–50.
 79. Fieten K.B., Totté JEE., Levin E. et al. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 175(1-2): 77–84. DOI: 10.1159/000484897.

80. Hesse C., Hansen L.A., Wold A.E. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin Exp Immunol.* 1999; 116(2): 276–82. DOI: 0.1046/j.1365-2249.1999.00885.x.
81. Stefka A.T., Feehley T., Tripathi P. et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(36): 13145–50. DOI: 10.1073/pnas.1412008111.
82. Atarashi K., Tanoue T., Shima T. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011; 331(6015): 337–41. DOI: 10.1126/science.1198469.
83. Penders J., Thijs C., P.A. van der Brandt et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007; 56(5): 661–7.
84. Julian R. Marchesi, David H. Adams, Francesca Fava et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65(2): 330–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
85. Juan Miguel Rodríguez, Kiera Murphy, Catherine Stanton et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050 DOI: 10.3402/mehd.v26.26050.
86. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017; 88: 95–105. DOI: 10.1159/000455217.
87. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016; 22(10): 1187–91. DOI: 10.1038/nm.4176.
88. Kalliomaki M., Collado M., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(3): 534–8. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534.
89. Mårild K., Stephansson O., Montgomery S. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology.* 2012; 142(1): 39–45.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.047.
90. Lau K., Benitez P., Ardisson A. et al. Inhibition of type 1 diabetes correlated to a *Lactobacillus johnsonii* N6.2-mediated Th17 bias. *J Immunol.* 2011; 186(6): 3538–46. DOI: 10.4049/jimmunol.1001864 indexed in Pubmed: 21317395.
91. Кузьмина Д.А., Шабашова Н.В., Новикова В.П. и др. Микробиоценоз и врожденный иммунитет слизистой оболочки ротовой полости при декомпенсированной форме кариеса до и после лечения иммуномодулятором "Гепон". *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2009; 8, 4(31): 16–20.
92. Lora V. Hooper, Dan R. Littman, Andrew J. Macpherson. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012; 336: 1268–73. DOI: 10.1126/science.1223490.
93. Christian-U Riedel, Francis Foata, David Philippe, Oskar Adolfsson et al. Anti-inflammatory Effects of Bifidobacteria by Inhibition of LPS-Induced NF- κ B Activation. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3729–35. DOI: 10.3748/wjg.v12.i23.3729.
94. Amy D. Proal, Paul J. Albert, Trevor Marshall. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmunity Reviews.* 2009; 8(8): 677–81 DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016.
95. Christina E. West, Harald Renz, Maria C Jenmalm et al. in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases. Associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 3–13; quiz 14. DOI:10.1016/j.jaci.2014.11.012.
96. Marina Sanchez, Shirin Panahi, Angelo Tremblay. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 12(1): 162–75. DOI: 10.3390/ijerph120100162.
97. Bjorksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Sweden 2-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29(3): 342–6. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x.
98. Faria A.M.C., Weiner H.W. Oral tolerance. *Immunol. Rev.,* 2005; 206: 232–59.
99. Iliev I.D., Mileti E., Matteoli G., Chieppa. Rescigno M. Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell 29. differentiation M. through dendritic cell conditioning. *Mucosal Immunol.,* 2009; 2: 340–50. DOI: 10.1038/mi.2009.13.
100. Romano-Keeler J., Weitkamp J.H. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res.* Greenblum S., Turnbaugh P.J., Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109(2): 594–9. DOI: 10.1073/pnas.1116053109.2015; 77(1–2):189–195. DOI: 10.1038/pr.2014.163.

REFERENCES

- Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. Kischechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Pod redaktsiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina. Vtoroye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Moskva; 2020. (in Russian)
- Boulangé C.L., Neves A.L., Chilloux J. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine.* 2016; 8(42): 1–12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2.
- Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: urrent status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014; 146(6): 1489–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.

4. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii: formirovaniye kishechnogo mikrobioma i znacheniyе faktora pitaniya v pervyye mesyatsy zhizni. [Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology: the formation of the intestinal microbiome and the importance of nutrition in the first months of life]. *Chast' 2. Voprosy detskoy diyetologii.* 2018; 16(1): 34–41. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-34-41 (in Russian)
5. Lynch S.V. Gut Microbiota and Allergic Disease. *Ann Am Thorac.* 2016; 13: 51–4. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-451MG.
6. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. *Res Microbiol.* 2008; 159(3): 187–93. DOI: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
7. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011; 140(6): 1729–37. DOI: 10.1053/j.gastro.201102.012.
8. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016; 167(6): 1469–80. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
9. Ekiel A., Aptekorz M., Kazek B. et al. Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosw Mikrobiol.* 2010; 62(3): 237–43.
10. O'Toole's P. W. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Rev Microbiol.* 2012; 10: 591–2. DOI: 10.1038/nrmicro2859.
11. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Kishechnaya mikrobiota i ispol'zovaniye probiotikov v praktike pediatria. [Gut microbiota and the use of probiotics in pediatric practice]. *Chto novogo? Pediatric pharmacology.* 2015; 12(1): 38–45 DOI: 10.15690/pf.v12i1.1245 (in Russian)
12. Matalygina O. A. Kishechnyy mikrobiom mladentsev. [Intestinal microbiome of infants]. *Profilaktika narusheniy. Children's medicine of the North-West.* 2022; 10(1): 22–38. (in Russian)
13. Pabst O. Trafficking of regulatory T cells in the intestinal immune system. *Int. Immunol.,* 2013; 25(3): 139–43. DOI: 10.1093/intimm/dxs113.
14. Frantz A.L., Rogier E.W., Weber C.R. et al. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with down-regulation of oligomeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunology.* 2012; 5(5): 501–12. DOI: 10.1038/mi.2012.23.
15. Burger-Van Paassen N., Vincent A., Puiman P.J. et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem. J.* 2009; 420: 211–9. DOI: 10.1042/BJ20082222.
16. Steenwinckel V., Louahed J., Lemaire M.M. et al. IL-9 promotes IL-13-dependent Paneth cell hyperplasia and up-regulation of innate immunity mediators in intestinal mucosa. *J. Immunol.,* 2009; 182: 4737–43. DOI: 10.4049/jimmunol.0801941.
17. Zhao P., Xiao X., Ghobrial R.M., Li X.C. IL-9 and Th9 cells: progress and challenges. *Intern. Immunol.* 2013; 25(10): 547–51. DOI: 10.1093/intimm/dxt039.
18. Weaver C.T., Hatton R.D. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-) evolutionary perspective. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 883–9. DOI: 10.1038/nri2660.
19. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Pasilier D.L. Nature. *Nature.* 2011; 473(7346): 174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
20. Claesson M.J., Jeffery I. B., Conde S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012; 488(7410): 178–84. DOI: 10.1038/nature11319.
21. Cammarota G., Ianiro G., Cianci R. et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. *Pharmacol Ther.* 2015; 149: 191–212. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006.
22. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played the critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science.* 2010; 330: 1769–73.
23. Feng T., Elson C. O. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol.* 2011; 4: 15–21. DOI: 10.1038/mi.2010.60.
24. O'Hara A.M., Regan P.O., Fanning A. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology.* 2006; 118: 202–15. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2006.02358.x.
25. Clavel T., Lagkouvardos I., Gomes-Neto J.C., Ramer-Tait A.E. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol. Rev.* 2017; 279(1): 8–22. DOI: 10.1111/imr.12578.
26. Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. *Probiotics capabilities. Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020; (10): 92–100. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
27. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunol.* 2013; 14(7): 660–7. DOI: 10.1038/ni.2611.
28. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Grigoryan L.A., Gordeets A.V. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal.* 2019; 4: 5–9. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9.
29. Tian S., Guo R., Wei S. et al. Curcumin protects against the intestinal ischemia-reperfusion injury: involvement of the tight junction protein ZO-1 and TNF-al

- pha related mechanism. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2016; 20: 147–52. DOI: 10.4196/kjpp.2016.20.2.147
30. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011; 91(1): 151–75. DOI: 10.1152/physrev.00003.2008.
 31. Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(39): 16799–804. DOI: 10.1073/pnas.0906773106.
 32. Krug S.M., Schulzke J.D., Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 36: 166–76. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.002.
 33. Lee S.H. Intestinal permeability regulation by tight junction: Implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015; 13(1): 11–8. DOI: 10.5217/ir.2015.13.1.11.
 34. Matthew Ip Jeff Chang, Rupert W. Leong, Valerie C. Wasinger et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology.* 2017; 153: 723–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.056.
 35. Lisa S. Poritz, Leonard R. Harris 3rd, Ashley A. Kelly, Walter A. Koltun. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 2802–9. DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9.
 36. Douglas M. Wisner, Leonard R. Harris 3rd, Cecelia L. Green, Lisa S. Poritz. Opposing regulation of the tight junction protein claudin-2 by interferon-gamma and interleukin-4. *J Surg Res.* 2008; 144(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jss.2007.03.059.
 37. Karen E. Thomas, Anna Sapone, Alessio Fasano, Stefanie N. Vogel. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in celiac disease. *J Immunol.* 2006; 176:2512–21. DOI: 10.4049/jimmunol.
 38. Sandro Drago, Ramzi E. Asmar, Mariarosaria Di Pierro et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 408–19. DOI: 10.1080/00365520500235334.
 39. Elizabeth E. Forbes, Katherine Groschwitz, J Pablo Abonia et al. IL-9-nd mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med.* 2008; 205(4): 897–913. DOI: 10.1084/jem.20071046.
 40. Ventura M.T., Polimeno L., Amoruso A. et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 732–6. DOI: 10.1016/j.dld.2006.06.012
 41. Vincenza Di Leo, Ping-Chang Yang, M Cecilia Berin, Mary H Perdue. Factors regulating the effect of IL-4 on intestinal epithelial barrier function. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 129(3): 219–27. DOI: 10.1159/000066778.
 42. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? 48. *Nat. Immunol.*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 11–13. DOI: 10.1038/ni0107-11.
 43. Donatella Comito, Antonio Cascio, Claudio Romano Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 40:32 DOI: 10.1186/1824-7288-40-32.
 44. Salzman N.H. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2011;14(1): 99–105. DOI: 10.1016/j.mib.2010.09.018.
 45. Anne Goubier, Bertrand Dubois, Hanane Gheit et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity.* 2008; 29: 464–75. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.06.017.
 46. So-Youn Min, Kyung-Su Park, Mi-La Cho et al. Antigen-induced, tolerogenic CD11c⁺, CD11b⁺ dendritic cells are abundant in Peyer's patches during the induction of oral tolerance to type II collagen and suppress experimental collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 887–98. DOI: 10.1002/art.21647.
 47. Bengt Johansson-Lindbom, Marcus Svensson, Oliver Pabst et al. Functional specialization of gut CD103⁺ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J Exp Med.* 2005; 202: 1063–73. DOI: 10.1084/jem.20051100.
 48. Elin Jaensson, Heli Uronen-Hansson, Oliver Pabst et al. Small intestinal CD103⁺ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med.* 2008; 205: 2139–49. DOI: 10.1084/jem.20080414.
 49. Micah J. Benson, Karina Pino-Lagos, Mario Roseblatt, Randolph J. Noelle. All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation. *J Exp Med.* 2007; 204: 1765–74. DOI: 10.1084/jem.20070719.
 50. Janine L. Coombes, Karima R. Siddiqui, Carolina V. Arancibia-Cárcamo et al. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med.* 2007; 204: 1757–64. DOI: 10.1084/jem.20070590.
 51. Cheng-Ming Sun, Jason A. Hall, Rebecca B. Blank, Nicolas Bouladoux et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med.* 2007; 204: 1775–85. DOI: 10.1084/jem.20070602.
 52. Allan Mcl Mowat. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 331–41. DOI: 10.1038/nri1057.
 53. Gianluca Matteoli, Elisa Mazzini, Iliyan D. Iliev, Erika Mileti et al. CD103⁺ dendritic cells express indo-

- leamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut*. 2010; 59: 595–604. DOI: 10.1136/gut.2009.185108.
54. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. 6; 107(27): 12204-9. DOI: 10.1073/pnas.0909122107.
 55. Tordesillas L., Berin M.C. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 55(2): 107–17. DOI: 10.1007/s12016-018-8680-5.
 56. Rios D., Wood M.B., Li J. et al. Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol*. 2016; 9(4): 907–16. DOI: 10.1038/mi.2015.121.
 57. Tilg H., Moschen A.R. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*. 2015; 148(6): 1107–19. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.036.
 58. Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R. et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages (англ.). *Nat. Immunol*. 2005; 6(11): 1123–32. DOI: 10.1038/ni1254. PMID 16200070.
 59. Tang Q., Bluestone J.A. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol*. 2008; 9(3): 239–44. DOI: 10.1038/ni1572.
 60. Macia L., Thorburn A.N., Binge L.C. et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol. Rev.*, 2012; 245(1): 164–76. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01080.x.
 61. Hill D.A., Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu. Rev. Immunol*. 2010; 28: 623–67. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330.
 62. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol*. 2009; 2(3): 187–96. DOI: 10.1038/mi.2009.8.
 63. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9: 799–809. DOI: 10.1038/nri2653.
 64. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. i dr. Kesarevo secheniye kak epigeneticheskiy faktor formirovaniya pishchevoy allergii u detey. [Cesarean section as an epigenetic factor in the formation of food allergies in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13(4): 65–71. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-65-71 (in Russian)
 65. Josefowicz S.Z., Lu L-F., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: mechanism of differentiation and function. *Annu. Rev. Immunol*. 2012; 30: 531–64. DOI: 1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
 66. Makarkov A.I., Buyanova S.N., Ivanova O.G., Linnik A.P. Osobennosti T-kletchnoy immunoregulyatsii pri nevnashivaniy beremennosti: evolyutsiya paradigmy. [Features of T-cell immunoregulation in miscarriage: paradigm evolution]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12(5): 10–6. (in Russian)
 67. Schmidt-Weber C. B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy*. 2002; 57: 762–8. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.02158.x.
 68. Khavkin A.I. Mikroflora i razvitiye immunnogo sistema. [Microflora and development of the immune system]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11(5): 86. DOI: 10.15690/vsp.v11i5.433 (in Russian)
 69. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E. et al. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*. 2009; 58(11): 1481-9. DOI: 10.1136/gut.2008.175166.
 70. Susan V. Lynch, Homer A. Boushey. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16(2): 165–71 DOI: 10.1097/ACI.0000000000000255.
 71. Kull I., Wickman M., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002; 87(6): 478–81. DOI:10.1136/adc.87.6.478.
 72. Mirna Chehade, Lloyd Mayer. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 3–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.008.
 73. Salzman N.H. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr Opin Microbiol*. 2011; 14(1): 99–105. DOI: 10.1016/j.mib.2010.09.018.
 74. Pena J.A., Versalovic J. Lactobacillus rhamnosus GG decreases TNF-alpha production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by contact-independent mechanism. *Cell Microbiol*. 2003; 5: 277–85. DOI: 10.1046/j.1462-5822.2003.t01-1-00275.x.
 75. Tait Wojno E.D., Artis D. Innate lymphoid cells: Balancing immunity, inflammation, and tissue repair in the intestine. *Cell Host Microbe*. 2012; 12(4): 445–57. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.003.
 76. Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskiye varianty, podkhody k lecheniyu, diyetoterapiya. [Problems of food allergy in children: mechanisms of development, features of the course, clinical variants, approaches to treatment, diet therapy]. Pod red. T.V. Kosenkovoy, V.P. Novikovoy, M.M. Gurovoy. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022. DOI: 10.33029/9704-6362-8-ALL-2022-1-480. (in Russian)
 77. Kafarskaya L.I., Volodin N.N., Yefimov B.A. i dr. Osobennosti mikrobnoy kolonizatsii kishchnika novorozhdennykh i nedonoshennykh detey v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii. [Peculiarities of microbial colonization of the intestines of newborns and premature children in intensive care and intensive care units]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2006; 1: 10–4. (in Russian)

78. Shkorporov A.N., Kafarskaya L.I., Afanas'yev S.S. i dr. Molekulyarno-geneticheskiy analiz vidovogo i shtammovogo raznoobraziya bifidobakteriy u detey rannego vozrasta. [Molecular genetic analysis of species and strain diversity of bifidobacteria in infants]. *Vestnik RAMN*. 2006; 1: 45–50. (in Russian)
79. Fieten K.B., Totté JEE., Levin E. et al. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 175(1-2): 77–84. DOI: 10.1159/000484897.
80. Hesse C., Hansen L.A., Wold A.E. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin Exp Immunol*. 1999; 116(2): 276–82. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00885.x.
81. Stefa A.T., Feehley T., Tripathi P. et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(36): 13145–50. DOI: 10.1073/pnas.1412008111.
82. Atarashi K., Tanoue T., Shima T. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 2011; 331(6015): 337–41. DOI: 10.1126/science.1198469.
83. Penders J., Thijs C., P.A. van der Brandt et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007; 56(5): 661–7.
84. Julian R. Marchesi, David H. Adams, Francesca Fava et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65(2): 330–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
85. Juan Miguel Rodríguez, Kiera Murphy, Catherine Stanton et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050 DOI: 10.3402/mehd.v26.26050.
86. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017; 88: 95–105. DOI: 10.1159/000455217.
87. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016; 22(10): 1187–91. DOI: 10.1038/nm.4176.
88. Kalliomaki M., Collado M., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(3): 534–8. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534.
89. Mårild K., Stephansson O., Montgomery S. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*. 2012; 142(1): 39–45.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.047.
90. Lau K., Benitez P., Ardisson A. et al. Inhibition of type 1 diabetes correlated to a Lactobacillus johnsonii N6.2-mediated Th17 bias. *J Immunol*. 2011; 186(6): 3538–46. DOI: 10.4049/jimmunol.1001864 indexed in Pubmed: 21317395.
91. Kuz'mina D.A., Shabashova N.V., Novikova V.P. i dr. Mikrobiotsenoz i vrozhdennyy immunitet slizistoy obolochki rotovoy polosti pri dekompensovannoy forme kariyesa do i posle lecheniya immunomodulyatorom «Gepon». [Microbiocenosis and innate immunity of the oral mucosa in decompensated caries before and after treatment with the Gepon immunomodulator]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2009; 8, 4(31): 16–20. (in Russian)
92. Lora V. Hooper, Dan R. Littman, Andrew J. Macpherson. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012; 336: 1268–73. DOI: 10.1126/science.1223490.
93. Christian-U Riedel, Francis Foata, David Philippe, Oskar Adolfsson et al. Antiinflammatory Effects of Bifidobacteria by Inhibition of LPS-Induced NF- κ B Activation. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3729–35. DOI: 10.3748/wjg.v12.i23.3729.
94. Amy D. Proal, Paul J. Albert, Trevor Marshall. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmunity Reviews*. 2009; 8(8): 677–81 DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016.
95. Christina E. West, Harald Renz, Maria C Jenmalm et al. in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases. Associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 3–13; quiz 14. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.012.
96. Marina Sanchez, Shirin Panahi, Angelo Tremblay. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 12(1): 162–75. DOI: 10.3390/ijerph120100162.
97. Bjorksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Sweden 2-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29(3): 342–6. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x.
98. Faria A.M.C., Weiner H.W. Oral tolerance. *Immunol. Rev.*, 2005; 206: 232–59.
99. Iliiev I.D., Mileti E., Matteoli G., Chieppa. Rescigno M. Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell 29. differentiation M. through dendritic cell conditioning. *Mucosal Immunol.*, 2009; 2: 340–50. DOI: 10.1038/mi.2009.13.
100. Romano-Keeler J., Weitkamp J.H. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. Greenblum S., Turnbaugh P.J., Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(2): 594–9. DOI: 10.1073/pnas.1116053109. 2015; 77(1–2): 189–95. DOI: 10.1038/pr.2014.163.