

Современные взгляды на патогенез аллергических заболеваний

Л.А.Кцюян, Т.М.Бабакехвян
Арабкир Медицинский комплекс – Институт
здоровья детей и подростков, Ереван,
Армения

В статье представлен обзор литературы, посвященный гипотезам «гигиены» и «старых друзей», патогенетической роли иммуноглобулинов разных изоформ в развитии аллергических заболеваний, этиологической структуре пищевой аллергии, современному взгляду на механизмы ее развития. Освещены также вопросы, касающиеся механизмов формирования оральной толерантности. Широко обсуждается кишечная микробиота, ее влияние на формирование аллергического заболевания.

Ключевые слова: иммунная система ребенка, оральная толерантность, синдром перекрестной реактивности, современный взгляд на механизмы развития пищевой аллергии, кишечная микрофлора, кишечная микрофлора и формирование аллергического заболевания.

Modern view upon the pathogenesis of allergic diseases

L.A.Ktsoyan, T.M.Babakyokhvyan
Arabkir JMC Erevan, Armenia

The modern literature general review dedicated to the hypothesis of "hygiene", "old friends", pathogenetic role of immunoglobulins of different types in the evolution of different allergies, food allergy etiology, modern view upon the mechanisms of its development are introduced in the article. The mechanisms of oral tolerance shaping are also summarized. Intestinal microbiota, its impacts upon the formation of allergy is widely discussed.

Key words: child's immune system, oral tolerance, syndrome of cross-reactivity, modern aspects of pathogenesis of food allergy, intestinal microflora, intestinal microflora and formation of allergic disease.

Многочисленные исследования, выполненные в разных регионах мира и охватывающие разные возрастные группы населения, показали, что за последние десятилетия проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы.

В 1989 г. на основании результатов экспериментальных и клинических исследований D.Strachan [1] выдвинул «гигиеническую концепцию» развития аллергии, согласно которой, чистота (точнее, уменьшение разнообразия антигенов, с которыми встречается организм) вредна для здоровья [2–4]. В последние годы данная теория нашла немало экспери-

ментальных подтверждений для объяснения развития аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований лимфоидного происхождения [5, 6]. Более того, в 1990 г. Вейнсток и соавт. впервые выдвинули «гипотезу гигиены воспалительных заболеваний кишечника», согласно которой на формирование иммунной системы детей отрицательно влияет чрезмерная гигиена, в результате чего в дальнейшем увеличивается вероятность развития воспалительных заболеваний кишечника [7]. Основываясь на этом, выдвигались даже предположения о возможности терапии ряда аутоиммунных заболеваний с помощью инфицирования пациентов низкопатогенными гельминтами [8]. R.Maizels [9], H.Santiago et. al. [10] показали молекулярную схожесть между аллергенами окружающей среды и белками гельминтов. Авторы предполагают, что гельминтная инфекция может уменьшить, снять аллергическое воспаление, а значит и аллергическое заболевание. Известно, что контакты с бактериальными и глистными антигенами, которые выполняют роль «тренировочных» антигенов для иммунной системы ребенка, способствуют формированию верного баланса между Th1 и Th2 звеньями иммунитета. Согласно вышесказанному, иммунологическая основа гигиенической теории объясняется дисбалансом дифференцировки Т-хелперов в Th1 и Th2 [2]. Результаты многих исследований показали, что аллергический тип иммунного ответа не может быть полностью объяснен дисбалансом дифференцировки хелперов в Th1 и Th2. Позднее, гипотеза «гигиены» дала толчок к развитию целого направления, посвященного установлению механизмов влияния бактериального окружения на развитие аллергической патологии – гипотеза «старых друзей» или гипотеза «микробиоты» [11]. Согласно этой гипотезе, недостаточная микробная колонизация с рождения – фактор риска развития аллергических заболеваний [12]. Изменения, которые она внесла в «гипотезу гигиены» состоят в том, что для тонкой настройки и гармоничного развития регуляторных механизмов иммунитета важны не любые антигены окружающей среды, а прежде всего «старые друзья» – микроорганизмы и паразиты, которые обладают низкой патогенностью и давно сосуществуют с человеком в близких отношениях [13–15]. Однако, несмотря на значительные успехи аллергологии и клинической иммунологии, патогенез аллергических заболеваний объяснен только частично.

В литературе широко обсуждаются как патогенетическая роль иммуноглобулинов разных изоформ в развитии аллергических заболеваний, так и их информативность в клинической аллергологии. Однако эти данные – весьма неоднозначны [16–19].

В одних исследованиях [20–23] было продемонстрировано, что низкий уровень секреторного и сывороточного IgA может повысить риск развития аллергического заболевания. В других работах [24], наоборот, установили, что дефицит IgA часто клинически проявляется инфекциями верхних дыхательных путей и не ассоциируется с респираторной аллергией. Л.А.Кцюян и соавт. [25] показали, что частота встречаемости дефицита IgA разной степени выраженности зависит как от уровня IgE у больных с аллергодерматозами, так и от возраста больного. По мнению H.Rezvan et.al [26] и A.Szczawinska-Poplonyk [22], иммунная недостаточность и аллергия оказывают взаимное влияние и могут быть рассмотрены как «частично перекрывающийся синдром». Созревание иммунной системы в раннем детском возрасте, предрасположенность к атопии, аллерги-

ны окружающей среды и, наконец, инфекционные агенты являются необходимыми составляющими этого вопроса. Таким образом, в публикуемых работах по исследованию значимости дефицита IgA для риска возникновения и развития аллергического заболевания, имеются скудные, нередко противоречивые данные.

Учитывая ряд особенностей иммунной системы, зависящих от возраста, важным этапом на пути выяснения иммунных механизмов аллергических заболеваний являются исследования, проведенные у пациентов детского возраста [18, 27]. Н.Thorarinsdottir [28] и В.Luoviksson [29] считают, что в раннем детском возрасте медленный синтез сывороточных иммуноглобулинов А, М, G и, наоборот, ускоренное накопление IgE являются риском развития аллергических заболеваний у детей. Установлено также, что у детей младенческого возраста слабо развита система местного иммунитета, имеется возрастная незрелость в ферментной системе ЖКТ. Последние затрудняют формирование оральной толерантности и, соответственно, способствуют развитию пищевой аллергии [30, 31]. С возрастом у ребенка происходит созревание ферментных систем и барьерных свойств слизистых оболочек. Это способствует формированию оральной толерантности к пищевым аллергенам и в большинстве случаев спонтанному излечению от пищевой аллергии [30].

В последние годы на фоне некоторого снижения темпов роста распространенности респираторной аллергии – первая волна аллергии – отмечается резкое увеличение частоты патологических состояний, связанных с нарушением процессов формирования толерантности к пище [12, 32, 40]. В тот же самый период времени отмечается увеличение распространенности пищевой аллергии и у детей. А потому, пищевая аллергия, механизмы ее развития вызывают большой интерес исследователей [34–36], а пищевую аллергию образно называют «второй волной» эпидемии аллергии.

Клинические проявления пищевой аллергии выражаются в первую очередь морфологическими и функциональными изменениями пищеварительной системы, которые могут носить и острый, и хронический характер. Из отдаленных органов и систем наиболее частые проявления пищевой аллергии и у взрослых, и у детей – изменения кожных покровов: острая крапивница и ангионевротический отек Квинке, атопический дерматит, оральный аллергический синдром. Возможны другие изменения аллергического характера и в слизистых оболочках респираторного тракта. Самое тяжелое проявление пищевой аллергии – анафилактический шок. Наиболее часто встречается пищевая аллергия у больных с атопическими заболеваниями, в частности атопическим дерматитом, атопической бронхиальной астмой. Пищевая аллергия чаще отмечается у больных с заболеваниями ЖКТ и гепатобилиарной системы [30, 37, 38].

Выраженными сенсибилизирующими свойствами обладают продукты белкового происхождения, содержащие животные и растительные белки. Частота встречаемости пищевых аллергенов варьирует с возрастом. Так, аллергия к коровьему молоку чаще возникает у детей (особенно до 2 лет) и примерно у 80% из них к 5-й годовщине жизни развивается клиническая толерантность. Кроме коровьего молока, у детей первого года жизни часто выявляется гиперчувствительность к белкам куриного яйца, глютену, белкам банана, риса [2]. Наиболее же частой причиной развития пищевой аллергии у подростков и

взрослых является сенсибилизация к экзотическим фруктам, к рыбе, орехам (74%) [39, 40]. Пищевые аллергены принято подразделять на 2 группы: животные и растительные. Согласно современным данным, 65% растительных пищевых аллергенов принадлежат к 4 семействам: проламины (2S-альбумин, липид-переносящие белки); кушеры – вичилин, легумин; профилины и белки защиты – PR-белки, гомологичные главному аллергену березы Bet v 1. Для пищевых аллергенов животного происхождения выделяют 11 белковых семейств, из которых наибольшее значение придают семействам тропомиозина, казеина и парвальбумина [41].

В зависимости от способности сохранять антигенные свойства при протеолизе и термической обработке выделяют 2 класса пищевых аллергенов. Класс I – белки, устойчивые к перевариванию и термической обработке. Сенсибилизация к ним развивается в желудочно-кишечном тракте, поэтому для них чаще всего характерны генерализованные клинические проявления. К данному классу относятся аллергены молока, яиц, рыбы, арахиса и растительных продуктов, содержащих липид-переносящие белки [41].

Класс II пищевых аллергенов представлен термолabile белками, типичными для фруктов и овощей, однако они могут встречаться и в продуктах животного происхождения. Сенсибилизация к ним формируется опосредованно, за счет предшествующей аллергизации пациента гомологичными растительными белками через респираторный тракт (Bet v1-гомологичные белки, профилины). Клинические симптомы пищевой аллергии выражаются местно, в виде орального аллергического синдрома, и характерны для подростков и взрослых. Появление клинических симптомов пищевой аллергии при употреблении овощей и фруктов в этом случае будет зависеть от наличия у них гомологичных эпитопов, ответственных за перекрестную реакцию с аэроаллергенами [41].

За последние 10–15 лет имеется огромный прогресс в понимании механизмов развития пищевой аллергии. В основе истинной пищевой аллергии лежат иммунные механизмы реагирования на пищевые продукты, в то время, как пищевая гиперчувствительность неаллергического типа протекает без участия иммунной системы. Она может быть вызвана патологией ЖКТ, ферментопатиями, псевдоаллергическими реакциями после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами, а также другими факторами [2]. Истинная пищевая аллергия характеризуется иммунными опосредованными механизмами развития непереносимости пищи, которые могут развиваться по механизмам гуморального и/или клеточного типа [42]:

- гиперчувствительность немедленного (IgE-зависимого типа);
- гиперчувствительности замедленного типа (Т-зависимый);
- IgG/IgM-обусловленная (не IgE-зависимая);
- смешанная (гиперчувствительность немедленного и замедленного типов).

Наиболее хорошо изучена IgE-опосредованная пищевая аллергия. В развитии IgE-опосредованных аллергических реакций существенно значение дендритных клеток. DC2-клетки (дендритные клетки II типа) при презентации антигена направляют дифференцировку Т-клеток по Th-2 пути [40].

В последние годы особое внимание уделяют изучению такого иммуногенного феномена, как синдром перекрестной сенсибилизации. Доказано, что зача-

стую клинические проявления пищевой аллергии у пациентов не связаны с продуктами питания, а обусловлены сенсibilизацией к пыльце растений.

Синдром перекрестной реактивности (СПР) – это эволюционно сложившийся механизм защиты макроорганизма от инфекционного воздействия, негативным эффектом которого является развитие ряда аутоиммунных болезней [41]. До 90% пациентов с пищевой аллергией имеют пыльцевую косенсibilизацию. Для достоверного возникновения СПР достаточно 70% идентичности аминокислотной последовательности в белках аллергенов. Перекрестные реакции существуют не только между пыльцевыми аллергенами, но и между пылью и плодами, листьями, стеблями растений как внутри одного вида, так и среди растений разных видов [41].

Возможности современной диагностики позволяют идентифицировать «виновный» белок аллерген-триггер. Таким образом, дальнейшее изучение роли белковых компонентов аллергенов в формировании клинических фенотипов пищевой аллергии при СПР является актуальным. Накопленная информация о возможных путях и особенностях сенсibilизации позволит разработать превентивные стратегии профилактики пищевой аллергии. Новые данные о функциональных возможностях белков-аллергенов дадут возможность разработать алгоритмы диагностики и лечения пищевой аллергии с позиции персонализированной медицины, обеспечат возможность назначения элиминационной диеты с минимальным ограничением продуктов питания.

В настоящее время рассматриваются следующие функции гастроинтестинального тракта как функции иммунологического органа:

- поддержание толерантности к пищевым антигенам;
- поддержание толерантности к комменсалам;
- развитие иммунного ответа к патогенным антигенам.

Отсутствие иммунного ответа к пищевым антигенам может возникать при разрушении белка пищеварительными ферментами, невозможности преодоления антигенами кишечного эпителия и слизистого слоя (что предупреждает контакт молекул с антиген-представляющими клетками) и из-за особенностей местного иммунного ответа.

Основная особенность местного иммунитета состоит в подавлении иммунного ответа, в котором главную роль играет феномен оральной толерантности. Оральная (пищевая) толерантность – это периферическая неотвечаемость на растворимые белки, введенные оральным путем, впервые описанная почти 100 лет назад. Оральная толерантность формируется в первые месяцы жизни ребенка [43]. Природа пищевой толерантности стала понятной недавно, только после открытия механизмов мукозального иммунитета. При любом пути поступления антигенного материала через слизистую оболочку он захватывается антиген-презентирующими клетками, прежде всего дендритными. Ключевую роль в формировании оральной толерантности и аллергической реакции на пищевые аллергены в настоящее время отводят дендритным клеткам. Решающим в судьбе этих чужеродных веществ является наличие или отсутствие в их составе PAMP (pathogen-associated molecular pattern). Как известно, к ним относят молекулы или их фрагменты, по которым организм при помощи pattern-распознающих рецепторов (TLR, NOD) опознает потенциально опасные микроорганизмы. Основные носители таких рецепторов –

макрофаги, однако эти рецепторы присутствуют и на эпителиальных клетках барьерных тканей. Если в поступающих молекулах через слизистые (пищевые, принадлежащие комменсалам молекулы) PAMP отсутствуют, не происходит активации макрофагов и дендритных клеток – это толерогенные дендритные клетки. Толерогенные дендритные клетки секретируют ИЛ-10 и характеризуются слабой экспрессией костимулирующих молекул CD80 и CD86. В результате, при контакте толерогенных дендритных клеток с CD4+-клетками не происходит активация Т-клеток, а происходит развитие Treg-клеток. Регуляторные Т-клетки являются основными продуцентами супрессорных цитокинов – ИЛ-10 и TGF-β. Это предопределяет развитие анергии. Степень супрессии зависит от дозы и природы антигена. Если через слизистые оболочки поступают патогены или их PAMP-содержащие продукты, распознавание PAMP макрофагами и дендритными клетками (иммуногенные дендритные клетки) приводит к их активации, секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов и к развитию воспалительных реакций. В наименьшей степени эти различия сказываются на синтезе IgA [44].

Таким образом, в поддержании такой ареактивности ведущую роль играют 3 типа клеток: эпителиальные клетки, напрямую и постоянно контактирующие с микрофлорой, дендритные клетки и Treg-клетки. Последние продуцируют супрессорные цитокины – ИЛ-10 и TGF-β. Индукция оральной толерантности ассоциируется как с повышением продукции супрессорных цитокинов – ИЛ-10 и TGF-β (основными продуцентами являются Treg), так и со снижением продукции ИЛ-12, TGF-β и ИЛ-12/ИНФ-γ играют противоположные роли в иммунной регуляции в кишечнике и имеют решающее значение в индукции слизистого иммунного ответа и толерантности [34].

Итак, пищевые или другие чужеродные белковые антигены, поступившие орально, стимулируют активность одного из двух основных феноменов: системной иммунологической гипотвечаемости (оральную толерантность) или гиперчувствительности [43].

Установлено, что микрофлора и пищевые антигены способствуют формированию адекватного иммунитета и пищевой толерантности и у ребенка [12, 45].

Изучение микробиоценоза человека – одно из наиболее актуальных направлений медицинской науки и практики. Микробиота – это разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продукты их биохимической активности. Значительный прорыв в понимании микробиоценоза произошел с внедрением новейших молекулярно-генетических технологий, при помощи которых были идентифицированы многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию. Сам термин «нормальная микрофлора» объединяет спектр микроорганизмов, наиболее часто выделяемых из организма здорового человека [46]. Видовой состав микробного биоценоза различных отделов кишечника периодически меняется, но каждому индивидууму свойственны характерные микробные сообщества. В настоящее время установлено 6 доминирующих и превалирующих филогенетических групп микроорганизмов: группа бактериоидов, *Clostridium leptum* и *C. coccooides/Eubacterium rectale* group, бифидобактерии, *Atopobium*, лактобактерии и их родственные виды. Несмотря на доминирование одних и тех же видов бактерий, у каждого человека фекальная микробиота уникальна и отличается от микробиоты другого че-

ловека. Установлено, что основой становления кишечного микробиома служит генетический фон макроорганизма. Вместе с тем, показано, что у взрослого индивидуума при условии соблюдения постоянной диеты кишечная микрофлора достаточно стабильна и устойчива. Эта стабильность, формирующаяся на самых ранних этапах жизни человека, обусловлена наличием иммунологической толерантности к микроорганизмам, контаминирующим кишечник в период новорожденности [47]. Она способна восстанавливаться до исходного состояния в течение 30–60 дней после стрессового воздействия, например после антибиотикотерапии. Появляется все больше доказательств того, что факторы окружающей среды, психо-эмоциональное напряжение, физический стресс и существенные изменения в рационе питания влияют на видовой состав микробных ассоциаций человека, способствуя развитию дисбиоза, и тем самым возникновению нарушений в метаболизме, иммунном ответе и восприимчивости к болезням. Микробиота человека во многом определяется генетическим компонентом. В настоящее время изучается генетическая функция кишечной микрофлоры [45, 48, 49].

Основная масса индигенной кишечной микрофлоры сосредоточена в пристеночном слое слизи. Полостная (просветная) и пристеночная микрофлора – две неидентичные, но взаимосвязанные популяции, между которыми происходит постоянный обмен микроорганизмами, в результате чего формируется индивидуальный вариант нормальной кишечной микрофлоры [49]. Полостная микрофлора более изменчива, чем мукозальная. Главную же биологическую роль играет пристеночная микрофлора кишечника, которая создает колонии на муциновом слое, при этом образуется своеобразная биологическая пленка, состоящая из микробных тел и экзополисахаридного матрикса. Экзополисахариды микроорганизмов защищают микробные клетки от разнообразных физико-химических и биологических воздействий. Слизистая оболочка кишечника также находится под защитой биологической пленки. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью (GALT), которая представляет собой наиболее значительное скопление иммунных клеток в организме человека. Между колониями микроорганизмов и иммунокомпетентными клетками кишечной стенки имеется тесная взаимосвязь, что и определяет в наибольшей степени влияние микробиоценоза на формирование иммунного ответа [45].

Роль хозяина заключается в обеспечении микробиоты стабильной средой обитания и питательными веществами. Микробиота, в свою очередь, не только снабжает организм хозяина питательными компонентами, защищает от патогенных возбудителей, но и способствует развитию его желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), формированию и поддержанию адекватного иммунного ответа на протяжении всей жизни.

В настоящее время доказано, что изменение взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и организмом хозяина сопровождается развитием аллергических иммунопатологических состояний и ряда заболеваний, таких как синдром раздраженной кишки, различные виды рака, ожирение, воспалительные заболевания кишечника [46, 48].

Состояние кишечной микробиоты является важнейшим фактором здоровья ребенка. Кишечная микрофлора имеет непосредственное влияние на формирование иммунной системы ребенка. Как по-

казывают последние исследования, если ребенок находится исключительно на грудном вскармливании, то у него преобладают бифидобактерии в младенчестве, в раннем возрасте («младенческие» виды), что способствует профилактике онкопатологии кишечника в зрелые годы [47]. Чрезвычайно важным как для формирования кишечного микробиоценоза, так и для развития иммунной системы является период первоначальной колонизации кишечника. Очевидно, что нарушения естественного хода заселения кишечника микробиоты имеет отдаленные последствия для иммунной системы в целом. Причины нарушений нормальной колонизации кишечника у новорожденных, прежде всего, это антибиотикотерапия в перинатальном периоде, оперативное родоразрешение и позднее прикладывание к груди матери. По данным клинических исследований С.Г.Макаровой и соавт. [45]. Снижение количества и разнообразия комменсальной микрофлоры, особенно бифидобактерий, в период становления кишечной микробиоты достоверно увеличивало риск развития атопии у детей первых 18 мес жизни. Таким образом, индивидуальная микробиота ребенка формируется постепенно под воздействием как генетических, врожденных, так и средовых факторов. Формирование относительно стабильной микробиоты происходит к 2–4 годам [45].

Кишечная микрофлора в настоящее время относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека.

С современных позиций, микробиота, заселяющая макроорганизм, выполняет ряд жизненно важных функций по поддержанию организма хозяина в здоровом состоянии [50, 51]:

- принимает участие в формировании как местного, так и системного иммунитета;
- обеспечивает баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на слизистых оболочках;
- активирует TH1, TH2 и Treg клетки;
- играет важную роль в формировании и поддержании ОГ;
- обеспечивает защиту от патогенов;
- участвует во всех видах обмена макро и микро нутриентов;
- принимает участие в патогенезе аллергических заболеваний, в первую очередь в пищевой аллергии.

Хотя, основное внимание исследователей сфокусировано на постнатальных эффектах микробиоты, появляется все больше данных и о ее внутриутробных эффектах [12].

Наиболее тесная связь существует между кишечной микрофлорой и состоянием желудочно-кишечного тракта. С одной стороны, состоятельность пищеварительной и моторной функции ЖКТ влияет на состав кишечной микрофлоры, с другой – микробиота влияет на функцию ЖКТ [49]. Так, например IgA, связывая микроорганизмы, предотвращает их прикрепление к слизистой оболочке пищеварительного канала. Нарушения в микрофлоре приводят к снижению секреции IgA [33], нарушения в микрофлоре приводят также к снижению созревания клеток Treg, а значит к развитию пищевой аллергии и воспалительных заболеваний кишечника [52, 53].

В последние годы появились новые данные о связи кишечного биоценоза с аллергическими и аутоиммунными болезнями, а также с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с воспалительными заболеваниями кишечника, с синдромом раздраженной кишки, ожирением, сахарным диабетом,

злокачественными новообразованиями [46, 48, 49, 54, 55].

Так, известно, что состав микрофлоры детей с атопией отличается от таковой у здоровых детей, при этом микробиота имеет определенные особенности еще до развития непосредственно аллергических болезней [49, 56, 57]. Более того, Ж.В.Веселова и соавт. [46] у детей в возрасте от 1 года до 17 лет показали, что при разных нозологических формах аллергических заболеваний наблюдалась разнообразная структура микробиоценотического состава кишечника. Из результатов исследования видно, что для детей, болеющих бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом, характерны дефицит как бифидобактерий (70,6%), так и видов лактобактерий (94%), хотя при этом большинство представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) выявлялись в норме. Из УПМ наиболее часто выделяющиеся из копропроб *E.coliaceae* (до 50%) характерны для детей с аллергическим ринитом.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что формирование здоровой кишечной микрофлоры у грудного ребенка способствует развитию пищевой толерантности и снижению риска развития аллергии [55, 58].

Изменения качества микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия повышают риск атопии и у детей первых месяцев жизни. Композиция микробиоты кишечника при атопическом дерматите у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбионтной флоры и высокой частотой условно-патогенной и патогенной микрофлоры. На фоне снижения количества бифидобактерий, повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсibilизация и возникает дефицит секреторного IgA, что способствует формированию атопических болезней.

Таким образом, представители кишечной микрофлоры и пищевые белки играют важную роль в функционировании иммунной системы как в физиологических условиях, так и в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, пищевой аллергии [11, 59, 60].

В настоящее время проводятся исследования, направленные на возможности использования кишечной микрофлоры в целях предотвращения и лечения аллергических заболеваний. Просматривается насущная необходимость в разработке оригинальных подходов, которые позволят в будущем изменить направленность терапии.

Литература

1. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259–1260.
2. Зайцева С.В. Некоторые аспекты патогенеза и терапии пищевой аллергии у детей. Ж-л Трудный пациент. 2012; 8–9: 30–36. / Zajceva S.V. Nekotorye aspekty patogeneza i terapii pishhevoj allergii u detej. Zh-l Trudnyj pacient. 2012; 8–9: 30–36. [in Russian]
3. Jeurink P.V., Rijnierse A., Martin R., Garssen J., Knippels L.M. Difficulties in describing allergic disease modulation by pre-, pro- and synbiotics. *Curr Pharm Des*. 2012; 18 (16): 2369–74.
4. Matricardi P.M. The use of microbes and their products in allergy prevention and therapy. *Allergy Frontiers* 2010; 6: 277–289.
5. Zhugong L., Qian L., Bleich D., et al. Regulation of type 1 diabetes, tuberculosis, and asthma by parasites. *J of Molecular Medicine* January 2010; 88: 1: 27–38.
6. Elliot D.E., Weinstock J.V. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008; 15: 1: 128–132.
7. Shor D.B., Harel M., Rami E., Shoenfeld Y. The Hygiene theory harnessing helminths and their ova to treat autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013; 45: 2: 211–216.
8. Santiago H.C., Nutman T.B. Human Helminths and allergic disease: The hygiene hypothesis and beyond. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Aug 29; Pii: 16–0348.
9. Maizels R.M. Parasitic helminth infections and the control of human allergic and autoimmune disorders. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jun; 22 (6): 481–6.
10. Santiago H.C., Nutman T.B. Role in allergic diseases of immunological cross-reactivity between allergens and homologues of parasite proteins. *Crit Rev Immunol*. 2016; 36 (1): 1–11.
11. Hartog D.G., De Vries-Reilingh G., Wehrmaker A.M., Savelkoul H.F., Parmentier H.K., Lammers A. Intestinal immune maturation is accompanied by temporal changes in the composition of the microbiota. *Benef Microbes*. 2016 Sep; 16: 1–10.
12. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 70–77. / Novik G.A. Strategija formirovanija tolerantnosti u detej s pishhevoj allergiej. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2015; 14 (1): 70–77. [in Russian]
13. Rook G.A. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: an ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Nov 12; 110 (46): 18360–7.
14. Lowry C.A., Smith D.G., Siebler P.H., Schmidt D., Stamper C.E. et al. The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health: Implications for Public Health. *Curr Environ Health Rep*. 2016 Sep; 3 (3): 270–86.
15. Johnson C.C., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl Res*. 2016 Jul 9. pii:S1931–5244(16)30103–7.
16. Васнева Ж.П.: Особенности состояния системы иммунитета детей с аллергическим ринитом. Иммунологические аспекты ринологии, 14–16 дек. 1999; 24–31. / Vasneva Zh.P.: Osobennosti sostojanija sistemy immuniteta detej s allergicheskim rinitom. Immunologicheskie aspekty rinologii, 14–16 dek. 1999; 24–31. [in Russian]
17. Hsin C.H., Shun C.T., Liu C.M. Immunoglobulins in nasal secretions of patients with allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 May; 265 (5): 539 Vasneva Zh.P.: Osobennosti sostojanija sistemy immuniteta detej s allergicheskim rinitom. Immunologicheskie aspekty rinologii, 14–16 dek. 1999; 24–31.42.
18. Mukouyama Tokuko M.D., Yokuzuna, Sumidaku: Allergy: The Development of Bronchial Asthma in Infancy. *Official English Journal of Japan Pediatric Society*. 2007; 27: 1: 17–23.
19. Sanchez V, Echevarria G., Alfonso L. Atopic dermatitis: serum immunoglobulins and T-Lymphocyte subpopulations. *J. Investig Allergol Clin Immunol*. 1991; 1 (2): 154–8.
20. Sandin A., Bjorksten B., Bottcher M.F., Englund E., Jenmalm M.C., Braback L. High salivary secretory IgA antibody levels are associated with less late-onset wheezing in IgE-sensitized infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Aug; 22 (5): 477–81.
21. Janzi M., I.Kull, R. Sjoberg, J.Wan, E.Melen et al: Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*. 2009 Oct; 133 (1): 78–85.
22. Szczawinska-Poplonyk A. An overlapping syndrome of allergy and immune deficiency in children. *Journal of Allergy*. 2012; Article ID 658279.
23. Dzidic M., Abrahamsson T.R., Artacho A., Bjorksten B., Collado M.C., Mira A., Jenmalm M.C. Abberant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug 13 pii: S0091-6749(16)30786-2.
24. Franco A., Parrella R., Murru F., Ames P.R., Martocci F., Rotiroti G., Manfredi P.V., Cioffi D., Tommasino C., Esposito V. Lack of association between IgA deficiency and respiratory atopy in young male adults. *In Vivo*. 2011 Sep-Oct; 25 (5): 829–32.
25. Кцюян Л.А., Бабакехвян Т.М., Мирзоян А.Г. Частичное перекрытие между дефицитом IgA и аллергодерматозами у детей. Научная дискуссия: Вопросы медицины, 2012; 14–17. / Kcojan L.A., Babakehvjyan T.M., Mirzojan A.G. Chastichnoe perekryvanie mezhdud deficitom IgA i allergodermatozami u detej. Nauchnaja diskussija: Voprosy mediciny, 2012; 14–17. [in Russian]
26. Rezvan H., Dariush Ahmadi, Sharmin Esmailzadeh, Iraj Dayhimi. Selective deficiency of immunoglobulin A among healthy voluntary blood donors in Iran. *Blood Transfus*. 2009 April; 7 (2): 152–154.
27. Lundel A.-C., Hesselmar B., Saalman R., Karlsson H., Lindberg E. et al. High circulating immunoglobulin A levels in infants are associated with inte-

- stinal toxigenic *Staphylococcus aureus* and a lower frequency of eczema. *Clin Exp Allergy*. 2009 May; 39 (5): 662–70.
28. Thorarinsdottir H.K., Ludviksson B.R., Vikingsdottir T., Leopoldsdottir M.O., Ardal B. et al. Childhood Levels of Immunoglobulins and Mannan-Binding Lectin In Relation to Infections and Allergy. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2005; 61: 5: 466–474.
 29. Luoviksson B.R., Arason G.J., Thorarensen O., Ardal.B., Valdimarsson H. Allergic diseases and asthma in relation to serum immunoglobulins and salivary immunoglobulin A in pre-school children: a follow-up community-based study. *Clinical and experimental allergy*. 2005; 35: 1: 64–69.
 30. Борисова И.В., Смирнова С.В. Пищевая аллергия у детей. Часто болеющие дети. 2011; 48–50. / Borisova I.V., Smirnova S.V. Pishhevaja allergija u detej. Chasto bolejuščie deti. 2011; 48–50. [in Russian]
 31. Verhasselt V. Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunology*, 2010 May; doi:10.1038/mi.2010.25.
 32. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr. Allergy & Immunology*. 2011; 22 (1): 156–160.
 33. Mathias A., Pais B., Favre L., Benyacoub J., Corthesy B. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. *Gut Microbes*. 2014; 5 (6): 688–95.
 34. Пампура А.Н., Хавкин А.И., Киселева Е.С. Перспективы профилактики пищевой аллергии. *Русский медицинский журнал*. 2004; 16: 976–982. / Pampura A.N., Havkin A.I., Kiseleva E.S. Perspektivy profilaktiki pishhevoj allergii. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004; 16: 976–982. [in Russian]
 35. Dillon A. Food allergy. *American school board Journal*. 1997; 46: 2: 25.
 36. Vojdani A. Detection of IgE, IgG, IgA and IgM antibodies against raw and processed food antigens. *Nutrition & Metabolism*. 2009; 6: 22doi:10.1186/1743.
 37. Пыцкий В.И., Адрианова И.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. 1999; 358–360. / Пыцкий В.И., Адрианова И.В., Артомасова А.В. Allergicheskie zaboлевaniya. 1999; 358–360. [in Russian]
 38. Sicherer S.H. Food allergy: Diagnosis of food allergy. *Allergy frontiers*. 2009; 4: 373–376.
 39. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Цитокины и воспаление 2005; 3. / Luss L.V. Pishhevaja allergija i pishhevaja neperenosimost'. *Citokiny i vospalenie* 2005; 3. [in Russian]
 40. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2013; 3: 36–46. / Balabolkin I.I. Pishhevaja allergija u detej: sovremennye aspekty patogeneza i podhody k terapii i profilaktike. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2013; 3: 36–46. [in Russian]
 41. Евдокимова Т.А., Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова, М.М. Федотова, О.С. Федорова. Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 6–11. / Evdokimova T.A., F.I. Petrovskij, L.M. Ogorodova, M.M. Fedotova, O.S. Fedorova. Osobennosti klinicheskix fenotipov pishhevoj allergii pri sindrome perekrestnoj reaktivnosti. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013; 12 (2): 6–11. [in Russian]
 42. Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. 2009; 553–570. / Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergologija i immunologija. *Nacional'noe rukovodstvo*. 2009; 553–570. [in Russian]
 43. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Конфликт организма человека с его микрофлорой. *Ж-л Природа*. 2007; 7: 100–107. / Lebedev K.A., Ponjakina I.D. Konflikt organizma cheloveka s ego mikrofloroy. *Zh-l Priroda*. 2007; 7: 100–107. [in Russian]
 44. Robinson D.S., Ling E.M. Potential for manipulation of regulatory T cells in treatment or prevention of allergic disease. *Progress in Inflammation Research*. 2005; 173–203.
 45. Макарова С.Г., М.Н. Болдырева, Т.Е. Лаврова, М.И. Петровская. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (3): 21–29. / Makarova S.G., M.N. Boldyreva, T.E. Lavrova, M.I. Petrovskaja. Kischechnyj mikrobiocenozy, pishhevaja tolerantnost' i pishhevaja allergija. Sovremennoe sostojanie problemy. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2014; 13 (3): 21–29. [in Russian]
 46. Веселова Ж.В., Л.С. Козлова, Ю.П. Джиоев, Е.И. Иванова, С.М. Попкова. Микробиологическая характеристика кишечного биотопа у детей с аллергическими заболеваниями. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012; 3 (85): 2. / Veselova Zh.V., L.S. Kozlova, Ju.P. Dzhioev, E.I. Ivanova, S.M. Popkova. Mikrobiologicheskaja harakteristika kischechnogo biotopa u detej s allergicheskimi zabolevanijami. *Bjulleten' VSNC SO RAMN*. 2012; 3 (85): 2. [in Russian]
 47. Богданова Н.М., Е.М. Булатова, М.Н. Васиа. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. *Фундаментальные и прикладные аспекты. Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (4): 18–25. / Bogdanova N.M., E.M. Bulatova, M.N. Vasia. Sovremennyj vzgljad na mikrobiocenozy, immunnyj otvet i faktory, vlijajushhie na ih formirovanie. *Fundamental'nye i prikladnye aspekty. Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013; 12 (4): 18–25. [in Russian]
 48. Булатова Е.М., Н.М. Богданова. Значение кишечной микробиоты и пробиотиков для формирования иммунного ответа и здоровья ребенка. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9: 6. / Bulatova E.M., N.M. Bogdanova. Znachenie kischechnoj mikrobioty i probiotikov dlja formirovanija immunnogo otveta i zdorov'ja rebenka. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2010; 9: 6. [in Russian]
 49. Макарова С.Г., Л.С. Намазова-Баранова. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. *Что нового? Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (1): 38–45. / Makarova S.G., L.S. Namazova-Baranova. Kischechnaja mikrobiota i ispol'zovanie probiotikov v praktike pediata. Chto novogo? *Pediatricheskaja farmakologija*. 2015; 12 (1): 38–45. [in Russian]
 50. Campos-Rodriguez R., Marycarmen Godinez-Victoria, Edgar Abarca-Rojano, Judith Pacheco-Yepez, Humberto Reyna-Garfias, Reyna Elizabeth Barbosa-Cabrera, Maria Elisa Drago-serrano. Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A. *Front Integr Neurosci*. 2013; 7: 86.
 51. Alarcon P., Gonzalez M., Castro E. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response. *Rev Med Chil*. 2016 Jul; 144 (7): 910–6.
 52. Feehley T., Andrew T. Stefk, Severine Cao, Cathryn R. Nagler. Microbial regulation of allergic responses to food. *Seminars in Immunopathology* Sep 2012; 34: 5: 671–688.
 53. Per Brandtzaeg M.S. The intestinal immune system in health. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. 2012: 41–74.
 54. Maksimov O.V., Zaitseva E.V., Mazurina S.A., Revyakina V.A., Gervazieva V.B. Intestine microbiota in children with obesity and allergic diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2015 May-Jun; 3: 53–8.
 55. McCoy K.D., Koller Y. New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. *Clin Immunol*. 2015 Aug; 159 (2): 170–6.
 56. Кцоян Л.А., Бабакехьян Т.М., Мирзоян А.Г. Взаимосвязь изменения уровня иммуноглобулинов А, М, G и E при аллергических заболеваниях кожи у детей. *Аллергология и иммунология*. 2011; 12: 1: 151. / Kcojan L.A., Babakehvjyan T.M., Mirzojan A.G. Vzaimosvjaz' izmenenija urovnja immunoglobulinov A, M, G i E pri allergicheskix zabolevanijah kozhi u detej. *Allergologija i immunologija*. 2011; 12: 1: 151. [in Russian]
 57. Ipci K., Altintoprak N., Muluk N.B., Senturk M., Cingi C. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr 26.
 58. Украинцев С.Е. Профилактика аллергии у детей и пищевая толерантность. *Ж-л Здоровье Украины*. 2008; 18/1: 38–39. / Ukrainev S.E. Profilaktika allergii u detej i pishhevaja tolerantnost'. *Zh-l Zdorov'e Ukrainy*. 2008; 18/1: 38–39. [in Russian]
 59. Gabriela Fonseca-Camarillo, Janette Furuzawa-Carballeda, Luis Llorente, Jesus K. Yamamoto-Furusho. Il-10- and Il-20- Expressing epithelial and inflammatory cells are increased in patients with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Immunology*. April 2013; 33: 3: 640–648. / Gabriela Fonseca-Camarillo, Janette Furuzawa-Carballeda, Luis Llorente, Jesus K. Yamamoto-Furusho. Il-10- and Il-20- Expressing epithelial and inflammatory cells are increased in patients with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Immunology*. April 2013; 33: 3: 640–648. [in Russian]
 60. Faria A.M., Gomes-Santos A.C., Goncalves J.L., Moreira T.G., Medeiros S.R., Dourado L.P., Cara D.C. Food components and the immune system: from tonic agents to allergens. *Front Immunol*. 2013 May; 17: 4: 102.

Сведения об авторах:

Кцоян Люся Арцруновна – к.м.н., доцент, заведующая иммунологической лаборатории, «Арабкир» МК-ИЗДП, Ереван, Армения

Бабакехьян Татевик Муразиковна – врач-лаборант, «Арабкир» МК-ИЗДП, Ереван, Армения