

СТАТЬИ

УДК 616-053.2-03

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРО- И ПРЕБИОТИКОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОЛИГОСАХАРИДЫ,
У ДЕТЕЙ С «СЕКРЕТОРНЫМ» И «НЕСЕКРЕТОРНЫМ»
ПО АНТИГЕНУ «Н» ФЕНОТИПАМИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ****Косякова Н.И., Андреева Л.А., Балясникова В.С., Панкратова Е.В.***Больница Пушчинского научного центра Российской академии наук, Пушчино,
e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru*

Проведено изучение эффективности применения про- и пребиотиков, содержащих олигосахариды, в терапии детей с «секреторным» (n = 26) и «несекреторным» (n = 27) фенотипами по антигену «Н», с верифицированным диагнозом истинной пищевой аллергии. Результаты терапии оценивались по динамике выраженности кожных проявлений по индексу SCORAD, по уровню общего IgE, специфических IgE и специфических иммуноглобулинов G4 (sIgG4) в сыворотке крови, который рассматривался как маркер формирования толерантности к пищевым аллергенам. Данное исследование показало, что дети «несекреторного» фенотипа хуже отвечали на проводимую терапию, что подтверждает влияние «Н»-антигена на иммунный ответ. Уровень sIgG4 к белкам коровьего молока у них после курса пре- и пробиотиков с олигосахаридами на фоне базисной терапии оказался в 3,4 раза ниже, чем у детей «секреторного» фенотипа. Динамическое наблюдение в течение трех лет за пациентами с клинико-лабораторным подтверждением истинной пищевой аллергией показало, что включение в программу лечения пре- и пробиотиков с олигосахаридами обеспечило повышение эффективности общепринятой терапии и дает возможность быстрее сформировать у них толерантность к наиболее важным продуктам питания.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, антиген «Н», пробиотики, пребиотики, олигосахариды, толерантность

**ESTIMATION OF EFFECTIVENESS OF OLIGOSACCHARIDE-CONTAINING
PRO- AND PREBIOTICS IN CHILDREN
WITH “SECRETOR” AND “NON-SECRETOR” PHENOTYPES
OF FOOD ALLERGY ACCORDING TO H-ANTIGEN STATUS****Kosyakova N.I., Andreeva L.A., Balyasnikova V.S., Pankratova E.V.***Hospital of Puschino Scientific Centre RAS, Puschino, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru*

Effectiveness of oligosaccharide-containing pro- and prebiotics application in treatment of children with validated diagnosis of true food allergy with “secretor” (n = 26) and “non-secretor” (n = 27) H-antigen status was examined. The results of treatment were assessed by the dynamics of skin manifestation according to SCORAD index, by total IgE level, specific IgE levels and specific G4 immunoglobulins (sIgG4) in blood serum, which was considered as a marker of established tolerance to food allergens. The study showed that the children with “non-secretor” phenotype had poorer response to the treatment, which confirms the contribution of H-antigen into the immune response. The level of sIgG4 to cow milk proteins after the course of oligosaccharide-containing pre- and probiotics during the background therapy was 3.4-fold lower in this group than in the group of “secretor” phenotype. Dynamic observation of the patients with the true food allergy confirmed by clinical and laboratory diagnostics showed that inclusion of pre- and probiotics with oligosaccharides into the treatment schedule provided the increase of the efficacy of the conventional treatment and the opportunity for faster establishment of tolerance to the most important food components.

Keywords: children, food allergy, H-antigen, probiotics, prebiotics, oligosaccharides, tolerance

Распространенность клинических проявлений пищевой аллергии и пищевой непереносимости регистрируется чаще у детей раннего возраста, когда организм ребенка еще не способен сформировать толерантность к пищевому антигену/аллергену, и за последние годы не имеет тенденции к снижению [1]. Известно, что отсутствие способности к формированию толерантности свидетельствует об изменении иммунного ответа у генетически предрасположенных детей [2]. Экспериментальные работы на животных показали, что изменение функций нормальной микрофлоры нарушает выработку Th1 ответа, ведет к снижению

продукции IFN- γ и IgG2a. Одновременно активизируется Th2 ответ и усиливается аллергическое воспаление. Было показано, что именно кишечная микрофлора необходима для развития связанной с кишечником лимфоидной ткани (GALT), которая в свою очередь поддерживает иммунные реакции и развитие пищевой толерантности [3]. Важную роль в формировании и развитии нормальной иммунной системы ребенка, в развитии пищевой толерантности играет программирование кишечной микрофлоры со стороны организма матери, что контролируется, в частности, экспрессией генов фукозилтрансфераз FUT2 и FUT3, отвеча-

ющих за синтез структур гликопептидов антигенов групп крови: ABO («Н»-антиген) и Льюис-антиген [4]. Ген FUT2 может отличаться полиморфизмом, что ведет к изменению экспрессии фукозилированных олигосахаридов в грудном молоке у женщин и в муцинах слизистых оболочек [5]. Состав олигосахаридов грудного молока зависит от секреторного статуса кормящей женщины, а также от присутствия в генотипе матери «Н»-антигена и антигенов системы Lewis. Влияние указанных генетических факторов определяет профиль олигосахаридов грудного молока, слюны, специфичных для носителей той или иной группы крови [5, 6]. Ранее нами были показаны различия качественного и количественного изменения состава микрофлоры как у детей с «несекреторным» и «секреторным» фенотипами, так и у их матерей. Полученные данные у детей «несекреторного» фенотипа позволили рассматривать изменения количества продуктов метаболизма микрофлоры в качестве важных факторов дисбиоза слизистых полости рта и кишечника. Более выраженные нарушения в микробиоте полости рта и кишечника наблюдались у матерей детей «несекреторного» фенотипа, что могло создать предпосылки для изменения иммунного гомеостаза ребенка и негативно отразиться на формировании микробиоты кишечника. [7]. При пищевой аллергии происходит активация клеточного звена иммунитета, в результате которой усиливается синтез не только IgE, но и IgG1 и IgG4 антител. Роль IgG в случаях пищевой аллергии становится более значимой и связана с более высоким уровнем поступления аллергена через желудочно-кишечный тракт, в отличие от ингаляционной аллергии, которая связана с более низким уровнем экспозиции аллергена [8]. Полагают, что действие IgG может быть направлено на выведение антигенов, связанных с IgE [8]. Иммунопатологическая роль подклассов IgG различается. Считается, что функции IgG1 связаны с воспалительными реакциями Th1 типа, а IgG4 ассоциированы с IgE и Th2 ответом. Однако у детей с IgE опосредованной аллергией к белку коровьего молока (БКМ) выявляются повышенные уровни как IgG4, так и IgG1 [9]. Взаимосвязь IgG4 и пищи изучалась также в рамках клинических исследований для оценки эффективности оральной иммунотерапии. Формирование толерантности к таким аллергенам, как арахис или коровье молоко, сопровождалось повышением уровня sIgG к этим продуктам [10]. Благодаря активности Т-регуляторных клеток аллерген-специфические IgG4 образуются в процессе прохождения паци-

ентом аллерген-специфической иммунотерапии и ассоциированы с формированием толерантности в результате долгосрочного воздействия аллергена [11]. Многие исследователи в настоящее время подвергают сомнению диагностическое значение определения уровня IgG, но одновременно отмечают, что у больных с симптомами пищевой аллергии уровень данного класса антител выше, чем у здоровых лиц, при этом их уровень коррелирует с выраженностью клинической симптоматики [2]. Следовательно, можно считать, что IgG4 является маркером экспозиции к аллергену и, возможно, маркером развития толерантности. Внимание исследователей постоянно привлекает экосистема кишечника, которая могла бы стать мишенью для локального и системного влияния пробиотиков на ее функции при формировании пищевой толерантности [11, 12]. Литературные данные, в которых были обобщены результаты двенадцати исследований, не выявили выраженного эффекта пробиотиков в лечении атопического дерматита [13]. Далее внимание ученых привлекли пребиотики и в первую очередь поддающиеся ферментации олигосахариды, которые могут способствовать колонизации кишечника бифидобактериями [13, 14]. Результаты исследований по применению таких пребиотиков по время беременности показали способность защитить ребенка от реализации аллергии [15], что может быть обусловлено влиянием пребиотиков как на микробиоценоз матери, на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот во время развития плода, так и на состав грудного молока [15]. Наличие большого количества олигосахаридов в грудном молоке предопределило их использование в составе детских молочных смесей. В 2017 г. Всемирная организация по аллергии выпустила рекомендации по использованию пребиотиков у детей с повышенным риском развития аллергии. Рекомендации основаны на результатах исследований влияния пребиотиков на микробиом кишечника, нарушение состава и функций которого предрасполагает к развитию аллергии [16]. Таким образом, литературные данные подтверждают, что с профилактической целью пре- и пробиотики могут применяться как у беременных и кормящих женщин, так и у детей, которых относят к группе риска по развитию аллергических заболеваний.

Цель работы – изучить эффективность применения про- и пребиотиков, содержащих олигосахариды в терапии детей с «секреторным» и «несекреторным» фенотипами по антигену «Н».

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Больницы Пущинского научного центра РАН в рамках госзадания № 075-01406-20-01 по программе № 0576-2020-0003, одобренной локальным этическим комитетом Б ПНЦ РАН, протокол № 16 от 20.11.2019 г. Все родители детей, включенных в исследование, подписывали информированное согласие. Ранее из 234 детей в возрасте от 0 до 3 лет, с клиническими проявлениями пищевой непереносимости и имеющих отягощенный аллергологический и акушерский анамнезы, у 104 детей была установлена истинная, IgE-зависимая, пищевая аллергия [7]. При исследовании «Н»-антигена слюны у 19 детей и их матерей был определен «несекреторный» фенотип. Далее при дополнительном обследовании эту группу детей дополнили еще 8 детей с негативным результатом «Н»-антигена в слюне. Все дети с «несекреторным» фенотипом составили первую группу наблюдения ($n = 27$). Методом случай-контроль была сформирована вторая группа наблюдения ($n = 26$), в которую вошли дети «секреторного» фенотипа, также в возрасте от 0 до 3 лет с верифицированным диагнозом IgE-зависимой пищевой аллергии (ПА). В исследование не включались дети с текущим обострением кожных и респираторных проявлений, с лактазной недостаточностью, целиакией, другими воспалительными заболеваниями кишечника. В зависимости от назначения пре- и пробиотика с олигосахаридами детей первой и второй групп наблюдения разбили на подгруппы:

В первую группу «а» вошли дети ($n = 12$) «несекреторного» фенотипа, не получавшие биопрепараты, в первую группу «б» ($n = 15$) – дети «несекреторного» фенотипа, получавшие биопрепараты.

Во вторую группу «а» вошли дети ($n = 11$) «секреторного» фенотипа, не получавшие биопрепараты, и во вторую группу «б» ($n = 15$) – дети «секреторного» фенотипа, получавшие биопрепараты.

В группу контроля были включены условно здоровые дети ($n = 10$) в возрасте от 0 до 3 лет без клинико-лабораторного подтверждения аллергических заболеваний. Все дети сформированных групп, включенных в исследование, наблюдались в динамике с 2019 по 2022 г., и, таким образом, с 2019 по 2022 г. под динамическим наблюдением находилось 53 ребенка с преимущественно кожными проявлениями и верифицированным диагнозом пищевой, IgE-зависимой аллергии. Стандартные исследования биологического материала проводили в клинико-диагностической и бактериологической лабораториях Б ПНЦ РАН

по методикам, утвержденным МЗ РФ. Уровень общего IgE в сыворотке крови детей определяли турбидиметрическим методом; специфический IgE (педиатрическая панель, атопическая панель) – хемилюминесцентным методом, с использованием наборов реагентов и тест-панелей на приборе OPTIGEN, Hitachi (Япония). Уровень специфических IgG4 исследовали в сыворотке крови детей методом ИФА с использованием набора реагентов «ИФА-Лактгест», разработанного в Медицинском научно-исследовательском центре «Медиан» (патент РФ 2006126792/15/029074/ от 24 июля 2006 г., регистрационное удостоверение ФСР 2008/03083 от 30 июля 2008 г.) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax – 2100. Определение «Н»-антигена в слюне проводили методом ИФА с использованием набора реагентов «Группоспот» (ООО «Гематолог», Россия) на иммуноферментном анализаторе MULTISKAN FC (Thermo Scientific Microplate Reader, США). Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась по динамике выраженности кожных проявлений у детей (по индексу SCORAD), по уровню общего IgE, специфических IgE и специфических IgG4 в сыворотке крови. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов статистических программ Statistica 8. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из литературных данных, характер вскармливания детей до года – один из наиболее важных факторов в развитии пищевой аллергии [1, 17]. Так, на момент включения в исследование среди детей до 6 месяцев на грудном вскармливании находились 34 ребенка из 53 (64,1%), на смешанном – 11 детей (20,7%) и на искусственном – 8 детей (15,2%). Из контрольной группы ($n = 10$) соответственно 5, 3 и 2 ребенка. Легкое течение заболевания (SCORAD до 20%) диагностировано было у 13 детей (24,5%), среднетяжелое и тяжелое соответственно у 39 (73,6%) и 1 (1,9%) ребенка. У всех детей ($n = 53$) с верифицированным диагнозом пищевой аллергии определялись sIgE – 3–4 класса к белкам коровьего молока, яиц, пшеницы и клещам домашней пыли. Значения общего IgE и sIgE к белкам коровьего молока были повышенными как у детей первой группы наблюдения, так и у детей второй группы, по сравнению с контрольной группой условно здоровых детей. У детей, находившихся на момент включения их в исследование на искусственном вскармливании, при динамическом наблюдении значения общего и специфического IgE ока-

зались наиболее высокими, и повышенный уровень их сохранялся на протяжении всех трех лет. Так, у детей, находившихся на грудном вскармливании, значения общего IgE были в пределах $356,8 \pm 42,7$ МЕ/мл и на фоне лечения пре- и пробиотиками с олигосахаридами снижались до $323,4 \pm 23,9$ МЕ/мл, в то время как у детей на искусственном вскармливании эти значения были соответственно $793,7 \pm 53,2$ и $722,5 \pm 25,9$ МЕ/мл, что подтверждало зависимость выраженности аллергического воспаления от формы вскармливания детей до года. Значения общего IgE в первой группе наблюдения были в 1,5 раза выше, чем у детей второй группы наблюдения, и значения их мало изменялись при назначении биопрепаратов (про- и пребиотиков с олигосахаридами). Такая же динамика была отмечена и при исследовании уровня специфических IgE. Не изменялся также и спектр аллергенов. На начало лечения уровень специфических IgG4 был низким в первой и второй группах наблюдения. У детей с «несекреторным» фенотипом даже на фоне терапии через 3 года уровень специфических IgG4 оставался ниже, чем у детей с «секреторным» фенотипом. Уровень sIgG4 в группе детей «секреторного» фенотипа на фоне терапии биопрепаратами оказался в 3,4 раза выше, чем у детей «несекреторного» фенотипа, что может указывать на более низкую способность формирования толерантности в этой группе детей и высокую вероятность более тяжелого течения аллергического воспаления (таблица). Примечательно, что по мере нарастания уровня sIgG4 постепенно снижался уровень sIgE ($p < 0,05$).

В научной литературе приводится достаточное число данных, доказывающих

эффективность пробиотических штаммов *B. lactis BB-12*, *S. thermophilus* и *L. rhamnosus GG* при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, аллергических заболеваний и ряда других состояний у детей, прежде всего раннего возраста, а смесь пребиотических олигосахаридов снижает частоту атопического дерматита в течение первых шести месяцев жизни [16]. Биопрепараты для детей с пищевой аллергией подбирались индивидуально, с учетом изменений микробиоты матерей [7]. Динамическое наблюдение за детьми, включенными в группы наблюдения, позволило установить, что у всех детей периодически возникали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, снижался аппетит, обострялись кожные проявления, беспокоил выраженный кожный зуд. Данные микробиологического обследования выявили наличие дисбиоза кишечника у всех детей групп наблюдения. Для оценки степени дисбактериоза была использована классификация И.Н. Блохиной и В.Г. Дорофейчука [18]. При обследовании у 12 детей был установлен дисбиоз первой степени, у 40 детей – второй степени и у 1 ребенка – третьей степени. Выявленные у детей с пищевой аллергией дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника были взаимосвязаны с тяжестью клинических симптомов и лабораторных данных. Всем детям назначалась элиминационная диета, организация гипоаллергенного быта, базисная терапия (антигистаминные препараты второго поколения, наружная терапия эмолентами, топическими глюкокортикостероидами (ГКС), и/или по показаниям ингибиторы кальциневрина).

Показатели sIgE к белкам коровьего молока и sIgG4 к белкам коровьего молока в динамике на начало лечения и через 3 года

Показатели	Гр. 1а, не получающие биопрепараты N = 12		Гр. 1б, получающие биопрепараты N = 15		Гр. 2а, не получающие биопрепараты N = 11		Гр. 2б, получающие биопрепараты N = 15		Гр. контроля n = 10 условно здоровые дети
	На начало лечения	Через 3 года	На начало лечения	Через 3 года	На начало лечения	Через 3 года	На начало лечения	Через 3 года	
sIgE нг/мл к белкам мо- лока	$512,4 \pm 76,3$	$348,12 \pm 32,8$	$541,12 \pm 41,1$	$299,61 \pm 32,1$	$522,44 \pm 72,3$	$311,4 \pm 49,5$	$512,87 \pm 47,2$	$278,7 \pm 38,7$	0,0
sIgG4 мкг/мл к белкам молока	$3,5 \pm 0,9$	$21,9 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,5$	$39,7 \pm 31,1$	$4,5 \pm 1,1$	$76,3 \pm 6,3$	$3,9 \pm 1,1$	$134,2 \pm 12,3$	$2,9 \pm 0,5$

$P < 0,05$.

Детям первой и второй групп наблюдения (по 15 детей из каждой группы) в течение 30 дней с момента выявленных у них проявлений дисбиоза кишечника на фоне базисной терапии назначались, индивидуально подобранные, биопрепараты, содержащие про- и пребиотики с олигосахаридами. Биопрепараты назначались по два-три курса в год в зависимости от тяжести течения заболевания. Дети группы контроля биопрепараты не получали. Данные исследований последних десятилетий показали значение олигосахаридов грудного (женского) молока для коррекции микробиоза кишечника у детей, особенно раннего возраста, которые представляют собой семейство уникальных структурно разнообразных не конъюгированных гликанов [19].

В исследованиях *in vitro* было показано прямое взаимодействие олигосахаридов грудного молока с клетками иммунной системы, а именно с Toll-подобными рецепторами Т клеток [20], что также указывало на возможность системного влияния олигосахаридов грудного молока на иммунную систему. Это послужило основанием включить в комплексное лечение пре- и пробиотики с олигосахаридами, которые подбирались индивидуально. На момент начала терапии у детей первой группы наблюдения индекс SCORAD был равен $38,1 \pm 2,1$ и у детей второй группы наблюдения – $36,9 \pm 1,8$. После комплексной базисной терапии с применением биопрепаратов значительное улучшение отмечено в первой группе у 8 детей (53,3%) и во второй группе – у 12 (80%) детей, индекс SCORAD стал у них соответственно $28,9 \pm 2,6$ и $18,6 \pm 4,3$. Через 3 года ремиссия кожных проявлений была достигнута у 9 пациентов первой группы (60%) и у 13 детей второй группы (86,6%), это подтвердило, что дети с «секреторным» фенотипом лучше отвечали на терапию. У всех детей групп наблюдения отмечалась хорошая переносимость назначаемых препаратов, не регистрировались какие-либо побочные реакции при применении пре- и пробиотиков с олигосахаридами.

Заключение

Данное исследование показало, что дети «несекреторного» фенотипа хуже отвечали на проводимую терапию, что подтвердило влияние «Н»-антигена на иммунный ответ.

Уровень sIgG4 к белкам коровьего молока у них после курса пре- и пробиотиков с олигосахаридами на фоне базисной терапии оказался в 3,4 раза ниже, чем у детей «секреторного» фенотипа. Динамическое наблюдение в течение трех лет за пациен-

тами с клинико-лабораторным подтверждением истинной, IgE-зависимой, пищевой аллергии показало, что включение в программу лечения пре- и пробиотиков с олигосахаридами обеспечило повышение эффективности общепринятой терапии и позволило быстрее сформировать у них толерантность к наиболее значимым продуктам питания.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. МКБ 10: L20.8/L27.2/K52.2/T78.1 Профессиональные ассоциации: Союз педиатров России, 2018. 50 с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ковтун О.П., Новик Г.А., Макарова С.Г., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А., Привалова Т.Е., Сновская М.А. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией // Педиатрическая фармакология. 2021. № 18 (3). С. 245–263. DOI: 10.15690/pf.v18i1.2286.
3. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2013. No. 4. P. 203–214.
4. Marionneau S., Caillean-Thomas A., Rocher J., Le Moullac-Vaidye B., Ruvoën N., Clément M., Le Pendu J. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie.* 2001. Vol. 83. No. 7. P. 565–573. DOI: 10.1016/s0300-9084(01)01321-9.
5. Alexander J. Noll, Ying Yu, Yi Lasanajak, Geraldyn Duska-McEwen, Rachael H. Buck, David F. Smith Richard D. Cummings. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochemical Journal.* 2016. Vol. 473. No. 10. P. 1343–1353. DOI: 10.1042/BCJ20160046.
6. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Васина М.Н. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. *Фундаментальные и прикладные аспекты // Вопросы современной педиатрии.* 2013. Т. 12. № 4. С. 18–25.
7. Косякова Н.И., Андреева Л.А., Панкратова Е.В. Поиск новых возможностей диагностики пищевой аллергии и пищевой непереносимости у детей // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020. № 8. С. 32–36. DOI: 10.17513/mjpf.13112.
8. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., duToit G., Eigenmann P., Fernandez Rivas M., Halken S., Hickstein L., Høst A., Knol E., Lack G., Marchisotto M.J., Niggemann B., Nwaru B.I., Papadopoulos N.G., Poulsen L.K., Santos A.F., Skypala I., Schoepfer A., Van Ree R., Venter C., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Panesar S., de Silva D., Soares-Weiser K., Sheikh A., Ballmer-Weber B.K., Nilsson C., de Jong N.W., Akdis C.A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014. vol. 69. no. 5. P. 590–601. DOI: 10.1111/all.12429.
9. Мунблит Д.Б., Корсунский И.А. Определение специфических IgG-антител к пищевым продуктам в диагностике пищевой аллергии: миф или реальность? // *РМЖ.* 2016. № 18. С. 1206–1209.
10. Stacie M. Jones, Laurent Pons, Joseph L. Roberts, Amy M. Scurlock, Tamara T. Perry, Mike Kulis, Wayne G. Shreffler, Pamela Steele, Karen A. Henry, Margaret Adair, James M. Francis, Stephen Durham, Brian P. Vickery, Xiaoping Zhong, A. Wesley Burks. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 124. No. 2. P. 292–300, e1–97. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.022.

11. Satoguina J.S., Weyand E., Larbi J., Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. *J Immunol.* 2005. Vol. 174. No. 8. P. 4718–4726.
12. Morelli L., Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *J Clin Gastroenterol.* 2012. Vol. 46. Suppl: S1–S2. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318269fdd5.
13. Christian Braegger, Anna Chmielewska, Tamas Decsi, Sanja Kolacek, Walter Mihatsch, Luis Moreno, Małgorzata Pieścik, John Puntis, Raanan Shamir, Hania Szajewska, Dominique Turck, Johannes van Goudoever, ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011. Vol. 52. No. 2. P. 238–250. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318181fb9e80.
14. Лукьянова О.Л., Боровик Т.Э., Суржик А.В. Новые взгляды на понятие «пребиотики» и их влияние на организм ребенка // *Вопросы современной педиатрии.* 2017. Т. 16. № 6. С. 516–521. DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1825.
15. Takayuki Kubota, Naoki Shimojo, Ken Nonaka, Masakatsu Yamashita, Osamu Ohara, Yuka Igoshi, Naoko Ozawa, Taiji Nakano, Yoshinori Morita, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Kohki Chiba, Yoshitaka Nakamura, Shuji Ikegami, Kentaro Masuda, Shuichi Suzuki, Yoichi Kohno. Prebiotic consumption in pregnant and lactating women increases IL-27 expression in human milk. *Br J Nutr.* 2014. Vol. 111. No. 4. P. 625–632. DOI: 10.1017/S0007114513003036.
16. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006. Vol. 91. No. 10. P. 814–819. DOI: 10.1136/adc.2006.098251. Epub 2006 Jul 27.
17. Rueter K., Prescott S.L. and Palmer D.J. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *J Paediatr Child Health.* 2015. Vol. 51. No. 10. P. 62–969. DOI: 10.1111/jpc.12951.
18. Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г. Дисбактериозы. М.: Медицина, 1979. 176 с.
19. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012. Т. 22. № 9. С. 1147–1162. DOI: 10.1093/glycob/cws074.
20. Гмошинский И.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Боковская О.А. Олигосахариды грудного молока в детских смесях: вчера, сегодня, завтра // *Лечащий врач.* 2022. № 2 (25). С. 40–48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.007.