

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616-022:612.017.3]-037:618.48:611.018.5]+618.19-008.846.9
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-183-194>

Поступила в редакцию 05.02.2025
Received 05.02.2025

Н. М. Тихон¹, С. А. Ляликов¹, М. В. Белевцев², О. Е. Кузнецов³,
В. Л. Зверко⁴, А. Н. Купчинская², О. С. Дубовик², А. К. Никольская⁵

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь

³Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
Гродно, Республика Беларусь

⁴Гродненский областной клинический перинатальный центр,
Гродно, Республика Беларусь

⁵Городская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Гродно, Республика Беларусь

СВЯЗЬ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ГРУДНОГО МОЛОКА С МАНИФЕСТАЦИЕЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Аннотация. Многие аллергические заболевания манифестируют уже в детском возрасте. Самыми ранними проявлениями аллергии являются атопический дерматит и пищевая аллергия. Период от внутриутробного до раннего постнатального развития наиболее уязвим с точки зрения становления иммунной системы ребенка и формирования фенотипов предрасположенности к болезням.

Цель работы – провести сравнительный анализ иммунного профиля пуповинной крови и грудного молока в группах детей, имеющих в анамнезе аллергическое заболевание, и у здоровых детей.

В 3-летнее проспективное когортное исследование были включены 379 беременных женщин и рожденные ими дети. Материалы для исследования: пуповинная кровь; грудное молоко, полученное через 1 и 3 мес. после рождения ребенка. Концентрации IgE, sIgA, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, TSLP, TGFβ₁, TGFβ₂, CCL17, CCL22, CXCL10 определяли методом ИФА. Дети, имеющие в анамнезе пищевую аллергию, были подвергнуты воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,008$) внутриутробно через пуповинную кровь, а в первые месяцы после рождения получали с грудным молоком меньшие ($p = 0,0025$) количества sIgA, чем дети без пищевой аллергии в анамнезе. Дети, имеющие в анамнезе атопический дерматит, были подвергнуты воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,007$) и IFN-γ ($p = 0,017$) внутриутробно через пуповинную кровь, а в первые месяцы после родов получали с грудным молоком IL-5 в относительно более высоких концентрациях ($p = 0,04$), чем дети без атопического дерматита в анамнезе. Связи с другими цитокинами не выявлено.

Таким образом, представлены данные о связи манифестации атопического дерматита и пищевой аллергии у детей раннего возраста с экспозицией внутриутробно через пуповинную кровь и в ранний постнатальный период через грудное молоко более высоких концентраций IL-5, IgE, IFN-γ и более низких уровней sIgA, что свидетельствует о вероятности иммунного программирования.

Ключевые слова: пищевая аллергия, атопический дерматит, цитокины, грудное молоко, пуповинная кровь

Для цитирования: Связь иммунного профиля пуповинной крови и грудного молока с манифестацией аллергических заболеваний у детей / Н. М. Тихон [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 183–194. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-183-194>

Natallia M. Tsikhan¹, Siarhei A. Lialikau¹, Mikhail V. Belevtsev², Aleh E. Kuzniatsou³, Uladzimir L. Zverko⁴,
Aliaksandra N. Kupchynskaya², Volha S. Dubovik², Alena K. Nikolskaya⁵

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus

³Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus

⁴Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Republic of Belarus

⁵City Clinical Emergency Hospital, Grodno, Republic of Belarus

ASSOCIATION OF UMBILICAL CORD BLOOD AND BREAST MILK IMMUNE COMPOSITION WITH ALLERGIC DISEASE MANIFESTATION

Abstract. Some allergic diseases begin in childhood. Most cases of atopic dermatitis and food allergies develop in early childhood. The intrauterine and early postnatal periods are the most vulnerable times in terms of immune system maturation and the formation of a predisposition to diseases.

The aim of the present study was to analyze the relationship between the immune profile of umbilical cord blood and breast milk with the development of allergic diseases in children. A total of 379 mother-child pairs were enrolled in the 3-year prospective cohort study. The following were measured in umbilical cord blood specimens and in breast milk samples (collected in one and three months after birth) using an ELISA test: IgE, sIgA, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, TSLP, TGFβ1, TGFβ2, CCL17, CCL22, CXCL10.

IgE levels in cord blood ($p = 0.008$) were higher and sIgA levels ($p = 0.0025$) in breast milk (collected within 3 months after birth) were lower in children who developed a food allergy than those in children who did not develop a food allergy. Children who developed atopic dermatitis were exposed in utero to higher cord blood concentrations of IgE ($p = 0.007$) and IFN-γ ($p = 0.017$). In the early postnatal period they were exposed (within first month) to higher breast milk concentrations of IL-5 ($p = 0.04$) than healthy children.

Thus, the data presented have determined a relationship between food allergy or atopic dermatitis manifestation in toddlers and intrauterine exposure via cord blood, as well as postnatal exposure via breast milk to higher concentrations of IL-5, IgE, IFN-γ and lower sIgA level. This suggests a high likelihood for immune programming.

Keywords: food allergy, atopic dermatitis, cytokines, breast milk, cord blood

For citation: Tsikhan N. M., Lialikau S. A., Belevtsev M. V., Kuzniatsou A. E., Zverko U. L., Kupchynskaya A. N., Dubovik V. S., Nikolskaya A. K. Association of umbilical cord blood and breast milk immune composition with allergic disease manifestation. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 183–194 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-183-194>

Введение. Число аллергических заболеваний, рост которых начался еще в конце предыдущего столетия, не имеет тенденции к снижению. Важным шагом в борьбе с эпидемией аллергических заболеваний является разработка эффективных мер первичной профилактики, которая должна быть основана на глубоком понимании механизмов развития аллергии [1–3].

Многие аллергические заболевания манифестируют уже в детском возрасте. Самыми ранними проявлениями аллергии являются атопический дерматит и пищевая аллергия. У 45 % детей атопический дерматит манифестирует в первые 6 мес. жизни, у 70 % – на первом году жизни [4, 5]. В этот же возрастной период появляется аллергия на белки коровьего молока и куриное яйцо [3]. Сочетание атопического дерматита с пищевой аллергией в возрасте 1 год приводит к увеличению частоты бронхиальной астмы к 3-летнему возрасту более чем в 7 раз [6].

Аллергические заболевания относят к патологии с полигенным типом наследования, а потому реализация генетической предрасположенности и развитие аллергического фенотипа зависят от множества внешних факторов, воздействующих на ребенка уже с момента его внутриутробного развития [7]. Общеизвестно, что именно первая тысяча дней жизни, включая внутриутробный период и первые два года после рождения, является критическим временным промежутком для развития иммунной системы ребенка, установления Th1/Th2 баланса и формирования иммунной толерантности [8, 9]. Основа многих хронических болезней закладывается именно в этот период, и аллергические заболевания не исключение. Механизмы, вовлеченные в процесс становления иммунной системы ребенка и развития иммунной толерантности, продолжают активно изучаться.

Синтезируемые в организме матери цитокины, а также ее иммунные клетки, попадающие в организм плода трансплацентарно, могут играть роль в становлении и «обучении» иммунной

системы ребенка. Потенциальная значимость событий, способствующих развитию аллергии в самый ранний период жизни, подтверждается рядом фактов. Так, например, в литературе описаны случаи, когда впервые в жизни у взрослых людей развивалась пищевая аллергия после трансплантации пуповинной крови (ПК) как источника кроветворных стволовых клеток. Это явление получило название «пищевая аллергия, приобретенная в результате трансплантации» [10, 11]. Есть данные о том, что содержание IgE в ПК хорошо коррелирует с уровнем материнского иммуноглобулина. Поскольку IgE не проникает через плаценту, было высказано предположение, что не IgE, а материнские цитокины могут свободно проникать в кровь ребенка и индуцировать синтез IgE у плода. Последнее потенциально возможно, поскольку зрелые В-лимфоциты появляются примерно с 9-й недели внутриутробного периода [12]. Поиск новых биомаркеров аллергических заболеваний продолжается, и внимание исследователей сфокусировано на свободно проникающих через плаценту материнских цитокинах, ассоциированных с формированием оральной толерантности (IL-4, IL-5, IL-10, TSLP, IFN- γ , факторы роста TGF- β_1 и TGF- β_2 , хемокины CCL17 и CCL22). Информация о роли некоторых из них (TSLP, факторов роста TGF- β_1 и TGF- β_2 , хемокинов CCL17 и CCL22) в патогенезе аллергических заболеваний появилась совсем недавно, многие результаты получены пока только на животных и требуют дальнейшего изучения [13, 14]. Относительно недавно показана роль TSLP в развитии таких аллергических заболеваний, как атопический дерматит, гастроинтестинальная аллергия, обсуждается его влияние на развитие атопического марша [15]. Таким образом, ранее считалось, что плацента является своеобразным барьером, отделяющим иммунную систему матери от иммунной системы плода, препятствуя его отторжению. Сегодня понятно, что иммунологически непроницаемого барьера между организмом матери и плодом нет [16].

Грудное молоко (ГМ) содержит не только питательные вещества для ребенка, но и множество иммунологически активных компонентов, в том числе иммунных клеток, цитокинов, олигосахаридов и др. [17, 18]. Иммунные факторы ГМ не только компенсируют функциональную незрелость иммунной системы слизистых оболочек младенца, как предполагалось ранее, но и способны пересекать интестинальный барьер и напрямую взаимодействовать с компонентами мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника. Благодаря этому происходит созревание и инициация дифференцировки иммунных клеток ребенка в определенном направлении, что способствует становлению мукозальной иммунной системы и формированию иммунной толерантности [19–21]. Грудное вскармливание ассоциировано со снижением риска неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, аутоиммунные и онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология. Это так называемые эффекты метаболического программирования [22]. Однако в отношении снижения риска аллергических заболеваний результаты исследований противоречивы [19, 23]. Предполагается, что причиной является разный состав ГМ. Комбинация биологически активных молекул в женском молоке, как оказалось, зависит от многих факторов, например от периода лактации, здоровья женщины, особенностей диеты и страны проживания матери, что определяет эксклюзивность грудного вскармливания для каждого ребенка [17, 24–26].

Понимание механизмов, влияющих на становление иммунной системы ребенка в самый уязвимый период (внутриутробный и ранний постнатальный) играет важную роль для прогнозирования формирования определенных фенотипов и предрасположенности к болезням, а также для разработки эффективных стратегий профилактики заболеваний.

Цель работы – провести сравнительный анализ иммунного профиля пуповинной крови и грудного молока в группах детей, имеющих в анамнезе аллергическое заболевание, и у здоровых детей.

Материалы и методы исследования. В проспективное когортное исследование, согласно разработанным критериям, были включены 379 беременных женщин с разным индивидуальным аллергоанамнезом (группа 1) и рожденные ими дети (группа 2).

Критерии отбора в группу 1.

Критерии включения: беременные женщины (III триместр) в возрасте 18–45 лет как с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, хроническая крапивница), так и без них; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: беременность, наступившая в результате ЭКО; любая соматическая патология у женщины, способная повлиять на течение и исход беременности и требующая проведения лечебных мероприятий.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; отсутствие комплаентности; патологическое течение беременности; преждевременные роды; родоразрешение путем экстренного кесарева сечения; признаки инфекционного заболевания в течение месяца, предшествующего родам; прием стероидов за 1 мес. до исследования.

Критерии отбора в группу 2.

Критерии включения: возраст от 0 до 1 мес.; письменное информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии не включения: недоношенность; ребенок, родившийся в результате ЭКО.

Критерии исключения: тяжелое течение сопутствующей соматической патологии, признаки инфекционного заболевания в неонатальном периоде, отказ родителей от участия в исследовании, отсутствие комплаентности.

Для дальнейшего анализа группы 1 и 2 были разделены на подгруппы исследования и сравнения в зависимости от аллергологического анамнеза у матерей: подгруппа исследования 1 ($n = 114$) – беременные женщины, имеющие аллергическое заболевание; подгруппа сравнения 1 ($n = 265$) – беременные женщины без аллергического анамнеза; соответственно, подгруппа исследования 2 ($n = 114$) – дети, рожденные женщинами из подгруппы исследования 1; подгруппа сравнения 2 ($n = 265$) – дети, рожденные женщинами из подгруппы сравнения 1.

Динамическое клиническое наблюдение за детьми, включенными в исследование, проводилось педиатром и аллергологом-иммунологом с установленной периодичностью – с рождения и до 3 лет (в 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 мес., дополнительно – по показаниям при наличии симптомов аллергического заболевания). Диагноз атопический дерматит выставляли на основании модифицированных критериев, предложенных J. M. Hanifin и G. Rajka [5]. Пищевую аллергию подтверждали на основании анализа клинической симптоматики и результатов элиминационно-провокационного теста, дополнительно определяли в сыворотке крови sIgE к пищевым аллергенам методом ImmunoCap [27]. Для получения данных об акушерском и семейном аллергологическом анамнезе использовали специально разработанный опросник.

Проводимое исследование соответствовало этическим принципам и было одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.02.2021 г.).

Материалы для исследования: ПК; ГМ, полученное через 1 и 3 мес. после рождения ребенка (ГМ1 и ГМ2 соответственно).

Забор ПК осуществляла акушерка родового отделения УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» или УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно». ПК забирали после рождения ребенка из *v. umbilicalis*, центрифугировали 1 500×g в течение 10–15 мин, полученную плазму хранили первые 3 мес. при -24°C , далее при -70 (80) $^{\circ}\text{C}$.

Женщины, включенные в исследование, были подробно инструктированы о способе сбора образцов ГМ. При наличии острого инфекционного заболевания забор биологического материала проводился не ранее, чем через 2 недели после завершения инфекционного эпизода. ГМ после сцеживания в стерильный контейнер оставляли в холодильнике на 4–6 ч, после чего замораживали и хранили при температуре -70°C ; после размораживания молоко центрифугировали 1 500×g в течение 15 мин при $+4^{\circ}\text{C}$, для анализа использовали сыворотку, липидный слой утилизировали.

Концентрации иммунных факторов в ПК и ГМ определяли в лаборатории ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии». Уровни иммуноглобулина E (IgE), секреторного иммуноглобулина A (sIgA), интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), трансформирующих факторов роста β_1 и β_2 (TGF β_1 , TGF β_2), хемокинов (CCL17, CCL22, CXCL10) в ПК и ГМ определяли методом ИФА согласно рекомендациям в инструкции к используемым ИФА-наборам (Fine test, Китай), применяя автоматический анализатор SUNRISE TECAN (Австрия).

Для показателей, изучаемых в динамике (в ГМ в 1 и 3 мес.), рассчитывали абсолютный (D) и относительный (KD) прирост их концентрации. D рассчитывали как разность между уровнем изучаемого показателя X в 3 мес. (X2) и 1 мес. (X1): $D_x = X_2 - X_1$. KD рассчитывали как частное от деления абсолютного прироста на уровень изучаемого показателя в 1 мес. (X1): $KD_x = D_x / X_1$.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10.0, лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Количественные переменные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Качественные переменные описывали абсолютными значениями и относительными частотами (абс. (%)). Межгрупповые различия оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и ANOVA Краскела–Уоллиса. Нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$, для промежуточных значений $0,05 < p \leq 0,10$ обсуждали тенденцию к достоверности.

Результаты и их обсуждение. Основные характеристики групп наблюдения представлены в табл. 1, 2.

Подгруппа исследования 1 и подгруппа сравнения 1 статистически значимо не различались в зависимости от вида родоразрешения, возраста наступления беременности.

Подгруппа исследования 2 и подгруппа сравнения 2 были сопоставимы по полу и особенностям вскармливания в первые месяцы жизни. Отягощенный анамнез по аллергии со стороны

Таблица 1. Характеристика группы 1

Table 1. Characteristics of the group 1

Показатель	Подгруппа исследования 1	Подгруппа сравнения 1	Всего
Кол-во женщин, абс. (%)	114 (30)	265 (70)	379 (100)
Возраст на момент наступления беременности, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	30 [26; 35]	30 [26; 33]	30 [26; 33]
Вид родоразрешения, абс. (%):			
естественные роды	65 (57)	146 (55)	211 (56)
кесарево сечение	49 (43)	119 (45)	168 (44)
Аллергическое заболевание, абс. (%):			
кожные формы аллергии	37 (32)	—	
респираторная аллергия	58 (51)	—	
сочетанный вариант	19 (17)	—	

П р и м е ч а н и е. Кожные формы аллергии – атопический дерматит, хроническая крапивница, аллергический контактный дерматит; респираторная аллергия – бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит; сочетанный вариант – формы кожной и респираторной аллергии.

Таблица 2. Характеристика группы 2

Table 2. Characteristics of the group 2

Показатель	Подгруппа исследования 2	Подгруппа сравнения 2	Всего
Кол-во детей, абс. (%)	114 (30)	265 (70)	379
Пол, абс. (%):			
девочки	53 (46)	125 (47)	178 (47)
мальчики	61 (54)	140 (53)	201 (53)
Вид вскармливания на 1-м месяце жизни, абс. (%):			
естественное	74 (65)	154 (58)	228 (60)
смешанное	24 (21)	63 (24)	87 (23)
искусственное	16 (14)	48 (18)	64 (17)
Вид вскармливания на 3-м месяце жизни, абс. (%):			
естественное	67 (59)	135 (51)	202 (53)
смешанное	18 (16)	37 (14)	55 (15)
искусственное	29 (25)	93 (35)	122 (32)
Аллергическое заболевание у отца, абс. (%):			
кожные формы аллергии	8 (7)	15 (6)	23 (6)
респираторная аллергия	12 (11)	33 (13)	45 (12)
сочетанный вариант	—	—	—

отца имели примерно 20 % детей, включенных в исследование. Кожные и респираторные формы аллергии у отца ребенка определялись примерно с одинаковой частотой в обеих подгруппах детей.

Атопический дерматит диагностирован у 54 детей (54/379): в подгруппе исследования – у 15,0 % (17/114), в подгруппе сравнения – у 14,0 % (37/265) ($p > 0,05$). Пищевая аллергия подтверждена у 11,3 % детей (30/265) из группы сравнения и у 18,4 % детей (21/114) из группы исследования ($p > 0,05$). У 78,4 % детей (40/51) диагностирована аллергическая реакция на молоко, у 58,8 % (30/51) – клинически значимая аллергическая реакция на яйцо, у 37,3 % (19/51) – аллергия на оба пищевых аллергена (на яйцо и молоко) и только у 2,0 % (1/51) – аллергия на пшеницу. Наиболее часто пищевая аллергия проявлялась кожными симптомами (при аллергии на молоко – у 52,5 %, на яйцо – у 76,7 %), на втором месте по частоте были сочетанные кожно-интестинальные или кожно-респираторные симптомы (у 30 % детей – аллергия на молоко, у 20 % – аллергия на яйцо), симптомы только со стороны желудочно-кишечного тракта (при аллергии на молоко – у 15,0 %, на яйцо – только у 3,3 %) встречались реже.

Сравнительный анализ иммунного профиля ПК и ГМ в группах детей с разным анамнезом (3-летний период наблюдения) в отношении манифестации аллергических заболеваний выявил следующие особенности.

Дети, имеющие в анамнезе пищевую аллергию, подвергались воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,008$) внутриутробно через ПК, а в первые месяцы после рождения получали гораздо меньшие ($p = 0,0025$) количества sIgA с ГМ (табл. 3, рис. 1, 2), чем дети без пищевой аллергии в анамнезе. Следует обратить внимание также на относительно более высокие уровни в ПК T2-ассоциированного хемокина CCL22 ($p = 0,067$) у детей с пищевой аллергией в анамнезе.

Таблица 3. Содержание некоторых цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (нг/мл) в пуповинной крови и грудном молоке женщин в группах детей с разным анамнезом относительно пищевой аллергии

Table 3. Umbilical cord blood cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) concentrations and breast milk cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) levels for groups of children with different catamnesis regarding food allergy

Показатель	Пищевая аллергия в анамнезе						<i>p</i>
	Да			Нет			
	<i>n</i>	Me	Q ₁ ; Q ₃	<i>n</i>	Me	Q ₁ ; Q ₃	
IgE (ПК)	10	37,2	30,12; 83,00	93	27,41	23,81; 37,02	0,008
CCL22 (ПК)	11	840,24	433,64; 1675,6	93	407,58	236,18; 890,20	0,067
IgE (ГМ2)	34	14,49	9,39; 53,92	99	10,14	7,04; 21,93	0,096
sIgA (ГМ2)	23	120,26	109,69; 192,36	49	235,06	139,35; 298,00	0,0025
D IL-5	33	3,03	1,31; 5,21	95	−0,27	−3,98; 4,10	0,005
KD IL-5	33	0,5	0,08; 1,70	94	−0,14	−0,65; 0,69	0,001
D IFN-γ	28	0,76	−0,77; 6,57	70	−0,55	−7,27; 1,44	0,023
KD IFN-γ	27	0,02	−0,31; 1,47	64	−0,40	−0,74; 0,16	0,006

Примечание. Здесь и в табл. 4: *p* – статистическая значимость различий (Манна–Уитни тест). ГМ2 – грудное молоко, полученное через 3 мес. после родов; D – абсолютный прирост концентрации вещества в грудном молоке; KD – относительный прирост концентрации вещества в грудном молоке.

Дети, имеющие в анамнезе атопический дерматит, подвергались воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,007$) и IFN- γ ($p = 0,017$) внутриутробно через ПК (табл. 4, рис. 3, 4), а в первые месяцы после родов получали более высокие концентрации ($p = 0,04$) IL-5 с ГМ, чем дети без атопического дерматита в анамнезе.

Связи других определяемых нами в биологических жидкостях цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-25 TGF β ₁, TGF β ₂, CCL17, CXCL10) с манифестацией аллергопатологии не выявлено.

Клиническое значение имеет не только содержание иммунных факторов в биологических жидкостях в определенный период времени, но и динамика их концентрации в ГМ. По данным литературы, цитокиновый профиль ГМ варьируется в течение лактационного периода, при этом наиболее высокие концентрации многих иммунных факторов отмечаются в молозиве, а по мере

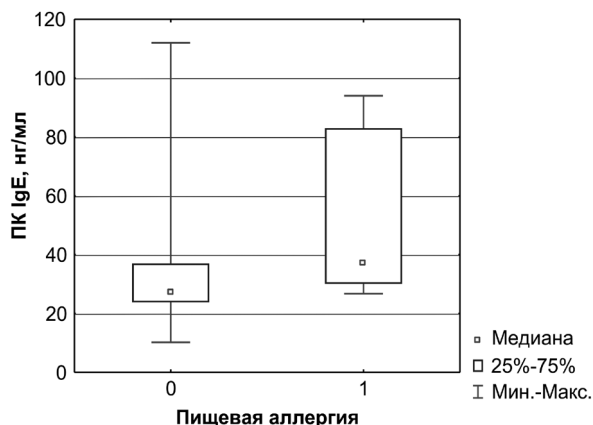


Рис. 1. Содержание IgE в пуповинной крови детей с пищевой аллергией в анамнезе (1) и детей без пищевой аллергии в анамнезе (0)

Fig. 1. Cord blood IgE concentrations in children who have developed a food allergy (1) and in those who have not (0)

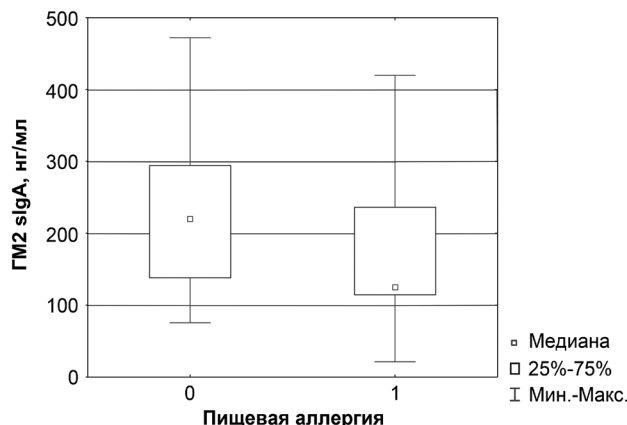


Рис. 2. Содержание sIgA в грудном молоке (через 3 мес. после родов), которое получали дети с пищевой аллергией в анамнезе (1), и у детей без пищевой аллергии в анамнезе (0)

Fig. 2. Breast milk (collected in 3 months after birth) sIgA concentrations in children who have developed a food allergy (1) and in those who hasn't developed (0)

увеличения длительности лактации их уровни в зрелом молоке снижаются. Динамика иммунных показателей имеет не одинаковый тренд и может зависеть также от географического региона проживания, особенностей акушерского анамнеза, питания [17, 21]. Согласно ранее опубликованным нами данным, в ГМ женщин, проживающих в западном регионе Беларуси, концентрации TGFβ, TSLP и IL-4 снижаются, а уровень sIgA увеличивается в период с первого по третий месяц после родов [28]. Известно, например, что меньшая скорость снижения TGFβ₁ в течение первого месяца после родов обладает протективным действием в отношении развития экземы у детей [29]. В обследуемой нами когорте детей наиболее значимой относительно прогноза развития как пищевой аллергии, так и атопического дерматита оказалась динамика IL-5 и IFN-γ в ГМ (см. табл. 3, 4). Статистически значимое снижение концентраций IL-5 и IFN-γ в ГМ в первые месяцы после родов характерно для группы детей, не имеющих в анамнезе пищевой аллергии и атопического дерматита, в то время как увеличение или отсутствие динамики концентраций IL-5 и IFN-γ в ГМ, которое получали дети в первые 3 мес. после рождения, было описано для детей, имеющих в анамнезе пищевую аллергию или атопический дерматит.

Описанные выше взаимосвязи между уровнем цитокинов и риском развития аллергических заболеваний представляются вполне логичными. Так, IL-5 и CCL22 являются одними из главных

Таблица 4. Содержание некоторых цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (нг/мл) в пуповинной крови и грудном молоке женщин в группах детей с разным анамнезом относительно атопического дерматита

Table 4. Umbilical cord blood cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) concentrations and breast milk cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) levels for groups of children with different catamnesis regarding atopic dermatitis

Показатель	Атопический дерматит в анамнезе						p
	Да			Нет			
	n	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	Me	Q ₁ ; Q ₃	
IFN-γ (ПК)	7	159,86	84,04; 942,42	37	37,0	5,64; 113,28	0,017
IgE (ПК)	16	35,92	29,99; 65,77	87	26,61	23,33; 37,02	0,007
IL-5 (ГМ2)	33	11,66	5,25; 61,44	107	5,89	2,00; 16,98	0,040
IgE (ГМ2)	31	14,51	9,19; 50,7	102	10,48	6,89; 21,93	0,080
D IL-5	31	3,03	−0,14; 10,03	97	−0,10	−3,26; 4,02	0,017
KD IL-5	31	0,45	−0,11; 1,70	96	−0,09	−0,64; 0,67	0,004
D IFN-γ	26	1,79	−0,40; 6,55	72	−0,60	−7,00; 1,39	0,014
KD IFN-γ	24	0,14	−0,27; 1,11	67	−0,34	−0,79; 0,29	0,013

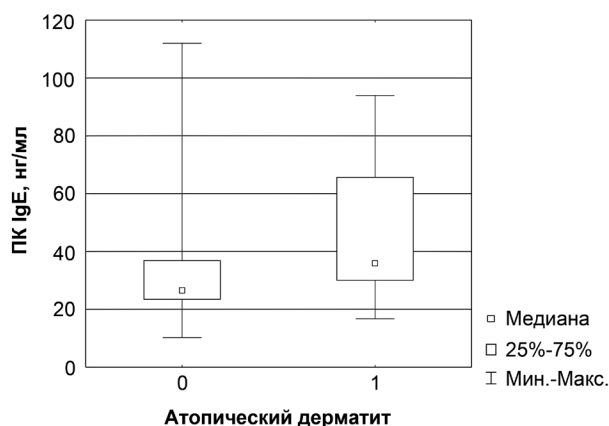


Рис. 3. Содержание IgE в пуповинной крови детей с атопическим дерматитом в анамнезе (1) и без атопического дерматита в анамнезе (0)

Fig. 3. Cord blood IgE concentrations in children who have developed atopic dermatitis (1) and in those who have not (0)



Рис. 4. Содержание IFN-γ в пуповинной крови детей с атопическим дерматитом в анамнезе (1) и без атопического дерматита в анамнезе (0)

Fig. 4. Cord blood IFN-γ concentrations in children who have developed atopic dermatitis (1) and in those who have not (0)

цитокинов, ассоциированных с развитием T2-воспаления и аллергических заболеваний. IL-5 важен для активации и пролиферации эозинофилов, а CCL22 – для привлечения Th2-клеток [13, 30]. У детей с диагностированной сенсибилизацией в анамнезе отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем CCL22 в ПК и уровнем общего IgE, а также тенденция к более высокому соотношению CCL22/CXCL10 [13]. Определяемый в ПК IgE, вероятно, фетального происхождения, поскольку этот иммуноглобулин не может проникать через плаценту. Более высокий уровень IgE в ПК, как было неоднократно показано в научных исследованиях, связан с повышенным риском манифестации аллергических заболеваний у детей уже в раннем возрасте [31, 32]. IFN-γ является провоспалительным цитокином и обычно подавляет активность T2-ответа. Однако, как известно, IFN-γ повышает проницаемость эпителиальных барьеров посредством воздействия на функцию плотных соединений (TJ), а дисфункция эпителиальных барьеров на стадии внутриутробного и раннего постнатального созревания иммунной системы способствует нарушению формирования оральной толерантности и развитию аллергии [19, 23, 33]. Защитная роль sIgA в отношении развития аллергических заболеваний хорошо известна [34]. Исследование PASTURE показало, что содержание sIgA в ГМ обратно пропорционально связано с риском развития атопического дерматита у младенцев [35, 36]. Согласно данным других авторов, более высокий уровень sIgA в ГМ обладает протективным действием в отношении аллергии к белку коровьего молока [37].

Таким образом, экспозиция внутриутробно через ПК и в раннем возрасте через ГМ относительно более высоких концентраций IL-5, IgE, IFN-γ и в то же время отсутствие снижения в динамике концентраций IL-5 и IFN-γ в ГМ в течение первых месяцев после родов, а также более низкие уровни sIgA в ГМ в этот период могут приводить к сдвигу Th1/Th2 равновесия у ребенка в сторону доминирования T2-ответа и к нарушению формирования оральной толерантности, что подтверждает связь с развитием в анамнезе у детей пищевой аллергии и атопического дерматита.

Заключение. Впервые представлены данные о связи манифестации атопического дерматита и пищевой аллергии у детей раннего возраста с экспозицией внутриутробно через пуповинную кровь и в ранний постнатальный период через грудное молоко более высоких концентраций IL-5, IgE, IFN-γ и более низких уровней sIgA. Приведенные данные свидетельствуют о возможности иммунного программирования и формирования проаллергического фенотипа у детей уже в первые месяцы жизни. В свою очередь, коррекция факторов, потенциально влияющих на содержание цитокинов и иммуноглобулинов в грудном молоке и пуповинной крови, может в последующем иметь практическое значение и использоваться в рамках мероприятий по первичной профилактике аллергических заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках Государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.32 (01.01.2022–31.12.2024; № государственной регистрации 20220218, от 28.02.2022).

Acknowledgements. The study has been funded by the State Research Program for 2021–2025 No. 4 “Translational Medicine”, subprogram 4.2 “Fundamental Aspects of Medical Science”, task 3.32 (01.01.2022–31.12.2024; state registration №20220218, dated 28.02.2022).

Список использованных источников

1. Early intervention and prevention of allergic diseases / H. A. Brough, B. J. Lanser, S. B. Sindher [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 7, N 2. – P. 416–441. <https://doi.org/10.1111/all.15006>
2. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study / M. I. Asher, C. E. Rutter, K. Bissell [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, N 10311. – P. 1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)
3. Bartha, I. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021–2023 / I. Bartha, N. Almulhem, A. F. Santos // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 153, N 3. – P. 576–594. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.918>
4. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents / T. Luger, M. Amagai, B. Dreno [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2021. – Vol. 102, N 3. – P. 142–157. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007>
5. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children / A. Wollenberg, S. Christen-Zäch, A. Taieb [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 12. – P. 2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
6. Predicting the atopic march: results from the Canadian healthy infant longitudinal development study / M. M. Tran [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, N 2. – P. 601–607.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>
7. Prescott, S. L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases / S. L. Prescott // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131, N 1. – P. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.019>
8. Wopereis, H. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis / H. Wopereis, R. Oozeer, K. Knipping // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2014. – Vol. 25, N 5. – P. 428–438. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>
9. Childhood allergy susceptibility: the role of the immune system development in the in-utero period / N. H. Mohamad Zainal, N. H. Mohd Nor, A. Saat, V. L. Clifton // *Human Immunology*. – 2022. – Vol. 83, N 5. – P. 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.02.002>
10. Transplant-acquired food allergy (TAFA) following cord blood stem cell transplantation in two adult patients with haematological malignancies / J. Feliu, J. Clay, K. Raj [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 167, N 3. – P. 426–428. <https://doi.org/10.1111/bjh.12992>
11. New-onset food allergy following cord blood transplantation in adult patients / T. Mori, J. Kato, M. Sakurai [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 51, N 2. – P. 295–296. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.243>
12. Prenatal development of human immunity / J. E. Park, L. Jardine, B. Gottgens [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 368, N 6491. – P. 600–603. <https://doi.org/10.1126/science.aaz9330>
13. High cord blood CCL22/CXCL10 chemokine ratios precede allergic sensitization in early childhood / K. W. Yeh, C. Y. Chiu, K. W. Su [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 5. – P. 7384–7390. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13374>
14. Maternal cytokine profiles during pregnancy predict asthma in children of mothers without asthma / J. Rothers, D. A. Stern, I. C. Lohman [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 59, N 5. – P. 592–600. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0410OC>
15. Zhu, L. Potential new targets for drug development in severe asthma / L. Zhu, C. E. Ciaccio, T. B. Casale // *World Allergy Organization Journal*. – 2018. – Vol. 11, N 1. – Art. 30. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0208-1>
16. T cell subsets in cord blood are influenced by maternal allergy and associated with atopic dermatitis / Y. Fu, H. Lou, C. Wang [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol. 24, N 2. – P. 178–186. <https://doi.org/10.1111/pai.12050>
17. Rajani, P. S. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population / P. S. Rajani, A. E. Seppo, K. M. Järvinen // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 7, N 6. – Art. 218. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00218>
18. Duale, A. Breast milk: A meal worth having / A. Duale, P. Singh, S. Al Khodor // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 8. – Art. 800927. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.800927>
19. Akdis, C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? / C. A. Akdis // *Nature Reviews. Immunology*. – 2021. – Vol. 21, N 11. – P. 739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>
20. Kielbasa, A. Cytokines-biogenesis and their role in human breast milk and determination / A. Kielbasa, R. Gadzała-Kopciuch, B. Buszewski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, N 12. – Art. 6238. <https://doi.org/10.3390/ijms22126238>
21. Maternal and neonatal factors modulating breast milk cytokines in the first month of lactation / D. Ramiro-Cortijo, G. Herranz Carrillo, P. Singh [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, N 5. – Art. 996. <https://doi.org/10.3390/antiox12050996>

22. Epigenetic effects of human breast milk / E. Verduci, G. Banderali, S. Barberi [et al.] // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 1711–1724. <https://doi.org/10.3390/nu6041711>
23. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development / F. Yamaide, N. Oniki, B. Fikri [et al.] // *Allergology International*. – 2024. – Vol. 73, N 2. – P. 338–339. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>
24. Immune components in human milk are associated with early infant immunological health outcomes: a prospective three-country analysis / D. Munblit, M. Treneva, D. G. Peroni [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, N 6. – P. 532–538. <https://doi.org/10.3390/nu9060532>
25. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome / P. S. Pannaraj, F. Li, C. Cerini [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2017. – Vol. 171, N 7. – P. 647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>
26. Worldwide variation in human milk metabolome: indicators of breast physiology and maternal lifestyle? / M. C. L. Gay, P. T. Koleva, C. M. Slupsky [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 9. – Art. 1151. <https://doi.org/10.3390/nu10091151>
27. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy / A. F. Santos, C. Riggioni, I. Agache [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78, N 12. – P. 3057–3076. <https://doi.org/10.1111/all.15902>
28. Содержание иммунологически активных компонентов в грудном молоке женщин, проживающих в западном регионе Беларуси / Н. М. Тихон, С. А. Ляликов, М. В. Белевцев [и др.] // *Биохимия и молекулярная биология*. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 155–162.
29. TGF- β concentration in breast milk is associated with the development of eczema in infants / Y. Morita, E. Campos-Alberto, F. Yamaide [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – Art. 162. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00162>
30. Gurram, R. K. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses / R. K. Gurram, J. Zhu // *Cellular and Molecular Immunology*. – 2019. – Vol. 16, N 3. – P. 225–235. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>
31. Hopp, R. J. Allergic food sensitization and disease manifestation in the fetus and infant: a perspective / R. J. Hopp, P. Salazar, M. A. Pasha // *Allergies*. – 2021. – Vol. 1, N 2. – P. 115–122. <https://doi.org/10.3390/allergies1020009>
32. Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE / R. Msallam, J. Balla, A. P. Rathore [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 370, N 6519. – P. 941–950. <https://doi.org/10.1126/science.aba0864>
33. Interferon- γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A / Y. Mizutani, N. Takagi, H. Nagata, S. Inoue // *Experimental Dermatology*. – 2021. – Vol. 30, N 12. – P. 1754–1763. <https://doi.org/10.1111/exd.14425>
34. Dawod, B. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development / B. Dawod, J. S. Marshall // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00016>
35. The role of IgA in the manifestation and prevention of allergic immune responses / S. Scheurer, A. C. Junker, C. He [et al.] // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2023. – Vol. 23, N 10. – P. 589–600. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01105-x>
36. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study / L. Orivuori, G. Loss, C. Roduit [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2014. – Vol. 44, N 1. – P. 102–112. <https://doi.org/10.1111/cea.12199>
37. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants / K. M. Järvinen, J. E. Westfall, M. S. Seppo [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2014. – Vol. 44, N 1. – P. 69–78. <https://doi.org/10.1111/cea.12228>

References

1. Brough H. A., Lanser B. J., Sindher S. B., Teng J. M. C., Leung D. Y. M., Venter C. [et al.]. Early intervention and prevention of allergic diseases. *Allergy*, 2022. vol. 7, no. 2, pp. 416–441. <https://doi.org/10.1111/all.15006>
2. Asher M. I., Rutter C. E., Bissell K., Chiang C. Y., El Sony A., Ellwood E. [et al.]. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10311, pp. 1569–1580. <https://doi.org/10.1016/S0140>
3. Bartha I., Almulhem N., Santos A. F. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021–2023. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2024, vol. 153, no. 3, pp. 576–594. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.918>
4. Luger T., Amagai M., Dreno B., Dagnelie M. A., Liao W., Kabashima K. [et al.]. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *Journal of Dermatological Science*, 2021, vol. 102, no. 3, pp. 142–157. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007>
5. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., Paul C., Thyssen J. P., de Bruin-Weller M. [et al.]. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020, vol. 34, no. 12, pp. 2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
6. Tran M. M., Lefebvre D. L., Dharma C., Dai D., Lou W. Y. W., Subbarao P., Becker A. B., Mandhane P. J., Turvey S. E., Sears M. R. Predicting the atopic march: results from the Canadian healthy infant longitudinal development study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, vol. 141, no. 2, pp. 601–607.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>
7. Prescott S. L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, vol. 131, no. 1, pp. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.019>
8. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., Belzer C., Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2014, vol. 25, no. 5, pp. 428–438. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>

9. Mohamad Zainal N. H., Mohd Nor N. H., Saat A., Clifton V. L. Childhood allergy susceptibility: The role of the immune system development in the in-utero period. *Human Immunology*, 2022, vol. 83, no. 5, pp. 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.02.002>
10. Feliu J., Clay J., Raj K., Barber L., Devlia V., Shaw B., Pagliuca A., Mufti G. Transplant-acquired food allergy (TAFA) following cord blood stem cell transplantation in two adult patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology*, 2014, vol. 167, no. 3, pp. 426–428. <https://doi.org/10.1111/bjh.12992>
11. Mori T., Kato J., Sakurai M., Hashimoto N., Kohashi S., Hashida R. [et al.]. New-onset food allergy following cord blood transplantation in adult patients. *Bone Marrow Transplantation*, 2016, vol. 51, no. 2, pp. 295–296. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.243>
12. Park J. E., Jardine L., Gottgens B., Teichmann S. A., Haniffa M. Prenatal development of human immunity. *Science (New York)*, 2020, vol. 368, no. 6491, pp. 600–603. <https://doi.org/10.1126/science.aaz9330>
13. Yeh K. W., Chiu C. Y., Su K. W., Tsai M. H., Hua M. C., Liao S. L., Lai S. H., Chen L. C., Yao T. C., Huang J. L. High cord blood CCL22/CXCL10 chemokine ratios precede allergic sensitization in early childhood. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 5, pp. 7384–7390. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13374>
14. Rothers J., Stern D. A., Lohman I. C., Spangenberg A., Wright A. L., DeVries A., Vercelli D., Halonen M. Maternal cytokine profiles during pregnancy predict asthma in children of mothers without asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2018, vol. 59, no. 5, pp. 592–600. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0410OC>
15. Zhu L., Ciaccio C. E., Casale T. B. Potential new targets for drug development in severe asthma. *World Allergy Organization Journal*, 2018, vol. 11, no. 1, art. 30. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0208-1>
16. Fu Y., Lou H., Wang C., Lou W., Wang Y., Zheng T., Zhang L. T cell subsets in cord blood are influenced by maternal allergy and associated with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 178–186. <https://doi.org/10.1111/pai.12050>
17. Rajani P. S., Seppo A. E., Järvinen K. M. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population. *Frontiers in Pediatrics*, 2018, vol. 7, no. 6, art. 218. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00218>
18. Duale A., Singh P., Al Khodor S. Breast milk: A meal worth having. *Frontiers in Nutrition*, 2022, vol. 8, art. 800927. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.800927>
19. Akdis C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature Reviews. Immunology*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>
20. Kielbasa A., Gadzała-Kopciuch R., Buszewski B. Cytokines-biogenesis and their role in human breast milk and determination. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12, art. 6238. <https://doi.org/10.3390/ijms22126238>
21. Ramiro-Cortijo D., Herranz Carrillo G., Singh P., Rebollo-Hernanz M., Rodríguez-Rodríguez P., Ruvira S. [et al.]. Maternal and neonatal factors modulating breast milk cytokines in the first month of lactation. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 5, art. 996. <https://doi.org/10.3390/antiox12050996>
22. Verduci E., Banderali G., Barberi S., Radaelli G., Lops A., Betti F., Riva E., Giovannini M. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 1711–1724. <https://doi.org/10.3390/nu6041711>
23. Yamaide F., Oniki N., Fikri B., Sato N., Nakano T., Shimojo N. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development. *Allergology International*, 2024, vol. 73, no. 2, pp. 338–339. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>
24. Munblit D., Treneva M., Peroni D. G., Colicino S., Chow L. Y., Dissanayeke S. [et al.]. Immune components in human milk are associated with early infant immunological health outcomes: a prospective three-country analysis. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 6, pp. 532–538. <https://doi.org/10.3390/nu9060532>
25. Pannaraj P. S., Li F., Cerini C., Bender J. M., Yang S., Rollie A. [et al.]. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatrics*, 2017, vol. 171, no. 7, pp. 647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>
26. Gay M. C. L., Koleva P. T., Slupsky C. M., Toit E. D., Eggesbo M., Johnson C. C. [et al.]. Worldwide variation in human milk metabolome: indicators of breast physiology and maternal lifestyle? *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 9, art. 1151. <https://doi.org/10.3390/nu10091151>
27. Santos A. F., Riggioni C., Agache I., Akdis C. A., Akdis M., Alvarez-Perea A. [et al.]. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 2023, vol. 78, no. 12, pp. 3057–3076. <https://doi.org/10.1111/all.15902>
28. Tikhon N. M., Lyalikov S. A., Belevtsev M. V., Zverko V. L., Kupchinskaya A. N., Dubovik O. S., Nikol'skaya A. K. Breast milk concentration of immunologically active factors in women residing in the western region of Belarus. *Biokhimiya i molekulyarnaya biologiya = Biochemistry and molecular biology*, 2024, vol. 3, no. 1, pp. 155–162 (in Russian).
29. Morita Y., Campos-Alberto E., Yamaide F., Nakano T., Ohnisi H., Kawamoto M. [et al.]. TGF- β concentration in breast milk is associated with the development of eczema in infants. *Frontiers in Pediatrics*, 2018, vol. 6, art. 162. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00162>
30. Gurram R. K., Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cellular and Molecular Immunology*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 225–235. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>
31. Hopp R. J., Salazar P., Pasha M. A. Allergic food sensitization and disease manifestation in the fetus and infant: a perspective. *Allergies*, 2021, vol. 1, no. 2, pp. 115–122. <https://doi.org/10.3390/allergies1020009>
32. Msallam R., Balla J., Rathore A. P. S., Kared H., Malleret B., Saron W. A. A., Liu Z. [et al.]. Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE. *Science (New York)*, 2020, vol. 370, no. 6519, pp. 941–950. <https://doi.org/10.1126/science.aba0864>

33. Mizutani Y., Takagi N., Nagata H., Inoue S. Interferon- γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A. *Experimental Dermatology*, 2021, vol. 30, no. 12, pp. 1754–1763. <https://doi.org/10.1111/exd.14425>
34. Dawod B., Marshall J. S. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. *Frontiers in Immunology*, 2019, vol. 10, art. 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00016>
35. Scheurer S., Junker A.-C., He C., Schülke S., Toda M. The role of IgA in the manifestation and prevention of allergic immune responses. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2023, vol. 23, no. 10, pp. 589–600. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01105-x>
36. Orivuori L., Loss G., Roduit C., Dalphin J. C., Depner M., Genuneit J. [et al.]. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clinical and Experimental Allergy*, 2014, vol. 44, no. 1, pp. 102–112. <https://doi.org/10.1111/cea.12199>
37. Järvinen K. M., Westfall J. E., Seppo M. S., James A. K., Tsuang A. J., Feustel P. J., Sampson H. A., Berin C. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clinical and Experimental Allergy*, 2014, vol. 44, no. 1, pp. 69–78. <https://doi.org/10.1111/cea.12228>

Информация об авторах

Тихон Наталья Михайловна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-7803-5460>. E-mail: tsikhannat@gmail.com

Ляликов Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0007-0085-0661>. E-mail: lalikov@tut.by

Белевцев Михаил Владимирович – канд. биол. наук, доцент, заместитель директора по научной работе. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>. E-mail: belevtsev_m@mail.ru

Кузнецов Олег Евгеньевич – канд. биол. наук, доцент, директор. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (пл. Ан. Тызенгауза, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>. E-mail: olegkuznetsov@inbox.ru

Зверко Владимир Леонтьевич – канд. мед. наук, доцент, глав. врач. Гродненский областной клинический перинатальный центр (ул. Горького, 77, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: perinatalcenter@roddom.by

Купчинская Александра Николаевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1931-7716>. E-mail: kupchinskayaa@gmail.com

Дубовик Ольга Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: olgadubovik@mail.ru

Никольская Алена Константиновна – врач акушер-гинеколог, заведующий отделением. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно (ул. Советских Пограничников, 115, 230027, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: klochkonat@mail.ru

Information about the authors

Nattalia M. Tsikhan – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-7803-5460>. E-mail: tsikhannat@gmail.com

Siarhei A. Lialikau – D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0007-0085-0661>. E-mail: lalikov@tut.by

Mikhail V. Belevtsev – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of Research Department. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>. E-mail: belevtsev_m@mail.ru

Aleh E. Kuzniatsou – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7, An. Tyzenhauz Sq., 230023, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>. E-mail: olegkuznetsov@inbox.ru

Uladzimir L. Zverko – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of Center. Grodno Regional Clinical Perinatal Center (77, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: perinatalcenter@roddom.by

Aliaksandra N. Kupchynskaya – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1931-7716>. E-mail: kupchinskayaa@gmail.com

Volha S. Dubovik – Junior Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: olgadubovik@mail.ru

Alena K. Nikolskaya – Gynecologist, Head of the Department. City Clinical Emergency Hospital (115, Sovetskikh Pogranychnikov Str., 230027, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: klochkonat@mail.ru