

34. Stappenbeck TS, Hooper TS, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. PNAS USA. 2002; 99: 15451–15455.

35. Karen M, Pickard PhD, Bremner AR et al. Immune responses. Division of Infection, Inflammation and Repair. University of Southampton School of Medicine, 2004.

36. Kraal G, Mebius E. High endothelial venules: lymphocyte traffic control and controlled traffic. Adv. Immunol. 1996; 65: 347–395.

37. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования. Иммунология. 1997; 5: 4–7.

38. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy. 2000; 30 (11): 1604–1610.

39. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell. 2004; 118: 229–241.

40. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. Br. J. Nutr. 2005; 93 (1): 41–48.

41. Dobojs B, Goubier A, Joubert G, Kaiserlian D. Oral tolerance and regulation of mucosal immunity. Cell Mol. Life Sci. 2005; 62 (12): 1322–1332.

42. Shi HN, Walker A. Bacterial colonization and the development of intestinal defences. Can J Gastroenterol. 2004; 18 (8): 493–500.

43. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I kappa B-alpha ubiquitination. Science. 2000; 289: 1560–1567.

44. Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H et al. Effect of probiotics and breastfeeding on the Bifidobacterium and Lactobacillus/Enterococcus microbiota and humoral immune responses. J. Pediatr. 2005; 147:186–195.

45. Стебенева С.А. Секреторный иммуноглобулин А — показатель нарушений кишечной микрофлоры: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999.

46. Gill HS, Rutherford KJ, Cross MI, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 74 (6): 833–839.

© Нетребенко О.К., 2009

О.К. Нетребенко

## РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ И УМЕРЕННО ГИДРОЛИЗОВАННОГО БЕЛКА В СНИЖЕНИИ РИСКА АТОПИИ У ДЕТЕЙ

РГМУ, Москва

В последние десятилетия все чаще появляется информация о росте аллергических, аутоиммунных заболеваний и других состояний, связанных с нарушением функции иммунной системы. Например, по данным Центра по контролю заболеваемости (США), в 2007 г. отмечается увеличение частоты аллергических заболеваний у детей на 18% по сравнению с 1997 г. [1]. В развитых странах увеличивается частота воспалительных заболеваний кишечника, а также растет число аутоиммунных заболеваний.

Развитие аллергической сенсibilизации в младенчестве свидетельствует о неспособности организма выработать толерантность к пищевому антигену. Следует отметить, что в развитии толерантности к пищевым антигенам принимают участие различные звенья врожденной и приобретенной иммунной системы, и отсутствие толерантности свидетельствует о нарушении адекватного развития иммунитета у ребенка.

Появившиеся в последние годы данные позволяют предположить, что в становлении иммунитета в постнатальном периоде определяющую роль играет адекватная кишечная микробиота (КМБ).

Экспериментальные исследования показали, что при отсутствии нормальной кишечной микрофлоры (КМФ) у животных снижается число пейеровых бляшек в кишечнике, практически в 10 раз уменьшается число IgA-продуцирующих В-клеток, снижается уровень специфических антител, становится более сильным ответ на воспалитель-

ные процессы в организме и нарушается формирование пищевой толерантности [2, 3]. В работе Sudo N. и соавт. [3] был впервые показан механизм влияния КМБ на риск развития аллергии: отсутствие нормальной КМФ у животных нарушает выработку Th1-ответа, снижает продукцию IFN $\gamma$  и Ig и одновременно активизирует Th2-ответ, стимулируя продукцию IgE, IgG $_1$ , IL4, участвующих в реализации аллергического воспаления [4].

К настоящему времени стало очевидным, что именно КМФ является первичным стимулом для активации врожденного и развития приобретенного иммунитета. КМФ необходима для развития связанной с кишечником лимфоидной ткани (GALT), которая в свою очередь осуществляет разнообразные функции, в том числе поддержание иммунных реакций, развитие пищевой переносимости.

Следует отметить, что, по мнению исследователей, большое значение в развитии иммунных функций имеет не просто наличие КМФ, но и ее состав, при этом наиболее благоприятной КМФ для младенца являются бифидобактерии (ББ). Сопоставление характера КМБ у детей первого месяца жизни с частотой развития в первые 2 года жизни атопического дерматита (АД) показали, что преобладание *E. coli* в КМБ и снижение числа ББ достоверно прогнозируют более частое развитие АД, а увеличение количества *C. difficile* в возрасте 1 мес было фактором риска развития экземы, аллергического ринита и аллергической сенсibilизации. Это исследование показывает, что изменения КМБ

предшествуют развитию атопии. Исследование детей с тяжелым АД показало прямую корреляцию уровня IgE в сыворотке крови с количеством *E. coli* в кале, что подтверждает этиологическую роль нарушения КМБ в развитии атопии [5]. По данным Sogjinda и соавт. [6], в группе младенцев, имеющих в возрасте 1–2 месяцев преобладание бактерий в стуле, в первые 2 года жизни достоверно чаще развивались аллергические заболевания.

Предполагается, что заселение кишечника новорожденного ребенка бактериями является первым стимулом формирования адекватного иммунного ответа и активации специфических и неспецифических защитных механизмов слизистой оболочки кишечника.

Известно, что колонизация кишечника у детей начинается сразу после рождения, причем источником микробиоты ребенка является микрофлора матери и окружающей среды. Широкое использование оперативного родоразрешения может стать одной из причин нарушения микробной колонизации кишечника младенца. Доказательством является серия исследований, сравнивающих характер КМФ у детей, рожденных путем операции кесарева сечения или обычными вагинальными родами. По данным Grunlund и соавт. [7], интенсивность колонизации ББ в первые 6 месяцев жизни была достоверно ниже в группе детей, рожденных кесаревым сечением (рис. 1). Для этих детей также была характерна достоверно более высокая колонизация *Clostridia perfringens* [7]. В работе В. Laubereau и соавт. [8] было доказано, что у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, достоверно выше вероятность развития диареи и сенсибилизации к пищевым антигенам по сравнению с детьми, родившимися вагинальными родами. В работах других исследователей была продемонстрирована достоверно более высокая частота всех аллергических проявлений, включая аллергический ринит и астму [9].

Следует отметить, что в современном мире значительно увеличилось число младенцев, родившихся путем операции кесарева сечения. Например, в США количество родоразрешений путем операции кесарева сечения увеличилось более чем на 40% с 1996 г. В странах западной Европы 30%, а в Китае от 30 до 60% родов осуществляется путем операции кесарева сечения [10]. В России в 2003 г. операция кесарева сечения составляла 16% родов, однако этот показатель существенно варьировал в различных регионах с колебаниями от 30 до 10%.

Другой серьезной причиной нарушения состава КМБ и увеличения риска атопии является использование антибиотикотерапии. Экспериментальные работы показали, что использование аминогликозидов в течение одной недели у новорожденных животных приводило к преобладанию Th2-цитокинов, увеличению секреции IL4, снижению продукции интерферонов, повышая таким

образом риск развития атопии [11]. Клинические исследования демонстрируют, что использование антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин) у детей в постнатальном периоде приводит к значительному снижению, вплоть до полного исчезновения ББ и лактобацилл (ЛБ), замещению здоровой КМФ антибиотикорезистентными штаммами, повышению активности тучных клеток, повышению продукции IL4, IgE [12].

Важнейшим фактором, влияющим на состав КМБ младенца, является характер вскармливания. Многочисленные исследования демонстрируют, что грудное молоко (ГМ) способствует росту ББ в кишечнике ребенка. Низкое содержание белка и фосфора в ГМ и высокое содержание лактозы неблагоприятны для роста гнилостных бактерий-протеолитиков, но способствуют росту сахаролитиков — ББ и ЛБ. Относительно высокое содержание в составе белков ГМ  $\alpha$ -лактальбумина способствует росту ББ благодаря его бифидогенному действию. Действительно, грудное вскармливание и новые смеси, содержащие сниженный уровень белка, обогащенного  $\alpha$ -лактальбумином, снижают рост условно-патогенной флоры и стимулируют рост ББ, аналогичный грудному вскармливанию [13].

Важную роль в обеспечении бифидогенного эффекта ГМ играют олигосахариды (ОС) ГМ. Некоторые ОС ГМ способны связывать в просвете кишечника патогенные бактерии, вирусы и токсины, а также препятствовать их адгезии к слизистой оболочке кишечника [14, 15]. Кроме того, ОС являются субстратом для роста бактерий-сахаролитиков и таким образом стимулируют рост ББ в кишечнике грудного ребенка.

В настоящее время появились данные о том, что ГМ не является стерильным продуктом, а содержит определенное количество комменсальных бактерий организма матери. Ребенок, находящийся на грудном вскармливании, получает в сутки с ГМ порядка  $10^4$ – $10^6$  комменсальных бактерий (в основном ББ и ЛБ), многие из которых обладают способностью ингибировать рост патогенной флоры [16]. Была установлена тождественность штаммов ЛБ, высеянных из ГМ, со штаммами ЛБ, выделенных из кала младенца, вскармливаемого данной женщиной. В продолжение этой работы авторы изучали пробиотическую активность штаммов ЛБ, выделенных ими из ГМ. В результате исследования было продемонстрировано, что ЛБ, выделенные из ГМ, способны сохранять свою жизнеспособность при прохождении через агрессивные среды желудка и 12-перстной кишки. Показана их способность продуцировать молочную кислоту, создавая таким образом кислую среду в кишечнике, препятствующую росту патогенной флоры, а также способность к продукции перекиси водорода, обладающей способностью ингибировать рост многих патогенов, в частности *S. aureus*. ГМ содержит относительно небольшое количество

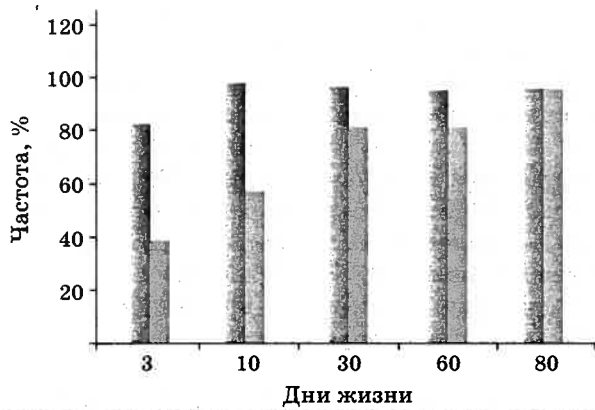


Рис. 1. Динамика уровня колонизации ББ детей, рожденных путем операции кесарева сечения, в первые 6 мес жизни\*.

\* по данным [7]; 1-й столбик — вагинальные роды, 2-й столбик — операция кесарева сечения.

бактерий, но, кроме того, значительное количество бактериальных ДНК, которые программируют иммунную систему новорожденных таким образом, что ответ иммунокомпетентных клеток на бактериальные антигены отличается от ответа на комменсальную флору [17]. Исследования группы ученых в последние годы позволили определить штаммы ББ, содержащихся в ГМ, среди которых наиболее часто выделялись *B. longum* и *B. lactis* (рис. 2) [18]. Высказано предположение о том, что именно ГМ является источником ББ, необходимых для развития кишечника и созревания иммунного ответа [19]. Отсутствие грудного вскармливания может нарушить колонизацию кишечника ББ и содействует риску развития ряда заболеваний.

Клинические исследования показывают, что грудное вскармливание с первого дня жизни достоверно снижает риск развития аллергии не только на первом году жизни, но также и в последующие годы. Классическая работа Saarinen и Kajosaari [20], в которой оценивалась частота развития аллергических состояний в зависимости от продолжительности грудного вскармливания, явилась одной из первых масштабных работ этого направления. По данным авторов, продолжительное грудное вскармливание снижало не только частоту пищевой аллергии, но также и риск развития респираторной аллергии. Близкие данные на большом контингенте детей (более 4 тыс) получены в исследовании Kull и соавт. [21].

Эти работы позволяют предположить, что исключительно грудное вскармливание в первые 4–6 мес жизни является важным фактором первичной профилактики пищевой аллергии. Считается, что важнейший механизм защиты от атопии при грудном вскармливании связан со стимуляцией роста ББ. В последние годы проведено много интересных работ, демонстрирующих защитное действие здоровой КМФ и пробиотиков на развитие аллергических состояний у детей.

В работе S. Rautava и соавт. [22] было показано, что включение пробиотиков (*L. rhamnosus*) в рацион беременной и кормящей женщины увеличивает защитные свойства ГМ, достоверно повышая в нем уровень противовоспалительного фактора TGFβ. Кроме того, в этой работе было доказано, что у детей, матери которых получали пробиотики, был снижен уровень атопии в первые 2 года жизни. По данным Grunland [23], дети матерей, имевших низкий уровень ББ в ГМ, достоверно более часто развивали атопические проявления (рис. 3) и имели низкий уровень ББ в стуле. Несмотря на то что в генезе атопии большую роль играет наследственность, по-видимому, факторы внешней среды, к которым можно отнести характер вскармливания, особенности течения беременности и родов матери, определяют риск развития аллергических заболеваний у детей.

Считается, что АД, как наиболее раннее проявление атопии, служит «входными воротами» для последующего развития других IgE-опосредованных состояний [24]. Нарушение функции защитного барьера кишечника влечет за собой увеличение проникновения антигена, что при нарушении КМБ сопровождается избыточной продукцией провоспалительных цитокинов с дальнейшим нарушением барьерной функции кишечника и формированием порочного круга нарушенной регуляции иммунного ответа [25].

КМБ обеспечивает поступление сигналов созревания и адекватного становления лимфоидной ткани кишечника, увеличения количества клеток, продуцирующих IgA, улучшает целостность барьерной функции кишечника и, таким образом, обеспечивает первую линию защиты новорожденного ребенка. Формирование адекватного иммунного ответа на собственную микрофлору является одним из решающих факторов развития толерантности. Особую роль в развитии иммунитета младенца играют ББ. В отличие от патогенов и других комменсальных бактерий именно ББ способны переключать поляризацию Th-клеток из направления

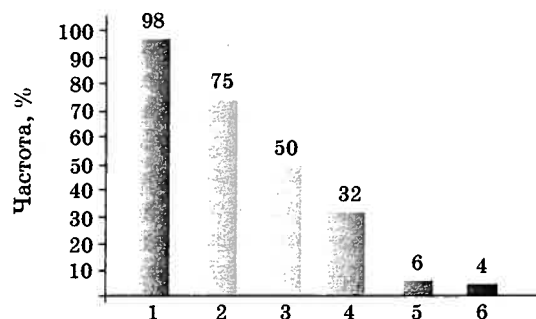


Рис. 2. Содержание различных штаммов ББ (*Bifidobacteriae*, 2,5–4 log/ml) в грудном молоке\*.

\* по данным [18]; 1 — *B. longum*, 2 — *B. lactis*, 3 — *B. bifidum*, 4 — *B. catenulatum*, 5 — *B. brevis*, 6 — *B. adolescentis*.

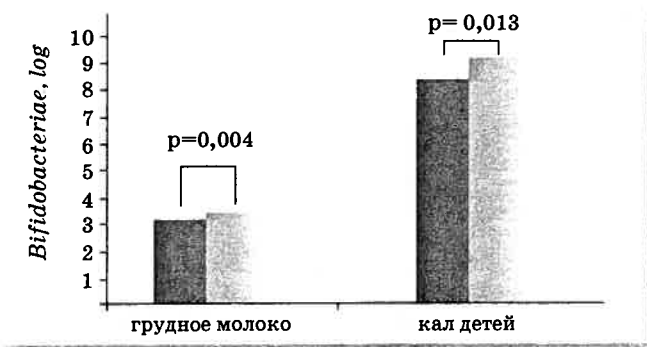


Рис. 3. Содержание ББ в грудном молоке матерей и в составе кишечной микрофлоры их детей, имеющих атопические проявления\*.

\* по данным [23]; 1-й столбик — наличие атопических проявлений, 2-й столбик — отсутствие атопических проявлений.

Th2, характерного для внутриутробного периода, в направлении Th1. Можно отметить важную роль первого контакта ББ с основными антиген-презентирующими клетками кишечника младенца — дендритными клетками в развитии толерантности. В экспериментальном исследовании R. Rigby и соавт. [26] было показано, что инкубация дендритных клеток с пробиотиком (*B. longum*) повышает с высокой степенью достоверности продукцию цитокина IL10, обладающего регулирующими свойствами, в отличие от реакции дендритных клеток на контакт с *Str. faecum*.

Оригинальное экспериментальное исследование А. Hart и соавт. [27] позволяет оценить возможный механизм влияния пробиотиков (ББ и ЛБ) на формирование пищевой толерантности. В этом исследовании изучалась выработка цитокинов дендритными клетками младенца в ответ на введение пробиотика, состоящего из 4 штаммов ЛБ и 3 штаммов ББ. Исследование показало, что введение пробиотика повышало продукцию IL10 и снижало продукцию IL12, то есть способствовало выработке пищевой толерантности и подавлению активности иммунного ответа. На втором этапе этого исследования изучалась выработка цитокинов под влиянием каждого отдельного штамма бактерий. Оказалось, что наиболее активными в выработке цитокина IL10 были *B. longum*, *B. brevis*, *B. infantis*, в то же время в снижении выработки IL12 были достаточно активны все штаммы ЛБ. Наиболее выраженное иммуносупрессивное действие наблюдалось при использовании сочетания ЛБ и ББ.

Необходимо отметить, что действие пробиотиков в высокой степени штаммоспецифично. В экспериментальных исследованиях О. Menard и соавт. [28] было показано, что только некоторые штаммы способны переключать поляризацию Th-клеток с Th2 в сторону Th1. Так, введение штамма *B. longum* GUEM89-215 стимулировало продукцию Th2-цитокинов, в то время как введение штамма

*B. longum* NCC27-5 (коллекция Нестле) повышало продукцию цитокинов Th1.

Было также доказано, что введение пробиотиков детям первых месяцев жизни влечет за собой стабильную длительную колонизацию этими бактериями, в то время как у детей старшего возраста использование пробиотиков дает транзиторный, временный ответ.

К настоящему времени не вызывает сомнения тот факт, что формирование здоровой КМФ у младенца способствует развитию пищевой толерантности.

Уменьшение антигенной нагрузки сразу после рождения является еще одним фактором снижения риска развития аллергии. Поэтому при невозможности грудного вскармливания в питании младенцев стали использовать смеси на основе гидролизованного белка.

Первые смеси, содержащие высокогидролизованный белок (вГС), появились еще в 50-х годах XX века. Эти продукты использовались в основном в качестве диетотерапии детей с пищевой аллергией в грудном и раннем возрасте. Средний молекулярный вес пептидов в этих продуктах варьировал от 400 до 600 дальтон. Использование этих продуктов для профилактики пищевой аллергии было одобрено Американской академией педиатров, однако лимитирующим фактором стал очень неприятный вкус этих продуктов, высокая стоимость и отсутствие лактозы, что значительно нарушало характер микрофлоры у детей [29].

Кроме того, очевидно, что питание, не содержащее антигенов, не будет вызывать аллергию, но такое питание не будет способствовать развитию пищевой толерантности в жизненно необходимом направлении (например, по отношению к белкам коровьего молока, которые являются первыми чужеродными пищевыми белками, попадающими в наш организм), что, собственно, и является целью профилактических мероприятий.

В начале 1980-х годов появились смеси на основе так называемых умеренно (или частично) гидролизованных белков (чГС), полученных за счет уменьшения степени гидролиза исходного белка до умеренной [30]. При разработке этих смесей ставили цель в достаточной мере снизить их сенсибилизирующую способность за счет умеренного гидролиза компонентов и в то же время сохранить в них достаточно большое количество иммуногенных олигопептидов, которые, так же как цельный белок, способны обеспечить индукцию толерантности к исходному белку, по крайней мере, у животных [31, 32].

Одновременно за счет уменьшения степени гидролиза была сделана попытка улучшить вкусовые характеристики конечного продукта, поскольку смеси на основе полных гидролизатов часто имеют довольно сильный горький вкус. В связи с этим возникает немало проблем: одни дети, которым этот

привкус не нравится, начинают плохо есть; у других, наоборот, развивается пристрастие к нему.

Впервые возможность формирования пищевой толерантности при использовании чГС была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях Fritsche и соавт. [33]. По мнению R. Fritsche, использование умеренно гидролизованного белка (смесь НАН ГА1) способствует развитию специфической пищевой толерантности таким же образом, как она развивается естественным путем при вскармливании стандартной смесью с интактным белком. В этом исследовании было продемонстрировано отсутствие развития пищевой толерантности (тест подавления выработки IgE) при использовании в рационе животных смеси на основе высокогидролизованного белка. Таким образом, Fritsche, Pahud и их коллегам удалось показать на животных моделях, что цельный белок коровьего молока в норме индуцирует толерантность, но при наличии предрасположенности к аллергии он так же легко может привести к сенсибилизации организма [34]. Замена питания на основе цельного белка коровьего молока на вГС предположительно не вызовет сенсибилизации, но также не будет способствовать формированию желаемой толерантности. Что касается чГС, то эти смеси являются в достаточной степени гидролизированным продуктом для того, чтобы не вызвать сенсибилизации у здоровых детей, и в то же время содержат олигопептиды в количестве, достаточном для индукции пищевой толерантности.

Впоследствии эффект чГС изучали в более чем 20 исследованиях. Был проведен мета-анализ данных 15 наиболее важных исследований с участием новорожденных детей с наследственной отягощенностью аллергической патологией [35]. Как результаты мета-анализа, так и данные отдельных исследований показывают, что смесь чГС (НАН ГА) предупреждает развитие аллергии не только в период вскармливания в первые 6 месяцев жизни, но также в возрасте 3–5 лет (рис. 4).

Прежде всего это относится к кожным реакциям, но в ряде исследований наблюдали также

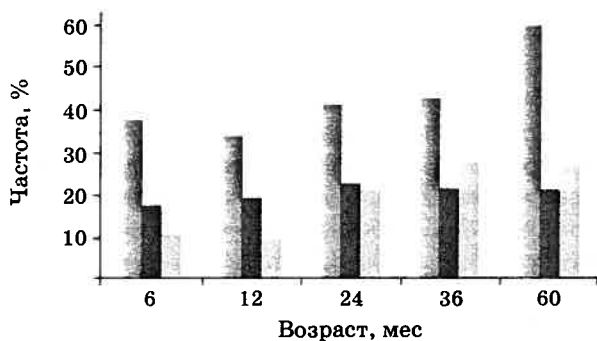


Рис. 4. Частота выявления АД у детей из группы высокого риска в зависимости от варианта вскармливания\*. \* по данным [35]; 1-й столбик — СМС, 2-й столбик — НАН ГА, 3-й столбик — ГМ.

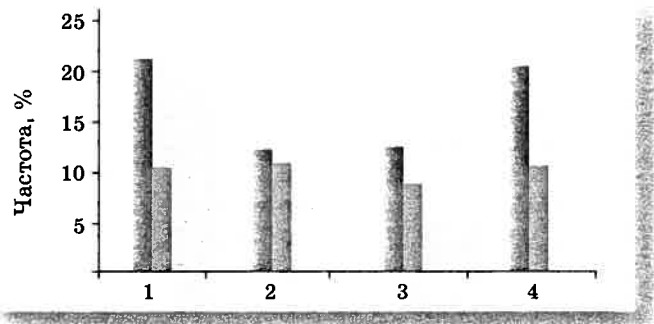


Рис. 5. Кумулятивная частота АД и бронхиальной астмы к 3-летнему возрасту детей в зависимости от варианта вскармливания\*.

\* по данным [36]; 1-й столбик — АД, 2-й столбик — бронхиальная астма; 1 — СМС, 2 — НАН ГА, 3 — вГС-каз, 4 — вГС-сыв.

снижение частоты респираторных аллергических проявлений в старшем возрасте. Поскольку в некоторых случаях для участия в исследованиях отбирались только те дети, которые находились целиком на искусственном вскармливании с применением исследуемой смеси, наблюдаемый в них профилактический эффект у детей в возрасте до 3–5 лет можно рассматривать как свидетельство в пользу теории индукции пищевой толерантности.

Самое крупное и наиболее продуманное проспективное, рандомизированное исследование в контролируемых условиях под названием German Infant Nutrition Intervention Study (GINI), в котором сравнивали вГС и чГС, было проведено в двух немецких городах (Веселе и Мюнхене) [23]. Проверке были подвергнуты две вГС (вГС-каз, вГС-сыв), чГС (НАН ГА производства Нестле) и стандартная молочная смесь (СМС).

На заседании ЕААСI в Париже в 2003 г. были представлены результаты 3-летнего наблюдения за детьми [36]. Изучение частоты случаев АД в группах детей, получающих различное питание, показало достоверное снижение частоты АД при использовании чГС-сыв и вГС-каз, тогда как смеси вГС-сыв практически не оказывали никакого защитного действия. Совокупная частота всех аллергических проявлений на протяжении первого года жизни составила 15,6% в группе СМС, 14,4% в группе вГС-сыв, 10,8% в группе чГС и 9,1% в группе вГС-каз. Снижение частоты первых аллергических проявлений в группах чГС и вГС-каз было клинически значимым. Статистически значимой разницы между группами вГС-каз и чГС не обнаружено (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что чГС в большей степени, чем вГС, способствует индукции пищевой толерантности, поскольку последняя может развиваться только в присутствии некоторого количества аллергенов. Доказательством этого является тот факт, что после 12 месяцев наблюдения группа чГС была

единственной, где показатель количества случаев за этот период значительно снизился и упал ниже уровня группы вГС-каз. В целом к 18 месяцам совокупный показатель частоты аллергии в группе ЧГС был ниже, чем в группе вГС-каз.

Анализ результатов GINI, проведенный в 2007 г., то есть через 6 лет от начала исследований, подтвердил профилактическое действие умеренно гидролизованной смеси НАН ГА [37]. Исследование профилактического действия смеси НАН ГА в России было проведено в Научном Центре здоровья детей и показало достоверное снижение риска развития атопии у детей, получавших умеренно гидролизованную смесь [38].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Branum AM, Lukac SL.* Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. NCHS Data Brief, 2008; 10: 8.
2. *Berg RD, Savage DC.* Immune responses of specific pathogen-free and gnotobiotic mice to antigens in indigenous and non-indigenous microorganism. *Infect. Immun.* 1975; 11: 320–329.
3. *Cebra J.* Influences of microbiota on intestinal immune system development. *A.J.C.N.* 1999; 69: 1046–1051.
4. *Sudo N, Sawamura S, Tanaka K et al.* The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J. Immunol.* 1997; 159: 1739–1745.
5. *Penders J, Thijs C, van den Brandt et al.* Gut microbiota composition and development of atopic manifestation in infancy: the COALA birth cohort study. *Gut.* 2007; 56: 661–667.
6. *Songjinda P, Nakayama J, Tateyama A. et al.* Differences in developing intestinal microbiota between allergic and non-allergic infants: a pilot study in Japan. *Biosc. Biochem. Biochem.* 2007; 71: 2338–2342.
7. *Gronlund MM, Lehtonen OP, Erkk E et al.* Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. *JPGN.* 1999; 28: 19–25.
8. *Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A et al.* Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis and sensitization during the first year of life. *Arch. of Diseases in Childhood.* 2004; 89: 993–997.
9. *Renz-Polster, David MR et al.* Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35: 1466–1472.
10. *Sufang G, Padmadas S, Fengmin Z et al.* Delivery settings and caesarean section rates in China. [www.who.int/bulletin/volumes/85/10/06-035808/en/print.html](http://www.who.int/bulletin/volumes/85/10/06-035808/en/print.html)
11. *Oyama N, Sudo N, Sogawa H et al.* Antibiotic use during infancy promotes a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 153–159.
12. *Nutten S, Schumann A, Donnicola D et al.* Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2007; 2: 190–197.
13. *Булатова Е.М., Габруская Т.В., Нетребенко О.К.* Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни. *Педиатрия.* 2007; 3: 84–89.
14. *Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P et al.* *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc 1,2Gal Я1,4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J. Biol. Chem.* 2004; 278: 14112–14120.
15. *Morrow A L, Ruiz-Palacios G M, Jiang Xi, Newburg D S.* Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breastfeeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* 2005; 135: 1304–1307.
16. *Martin R, Olivares M, Martin M.* Probiotic Potential of 3 Lactobacilli Strains Isolated From Breast Milk. *J. Hum. Lact.* 2005; 21 (1): 8–17.
17. *Perez PE, Dore J, Leclerc et al.* Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from Maternal cells? *Pediatrics.* 2007; 6: 724–732.
18. *Saavedra J.* Use of Probiotics in Pediatrics: Rationale, Mechanisms of Action, and Practical application *Nutr. Clin. Pract.* 2007; 22: 351–365.
19. *Guemonde M, Laitinen K, Salminen S et al.* Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology.* 2007; 92: 64–66.
20. *Saarinen U, Kajosaari M.* Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: Prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet.* 1995; 346: 1065–1069.
21. *Kull I, Wickman V, Lilja G et al.* Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87: 478–481.
22. *Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E.* Probiotics during pregnancy and breast feeding confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 119–123.
23. *Grunland M, Guimonde M, Laitinen K et al.* Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin. and Experimental Allergy.* 2007; 37 (12): 1764–1772.
24. *Hanifin JM.* Atopiform dermatitis: Do we need another confusing name for atopic dermatitis? *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 430–432.
25. *Isolauri E.* Dietary modification of atopic disease: use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2004; 4: 270–275.
26. *Rigby R, Knight S, Kamm M et al.* Production of interleukin (Il)-10 and Il-12 by murine colonic dendritic cells in response to microbial stimuli. *Clinical and Exp. Immunology.* 2004; 139: 245–256.
27. *Hart AL, Lammers K, Brigidi P et al.* Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut.* 2004; 53: 1602–1609.
28. *Menard O, Butel MJ, Gaboriau V et al.* Gnotobiotic mouse immune response induced by Bifidobacterium sp. strains isolated from infants. *Applied and Environmental Microbiology.* 2008; 74: 660–666.
29. *Businco L, Dreborg S, Einarsson Ret et al.* Hydrolyzed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. A position paper of ESPACI. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1993; 4: 101–111.
30. *Siemensma AD, Wicher JW, Bak HJ.* The importance of peptide length in hypoallergenic infant formulae. *Trends in Food Science and Technology.* 1993; 4: 16–21.
31. *Kleinmann RE, Balma S, Powell GF, Sampson HA.* Use of infant formulae in infants with cow's milk allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1991; 2: 146–155.
32. *Jost R, Monti JC, Pahud JJ.* Reduction of whey protein allergenicity by processing in: Friedman M. (eds): Nutritional and toxicological consequences of food processing. Plenum Press. New York, 1991: 309–319.