

ПИЩЕВАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ ЕЁ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

© Ольга Александровна Маталыгина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ольга Александровна Маталыгина — к.м.н., аллерголог, иммунолог.
E-mail: novikova-vp@mail.ru

Резюме: В статье представлены современные данные о механизмах формирования пищевой толерантности, её нарушениях и возможностях восстановления.

Ключевые слова: пищевая толерантность, пищевые антигены, пробиотики, пребиотики, гипоаллергенные формулы.

FOOD TOLERANCE AND PROBLEMS OF ITS RECOVERY IN CASE OF INTOLERANCE TO COW MILK PROTEINS

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Olga A. Matalygina — Ph. D., allergist, immunologist. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Summary: The article presents modern data on the mechanisms of formation of food tolerance, its violations and the possibilities of recovery.

Key words: food tolerance, food antigens, probiotics, prebiotics, hypoallergenic formulas.

Многолетнее изучение формирования ранних форм аллергопатологии у детей позволяет выделить три главных его условия: генетическое предрасположение (полигенный тип наследования), «проаллергическую» настроенность иммунной системы ребенка в раннем постнатальном периоде (преобладание активности Th-2-клеток и поддержка продукции IgE, недостаточный уровень зрелости иммунных B1, T и иммунорегуляторных T_H-1, T_H3 клеток, отсутствие собственного синтеза IgA, IgM, IgG иммунной системой кишечника) и, наконец, высокую проницаемость кишечника в сочетании с неадекватной антигенной нагрузкой. Два последних состояния — главные физиологические мишени, на которые мы можем воздействовать с целью предупреждения «избыточного» иммунного ответа к пищевым аллергенам, выражающегося в появлении симптомов пищевой аллергии (желудочно-кишечных, кожных, респираторных).

В основу профилактических мероприятий ранних форм аллергопатологии заложено понимание физиологического феномена, который называется пищевой толерантностью.

Собственно механизм толерантности начинает формироваться с момента имплантации плодного яйца и направлен на совместимость иммунной системы матери с антигенами отца, присутствующими в организме плода. В ответ на их поступление происходит трансформация иммунного окружения в области имплантации плодного яйца в сторону увеличения количества T-регуляторных клеток, играющих важнейшую роль в формировании феномена иммунологической толерантности. В дальнейшем этот механизм поддерживает все прочие виды толерантности, в частности, пищевую. Между организмом матери и развивающегося ребенка нет иммунологически непроницаемого барьера. Более того, между ними происходит активный обмен антигенным материалом, позволяющий поддерживать иммунологический баланс в системе

«мать–плод», при этом плацента, является основным регулятором этого процесса [1].

Вмешательство материнского питания в формирование сбалансированного иммунного ответа происходит с 7-12 недели внутриутробного развития, когда зарождающаяся иммунная система ребенка начинает знакомиться с потоком пищевых антигенов, которые обычно проходят через желудочно-кишечный тракт человека. Первые пищевые антигены – это ингестивные пищевые антигены, образующиеся при переваривании пищи в кишечнике матери. Многие из них, в том числе бета-лактоглобулин коровьего молока, способны преодолевать плацентарный барьер [2]. Поступая к плоду через кровь, они вызывают специфический лимфопротрофиеративный иммунный ответ и запоминаются, как безопасные.

Пренатальная экспозиция пищевых антигенов переходит в последующий этап – формирование оральной толерантности, когда поставщиком пищевых антигенов становится молоко матери, а каналом проникновения в организм – желудочно-кишечный тракт. Примерно у 50% кормящих женщин в грудном молоке обнаруживаются основные пищевые аллергены, такие, как белки коровьего молока и яичного белка, аллергены злаковых и др., причем появляются они в грудном молоке уже через 1–6 ч после их употребления кормящей. Контакт ребенка с разнообразными пищевыми антигенами постепенно нарастает и появляется новая площадка для их взаимодействия с иммунной системой — лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (GALT).

Схематически формирование оральной толерантности проходит следующим образом: «Цельные молекулы белков пищи проникают через эпителиальный барьер кишки и захватываются специализированными энтероцитами – М-клетками, являющимися входными воротами пейеровых бляшек. Пищевые антигены проводятся через их цитоплазму и представляются лимфоцитам пейеровых бляшек, которые запоминают этот антиген. При наличии таких костимулирующих факторов, как, интерлейкин 10 или трансформирующий фактор роста, антигенпрезентирующая клетка становится толерогенной. Этот процесс является важнейшим этапом становления толерантности» [3].

Подтверждением возможности участия следовых количеств аллергенов в грудном молоке в формировании толерантности к ним служат результаты исследования с полным исключением молочных продуктов из рациона кормящих женщин. Показано, что это не только не

приводит к снижению частоты аллергии у их детей, но, наоборот, увеличивает риск развития молочной аллергии [4].

Активную роль в индукции толерантности к пищевым аллергенам играет кишечная микрофлора. Первый контакт иммунной системы ребенка с представителями его будущей индигенной флоры происходит внутриутробно: ДНК комменсальных бактерий из материнской кишки проходит через плаценту и попадает в вилочковую железу плода, где образуются предшественники Т-супрессорных клеток. После рождения «обученные» клетки-предшественники мигрируют из тимуса в лимфоидную ткань кишечника и дифференцируются в Т-супрессорные клетки. Именно они обеспечивают толерантность к тем микроорганизмам, которые во внутриутробном периоде индуцировали у плода формирование клеток-предшественников, т. е. к микрофлоре матери [5]. Существуют также данные о возможной транслокации бактерий в амниотическую жидкость [6]. Современные методы идентификации микроорганизмов или их генетического материала позволили установить наличие в околоплодных водах *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., при этом микробный пейзаж амниотической полости далеко не полностью расшифрован [7].

Еще до родов неинвазивные бактерии, находящиеся в просвете материнского кишечника, захватываются дендритными клетками, посредством которых попадают в лимфу и кровь и через них поступают в грудную железу. Клетки эндотелия молочных желез синтезируют молекулы адгезии MAdCAM-1 во время беременности, обеспечивая избирательное поступление в железу «запрограммированных» дендритных клеток, содержащих кишечные бактерии [8]. Этот процесс регулируется гормонами. Он активируется в последнем триместре беременности и снижается после окончания периода лактации. Соответственно, и содержание бактерий в молозиве/грудном молоке начинает увеличиваться к концу беременности, остается постоянным в период лактации и быстро снижается по завершении грудного вскармливания [9]. Эндогенный путь проникновения кишечной микрофлоры в протоки молочной железы получил название энтерально-маммарного пути [10, 11].

Обследование здоровых матерей и новорожденных позволило установить наличие в грудном молоке до 700 различных видов бактерий, включая 7 видов *Lactobacillus* и 5 видов *Bifidobacterium* [12]. Кишечные бактерии, представленные в грудном молоке, вносят свой

вклад в развитие иммунной толерантности. Они могут увеличивать количество регуляторных Т-клеток-контролеров, подавляющих иммунный ответ, предотвращая тем самым IgE-опосредованные заболевания, оптимизировать фагоцитарную активность, увеличивать количество макрофагов, повышать продукцию секреторного IgA, активировать синтез α -, β -, γ -интерферонов и цитокинов [13].

Усиливают толерогенное действие малых доз белка и полезных микроорганизмов олигосахариды грудного молока (ОГМ). Они представляют собой самую большую группу биологически активных компонентов, обнаруженных в материнском молоке с точки зрения концентрации и сложности. Состоят из блоков, образованных 5 моносахарами – глюкозой, галактозой, N-ацетилглюкозаминном, фукозой и N-ацетилнейраминовой кислотой. Эти сахара могут образовывать несколько десятков и даже сотен различных гликозидных связей, создавая различные структурные композиции [14,15]. Уникальные структуры ОГМ предоставляют им возможность для взаимодействия и с клетками собственного организма ребенка, и с микроорганизмами. Многие из специфических функций ОГМ проявляются через углевод-углеводные взаимодействия с патогенами или клетками-хозяевами. Они ингибируют инфекции посредством связывания возбудителей в просвете кишки или путем предотвращения связывания возбудителей с рецепторами энтероцитов [16]. Они также снижают чрезмерную инфильтрацию и активацию лейкоцитов слизистой оболочки, регулируют секрецию цитокинов. ОГМ влияют на формирование местного, системного иммунитета, формирование пищевой и микробиологической толерантности и укрепление кишечного барьера. Им отведена ключевая роль в созревании неонатального иммунитета [17, 18].

Таким образом, для адекватного формирования пищевой толерантности необходимы:

1. Стимуляция пищевыми антигенами, начинающаяся с пренатального периода и постепенно нарастающая в ходе грудного вскармливания и собственного питания ребенка. В этой связи пересмотрена тактика жестких гипоаллергенных диет беременных, особенно с последнего триместра. Стратегия полного исключения белков коровьего молока из рациона ребенка на искусственном вскармливании с целью снижения риска развития аллергии к ним является стратегией устаревшей и не доказавшей своей эффективности.

2. Стимуляция бактериальными антигенами, начинающаяся с пренатального перио-

да с последующим переходом на стимуляцию через грудное молоко. В этой связи необходимо заботиться о нормальных биоценологических нишах толстой кишки и родовых путей матери.

Основную группу риска по срыву формирования пищевой толерантности составляют дети, лишенные грудного молока. Незрелость иммунной системы в сочетании с высокой проницаемостью кишечного барьера становятся фактором риска для развития аллергической реакции на пищевые аллергены [World Allergy Organization (WAO), 2010]. Серьезную угрозу в этом плане представляет родоразрешение путем кесарева сечения, при котором одними из первых колонизируют организм новорожденного представители кожных микробиомов матери и медицинского персонала, в основном — бактерии родов *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [19].

Современные профилактические стратегии в этой ситуации предусматривают использование молочных формул на основе частично гидролизованного белка, что приводит к сдерживанию гиперсинтеза IgE. В гипоаллергенных формулах количество пептидов с определенной молекулярной массой строго выверено, в результате создается очень низкая остаточная антигенность, уменьшающая общую антигенную нагрузку, что особенно важно в условиях высокой проницаемости кишечника в первые месяцы жизни (табл.1).

В соответствии с протоколом Международной Академии медицины грудного вскармливания (ABM Clinical Protocol #3, 2017) при недостатке грудного молока в раннем неонатальном периоде молочные формулы на основе гидролизата белка признаны наиболее предпочтительными по сравнению со стандартными молочными формулами [20].

Лечебная стратегия основана на элиминации аллергенов, подавлении патофизиологических эффектов аллергических реакций и восстановлении нарушенной функции вовлеченных в процесс органов. Продолжительность

Таблица 1

Пептидный профиль гипоаллергенных формул HiPP HA1 и HA2

Молекулярный вес пептида	Процентное содержание пептида в молочной смеси	
	HA1	HA2
< 1500 DA	85,7% - 88,0%	87%
1500-3500 DA	11,6%-13,9%	12,6%
3500-6000 DA	0,07 % - 0,8 %	0,40%
> 6000 DA	0%	0%

периода элиминации может составлять от 3 до 12 мес. Её целью является достижение клинико-иммунологической ремиссии, на фоне которой производится попытка повторного введения в диету белков коровьего молока. У 70% детей она оказывается успешной, 30% нуждается в продлении строгих элиминационных мероприятий до 1,5-2 лет, а иногда и дольше [21]. Методика восстановления утраченной толерантности, практически, копирует естественный процесс её создания и на первом этапе предусматривает:

- в условиях сохраненного грудного вскармливания — дозированное контролируемое употребление молочных антигенов через грудное молоко путем возвращения в диету кормящей молочных продуктов с постепенным увеличением их объема;
- в условиях смешанного и искусственного вскармливания — дозированное контролируемое употребление белков молока через гипоаллергенные молочные формулы (например, HiPP HA1 и HA2)

На втором этапе происходит постепенная замена гипоаллергенных формул на физиологические молочные формулы (например, HiPP Combiotic®) и молочные продукты, соответствующие возрасту ребенка.

Для усиления эффекта «гипоаллергенный пейзаж» частичного гидролизата должен быть дополнен про- и пребиотками, поддерживающими иммунитет и адекватную проницаемость кишечного барьера.

Роль пребиотиков с успехом выполняют структурно-функциональные имитаторы ОГМ. Они или выделяются из коровьего молока, или получают в результате химического, а также микробного синтеза. Недавно в детские формулы стали добавляться два ОЛГ - 2'-фукозил-лактозу (2'FL) и лакто-N-неотетраозу (LNnT), что сузило композиционный разрыв между грудным молоком и молочной формулой. Исследование младенцев, получавших формулы с добавлением 2'FL (1г/л) и LNnT (0,5г/л) продемонстрировало, что композиция их микробиоты существенно отличается от таковой у младенцев, которых кормили без этих добавок, и была близка к биоте на грудном вскармливании (бифидобактерии были более многочисленными ($p < 0,01$), а *Escherichia* и неклассифицированные *Peptostreptococcaceae* — менее многочисленны). Кроме того, концентрации нескольких важных метаболитов в стуле (пропионат, бутират, и лактат) у младенцев, которых кормили с добавлением ОГМ, были подобны грудным детям [22].

В отношении детского питания особенно важен выбор пробиотических штаммов.

В составе современных детских молочных смесей используют *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (BB12), *Bifidobacterium Longum*, *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938), *Lactobacillus fermentum hereditum* (CECT 5716) [20].

В микробиологическом профиле ГМ выявлено значительное представительство лактобактерий (7 видов *Lactobacillus*). Доказано, что они переносятся в организм новорожденного и колонизируют его желудочно-кишечный тракт [23,24]. Самым жизнеспособным и устойчивым штаммом оказался *Lactobacillus fermentum hereditum* [25,26]. Он продемонстрировал такие свойства, как высокая выживаемость, подавление роста патогенных бактерий, положительное влияние на врожденный и адаптивный иммунитет, а также потенциальную безопасность. Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) присвоило *Lactobacillus fermentum hereditum* статус QPS (qualified presumption of safety). Это означает, что безопасность бактерии не вызывает сомнений, риски для здоровья отсутствуют, дополнительная проверка не требуется. Технические характеристики этого штамма позволяют использовать его в промышленном производстве. Этот штамм не передает устойчивость к антибиотикам, не имеет аллергенных свойств, высокая доза хорошо переносится. В дальнейшем он был выбран для практического использования в молочных формулах (HiPP Combiotic®). В формуле HiPP HA1 его содержание не менее 1×10^6 КОЕ/г, а в формуле HiPP HA12 - $1,5 \times 10^6$ КОЕ/г. Применение полученной из грудного молока *L. fermentum hereditum* в сочетании со структурно-функциональным иммитатором ГОС рассматривается как новый шаг в достижении эффекта естественного вскармливания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследований иммунологических процессов, лежащих в основе феномена оральной толерантности, подтверждают возможность снижения риска формирования аллергии к белкам коровьего молока у детей на искусственном вскармливании с помощью формул на основе частично гидролизованного белка. Целесообразность их назначения в неонатальном периоде здоровым детям на искусственном вскармливании вне связи с наличием или отсутствием риска по развитию аллергической патологии уже не только обсуждается, но и закреплена в национальных рекомендациях

по питанию детей раннего возраста [20]. В медицинских центрах, как за рубежом, так и в нашей стране, эта практика уже взята на вооружение и подтвердила свою эффективность [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J. et al. Differential distribution of CD4(+)CD25(bright) and CD8(+) CD28 T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. *Placenta*. 2006; 27 Suppl A:S47–S53.
2. Szeplafalus Z., Loibichler C., Pichler J. et al. Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Pediatr Res*. 2000; 48(3): 404–407.
3. Azizi A., Kumar A., Diaz-Mitoma F., Mestecky J. Enhancing oral vaccine potency by targeting intestinal M cells. *PLoS Pathog*. 2010; 6(11): e1001147.
4. Jarvinen K.M., Westfall J.E., Seppo M.S. et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):69–78. doi: 10.1111/cea.12228
5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: ГРАНТЪ. 1998. 288 с.
6. Никитенко В. И., Сапрыкин В. Б., Матвеева О. И., Блинова В. М. Новые данные о механизме формирования и регулирующей роли нормальной микрофлоры кишечника у детей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Мат-лы 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2004». № 2–3. М. 101 с.
7. DiGiulio D. B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal Neonat. Med*. 2012; 17 (1): 2–11
8. Bourges D., Meurens F., Berri M., Chevalere C., Zanello G., Levast B. et al. New insights into the dual recruitment of IgA+ B cells in the developing mammary gland. *Mol. Immunol*. 2008; 45: 3354–3362.
9. Fernandez L., Langa S., Martin V., Maldonado A., Jimenez E., Martin R., Rodriguez J. M. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Res*. 2013; 69: 1–10
10. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B., Francolin M., Rotta G., Bonasio R., Granucci F., Kraehenbuhl J. P., Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature Immunology*. 2001; 2: 361–367.
11. Macpherson A. J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004; 303: 1662–1665.
12. Сото А., Мартин В., Хименес Э. и др. Лактобактерии и бифидобактерии в грудном молоке: влияние антибактериальной терапии и прочих факторов организма и клинических факторов. Журнал детской гастроэнтерологии и питания. 2014; 59: 78–88.
13. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011; 331: 337–341
14. Smilowitz J.T., Lebrilla C.B., Mills D.A., German J.B., Freeman S.L. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr* 2014; 34: 143–169.
15. Kunz C., Meyer C., Collado M.C. et al. Influence of gestational age, secretor and Lewis blood group status on the oligosaccharide content of human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016.
16. Li M., Monaco M.H., Wang M. et al. Human milk oligosaccharides shorten rotavirus-induced diarrhea and modulate piglet mucosal immunity and colonic microbiota. *ISME J* 2014; 8: 1609–1620.
17. Newburg D.S., He Y. Neonatal gut microbiota and human milk glycans cooperate to attenuate infection and inflammation. *Clin Obstet Gynecol*. 2015; 58: 814–826.
18. Kulinich A., Liu L. Human milk oligosaccharides: the role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carbohydr Res*. 2016; 432: 62–70.
19. Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 690–703.
20. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е изд., перераб. и дополн.). М., 2019.
21. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсибилизацией у детей. Л.: Медицина, 1986. 272 с.
22. Steenhout P., Sperisen P., Martin F.-P., Sprenger N., Wernimont S., Pecquet S., Berger B. Term infant formula supplemented with human milk oligosaccharides (2' fucosyllactose and lacto-N-neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants. *FASEB J*. 2016; 30 (suppl 1): 275.
23. Martin R., Heilig H.G., Zoetendal E.G., Jimenez E., Fernandez L., Smidt H., Rodriguez J.M. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res. Microbiol*. 2007; 158 (1): 31–37.
24. Martin R., Heilig G.H., Zoetendal E.G., Smidt H., Rodriguez J.M. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *J. Appl. Microbiol*. 2007. Vol. 103. № 6. P. 2638–2644
25. Martin R., Olivares M., Marin M.L., Fernandez L., Xaus J., Rodriguez J.M. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk. *J. Hum. Lact*. 2005; 21 (1): 8–17.
26. Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Martin R., Rodriguez J.M., Xaus J. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J. Appl. Microbiol*. 2006; 101 (1): 72–79
27. Vandenplas Y., Abuabat A., Al-Hammadi S. et al. Middle East Consensus Statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(2):61–73.

REFERENCES

1. Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J. et al. Differential distribution of CD4(+)CD25(bright) and CD8(+) CD28 T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. *Placenta*. 2006; 27 Suppl A:S47–S53.
2. Szeplafalus Z., Loibichler C., Pichler J. et al. Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Pediatr Res*. 2000; 48(3): 404–407.

3. Azizi A., Kumar A., Diaz-Mitoma F., Mestecky J. Enhancing oral vaccine potency by targeting intestinal M cells. *PLoS Pathog.* 2010; 6(11): e1001147.
4. Jarvinen K.M., Westfall J.E., Seppo M.S. et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(1):69–78. doi: 10.1111/cea.12228
5. Shenderov B. A. Medicinskaja mikrobnaja jekologija i funkcional'noe pitanie. T. 1: Mikroflora cheloveka i zhivotnyh i ee funkcii. [Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol. 1: Microflora of humans and animals and its functions]. M.: GRANT. 1998. 288 s.
6. Nikitenko V. I., Saprykin V. B., Matveeva O. I., Blinova V. M. Novye dannye o mehanizme formirovaniya i regulirujushhej roli normal'noj mikroflory kishechnika u detej. [New data on the mechanism of formation and regulating role of normal intestinal microflora in children.]. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga. Mat-ly 6-go Mezhdunarodnogo Slavjano-Baltijskogo nauchnogo foruma «Sankt-Peterburg-Gastro-2004».* № 2–3. M. 101 s.
7. DiGiulio D. B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2012; 17 (1): 2–11.
8. Bourges D., Meurens F., Berri M., Chevalere C., Zanello G., Levast B. et al. New insights into the dual recruitment of IgA+ B cells in the developing mammary gland. *Mol. Immunol.* 2008; 45: 3354–3362.
9. Fernandez L., Langa S., Martin V., Maldonado A., Jimenez E., Martin R., Rodriguez J. M. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Res.* 2013; 69: 1–10
10. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B., Francolin M., Rotta G., Bonasio R., Granucci F., Kraehenbuhl J. P., Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelialmonolayers to sample bacteria. *Nature Immunology.* 2001; 2: 361–367.
11. Macpherson A. J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 2004; 303: 1662–1665.
12. Soto A., Martin V., Himenes Je. i dr. Laktobakterii i bifidobakterii v grudnom moloce: vlijanie antibakterial'noj terapii i prochih faktorov organizma i klinicheskikh faktorov. [Lactobacilli and bifidobacteria in breast milk: the influence of antibacterial therapy and other factors of the body and clinical factors]. *Zhurnal detskoj gastrojenterologii i pitaniya.* 2014; 59: 78–88.
13. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011; 331: 337–341
14. Smilowitz J.T., Lebrilla C.B., Mills D.A., German J.B., Freeman S.L. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr* 2014; 34: 143–169.
15. Kunz C., Meyer C., Collado M.C. et al. Influence of gestational age, secretor and Lewis blood group status on the oligosaccharide content of human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016.
16. Li M., Monaco M.H., Wang M. et al. Human milk oligosaccharides shorten rotavirus-induced diarrhea and modulate piglet mucosal immunity and colonic microbiota. *ISME J* 2014; 8: 1609–1620.
17. Newburg D.S., He Y. Neonatal gut microbiota and human milk glycans cooperate to attenuate infection and inflammation. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58: 814–826.
18. Kulinich A., Liu L. Human milk oligosaccharides: the role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carbohydr Res.* 2016; 432: 62–70.
19. Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17: 690–703.
20. Nacional'naja programma optimizacii vskarmlivaniya detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federacii (4-e izd., pererab. i dopoln.). [The national program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation (4th ed., Rev. and additional.]. M., 2019.
21. Voroncov I.M., Matalygina O.A. Bolezni, svjazannye s pishhevoj sensibilizaciej u detej. [Diseases associated with food sensitization in children]. L.: Medicina, 1986. 272 s.
22. Steenhout P., Sperisen P., Martin F.-P., Sprenger N., Wernimont S., Pecquet S., Berger B. Term infant formula supplemented with human milk oligosaccharides (2' fucosyllactose and lacto-N-neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants. *FASEB J.* 2016; 30 (suppl 1): 275.
23. Martin R., Heilig H.G., Zoetendal E.G., Jimenez E., Fernandez L., Smidt H., Rodriguez J.M. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res. Microbiol.* 2007; 158 (1): 31–37.
24. Martin R., Heilig G.H., Zoetendal E.G., Smidt H., Rodriguez J.M. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *J. Appl. Microbiol.* 2007. Vol. 103. № 6. P. 2638–2644
25. Martin R., Olivares M., Marin M.L., Fernandez L., Xaus J., Rodriguez J.M. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk. *J. Hum. Lact.* 2005; 21 (1): 8–17.
26. Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Martin R., Rodriguez J.M., Xaus J. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J. Appl. Microbiol.* 2006; 101 (1): 72–79
27. Vandenplas Y., Abuabat A., Al-Hammadi S. et al. Middle East Consensus Statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(2):61–73.