

Faktory modifikujúce koncentráciu IgE v pupočníkovej krvi – pilotná štúdia

Petrovičová O.¹, Bánovčin P.¹, Babušíková E.², Jeseňák M.¹

¹Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Klinika detí a dorastu, Martin, Slovenská republika

²Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav lekárskej biochémie, Martin, Slovenská republika

SÚHRN

Cieľ práce: Komplexný vplyv faktorov vnútorného a vonkajšieho prostredia na jedinca, jeho imunitný systém a nedostatok vhodných markerov na posúdenie a zníženie rizika vzniku alergie počas života vedú ku kontinuálnemu nárastu počtu ľudí postihnutých niektorou formou alergie. Podľa výsledkov niektorých štúdií by stanovenie koncentrácie IgE v pupočníkovej krvi mohlo byť vhodným skorým markerom na posúdenie rizika vzniku atopických chorôb, ale štúdie priniesli kontroverzné výsledky. Navyše, viacerí autori diskutujú o ich originálnom pôvode (syntéza *in utero*, placentárny prenos, peripartálna kontaminácia z materskej krvi). Cieľom našej pilotnej štúdie bolo vyhodnotiť možný vplyv modifikujúcich faktorov na koncentráciu pupočníkových IgE.

Materiál a metodika: Naš súbor tvorila retrospektívne vybraná skupina 184 novorodencov (98 chlapcov, 53,3 % a 86 dievčat, 46,7 %), ktorým bola pred 25 rokmi odobratá pupočníková krv, v ktorej bola v tom čase stanovená koncentrácia IgE (metódou PRIST). V našej práci bol spätne vyhodnotený

vplyv vybraných modifikujúcich faktorov (pohlavie, spôsob pôrodu, mesiac narodenia) na nameranú koncentráciu IgE v pupočníkovej krvi.

Výsledky: U chlapcov v porovnaní s dievčatami, u detí narodených cisárskym rezom oproti deťom narodených prirodzenou cestou a u novorodencov narodených počas zimných mesiacov v porovnaní s ostatnými ročnými obdobiami sa zistila zvýšená koncentrácia IgE v pupočníkovej krvi. Naše výsledky sú v zhode s väčšinou zahraničných štúdií.

Záver: Na základe našich výsledkov ako aj výsledkov iných autorov predpokladáme, že sledované vybrané faktory ovplyvňujú koncentráciu IgE v pupočníkovej krvi v rôznej miere. Zistené súvislosti by mali byť zohľadnené pri interpretácii hodnôt IgE v pupočníkovej krvi.

KLÚČOVÉ SLOVÁ:

imunoglobulín E – hygienická hypotéza – pupočníková krv – modifikujúce faktory – prevencia

ABSTRACT

Petrovičová O., Bánovčin P., Babušíková E., Jeseňák M.: Factors modifying cord blood IgE levels – a pilot study

Aim: The complex influence of internal and external environmental factors on the individual and his/her immune system and the lack of suitable markers to assess and reduce the risk of the development of allergies during the lifetime can explain the continuous increase in the number of people affected by some form of allergy. According to the results of some studies, cord blood IgE level could be a useful early marker for assessing the risk of atopic diseases, but the studies showed controversial results. In addition, several authors discuss the origin of these antibodies (synthesis *in utero*, peripartum contamination from maternal blood or placental transfer). The aim of our pilot study was to investigate the possible influence of modifying factors on cord blood IgE level.

Material and Methods: Our group of patients consisted of 184 retrospectively selected neonates (98 boys, 53.3% and 86 girls, 46.7%) from whom cord blood was collected and

cord blood IgE level was measured 25 years ago (PRIST method). The impact of selected modifying factors (sex, type of delivery or month of birth) on cord blood IgE level was assessed retrospectively.

Results: Higher cord blood IgE levels were found in boys than in girls, in neonates born by Caesarean section than in those born by natural delivery, and in those born in the winter months than in other seasons of the year. Our findings are in agreement with those of other authors.

Conclusion: Based on our results and those of others, we assume that the selected factors affect the cord blood IgE levels to varying degrees. These facts should be taken into consideration while interpreting the cord blood IgE levels.

KEYWORDS:

immunoglobulin E – public health hypothesis – cord blood – modifying factors – prevention

ÚVOD

Alergické choroby predstavujú najväčšiu skupinu civilizačných chorôb s každoročne narastajúcou incidenciou a prevalenciou. V priebehu desaťročí vzniklo viacero teórií, ktoré sa snažili objasniť dramatický nárast alergických chorôb, pričom najznámejšou z nich je hygienická hypotéza. Prvýkrát bola opísaná profesorom epidemiológie, Davidom Strachanom v roku 1989, vyslovením hypotézy, že znížená expozícia infekciám v detskom veku vedie k nerovnováhe medzi T_H1 a T_H2 lymfocytmi v prospech T_H2 imunitnej odpovede s následným rozvojom hyperreaktivity imunitného systému voči v zásade neškodným antigénom z prostredia [31]. Nižšie riziko vzniku alergií je v rodinách s väčším počtom detí a tiež u jedincov, ktorí vyrastajú na vidieku v blízkom kontakte s dobytkom, čo je pripisované fekálnej kontaminácii prostredia. Diskutovaným ochranným faktorom bol aj zvýšený príjem nepasterizovaného mlieka, ktoré by mohlo byť zdrojom niektorých bakteriálnych infekcií [25]. Vysoký obrat a rozmanitosť príslušných baktérií, v jednotlivých slizničných imunitných systémoch v porovnaní so stabilným osídlením len určitým typom patogénov, poskytuje kontinuálnu stimuláciu imunitného systému nevyhnutnú pre prevenciu pred alergickými chorobami [18]. V hypotéze o „starých kamarátoch“, za ktorých sa považovali baktérie, s ktorými sa organizmus stretol v priebehu rokov (rod *Lactobacillus*, saprofytické environmentálne mykobaktérie, črevné parazity), boli zmeny v imunitnej regulácii pripisované poruche rovnováhy medzi T-regulačnými lymfocytmi (T_{reg}) a T-efektorovými lymfocytmi. Jedným z najvýznamnejších faktorov prispievajúcich k vzniku tejto nerovnováhy, a teda k rozvoju imunopatologických stavov (alergií alebo autoimunity), je vzniknutá dysmikrobióza v črevnom mikrobióme v zmysle narušenie vzorca zastúpenia jednotlivých komenzálnych baktérií či už navzájom voči sebe, alebo na úkor patogénnych mikroorganizmov [29]. Ďalej bolo pozorované, že respiračné alergie sú menej frekventné u ľudí, ktorí boli vo významnej miere vystavení fekálne-orálnym či alimentárnym nákazám (najmä vírus hepatitídy A, *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori*). Súvislosť atopie s prekonaním ostatných infekcií (osýpky, mumps, ovčie kiahne, *herpes simplex* vírus 1 a 2, *cytomegalovírus*) sa nepotvrdila [17, 19, 33]. Pri súčasnej pandémii alergických a autoimunitných chorôb podstúpila hygienická hypotéza viaceré revízie a dnes je založená na zložitých mechanizmoch interakcií človeka s rôznymi mikroorganizmami v jeho ekosystéme. V rámci revidovanej verzie hygienickej hypotézy sa predpokladá, že zmeny v črevnom mikrobióme zásadne ovplyvňujú rozvoj rôznych imunopatologických stavov, ako napríklad alergií [20]. V nadväznosti na hygienickú hypotézu bola sformulovaná teória biodiverzity, ktorá poukazuje na mikrobiálnu depriváciu v dôsledku industrializácie a znečisťovania prostredia chemickými látkami, čo má celosvetovo negatívny dopad na ľudstvo [11]. Aktuálne objasňuje vznik alergických a autoimunitných chorôb epigenetika, ktorá vo svojej podstate dopĺňa a vysvetľuje pôvodnú hygienickú hypotézu. Vývoj imunitného systému, konkrétne diferenciácia T-lymfocytov je pod epigenetickou reguláciou prostredníctvom napr. metylácie DNA a histónov, acetylácie histónov či zmien štruktúry chromatinu. Uvedená modifikácia determinuje

kompaktnosť DNA a jej náchylnosť k zmenám v génovej transkripcii, génovej expresii a následne v rozvoji alergického fenotypu [16].

Desaťročia sa hľadajú a skúmajú vhodné markery predikcie rozvoja alergických ochorení v neskoršom živote. Jedným z nich je aj stanovenie koncentrácie IgE v pupočníkovej krvi. Cieľom našej pilotnej štúdie bolo analyzovať vplyv pohlavia, spôsobu pôrodu ako aj ročného obdobia narodenia na koncentráciu IgE v pupočníkovej krvi stanovenej v retrospektívne vyhladanom súbore 184 novorodencov.

MATERIÁL A METODIKA

V priebehu rokov 1989–1990 bol zrealizovaný odber pupočníkovej krvi na Klinike detí a dorastu Univerzitetnej nemocnice Martin za účelom stanovenia koncentrácie pupočníkových IgE (CB-IgE) v skupine 184 novorodencov, ktorých sme retrospektívne vyhládali. Koncentrácia IgE v pupočníkovej krvi bola stanovená hneď po odbere prostredníctvom metódy PRIST (*paper-disc radioimmunoassay technique*), ktorá spočíva v imunochemickej reakcii antigénu (molekula IgE) so špecifickou anti-IgE protilátkou naviazanou na papierových platničkách označenou rádionuklidom. Výsledky boli analyzované pomocou štatistického programu SPSS. Jednotlivé parametre boli porovnané prostredníctvom nepárového Studentovho t-testu a Kruskal-Wallisovho neparametrického testu. Za štatisticky významné rozdiely boli považované hodnoty $p < 0,05$.

Tabuľka 1. Všeobecná charakteristika súboru

Table 1. General characteristics of the study group

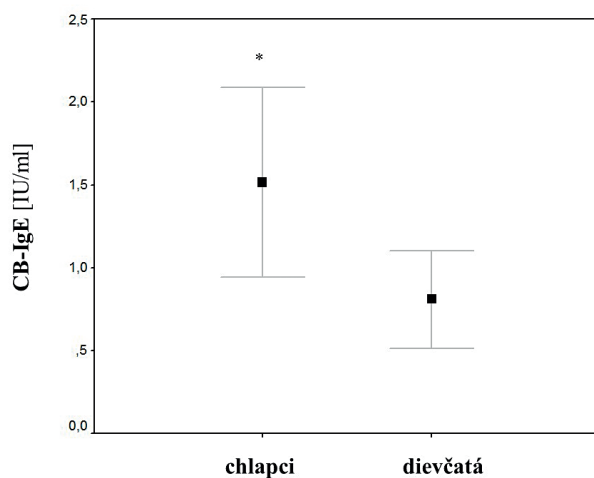
Parameter	Počet jedincov [%]	CB-IgE [IU/ml]
Počet novorodencov	184 (100)	1,43 ± 2,77
Pohlavie		
Chlapci	98 (53,3)	1,75 ± 3,46
Dievčatá	86 (46,7)	0,94 ± 1,42
Spôsob pôrodu		
Prirodená cesta	167 (90,8)	1,13 ± 1,70
Cisársky rez	17 (9,2)	1,91 ± 1,89
Ročné obdobie		
Zima	39 (21,2)	1,73 ± 1,77
Jar	62 (33,7)	1,29 ± 2,89
Leto	56 (30,4)	0,78 ± 1,41
Jeseň	27 (14,7)	1,45 ± 1,91

VÝSLEDKY

Do našej štúdie bolo zahrnutých 184 novorodencov, z toho 98 chlapcov (53,3 %) a 86 dievčat (46,7 %). Všeobecná charakteristika súboru ako aj namerané koncentrácie pupočníkových IgE v jednotlivých podskupinách sú uvedené v tabuľke 1. Celkové hodnoty koncentrácií CB-IgE v súbore

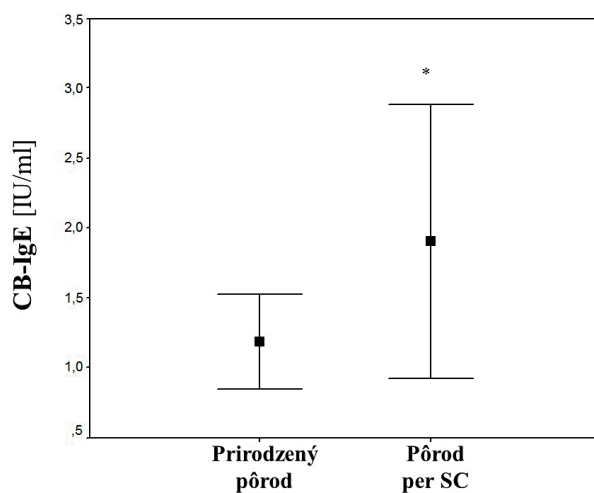
PŮVODNÍ PRÁCE

boli v rozsahu od 0 do 24 IU/ml s priemernou hodnotou $1,43 \pm 2,77$ IU/ml. Chlapci mali štatisticky vyššiu koncentráciu CB-IgE v porovnaní s dievčatami ($1,75 \pm 3,46$ IU/ml vs. $0,94 \pm 1,42$ IU/ml, $p = 0,036$; graf 1). Prirodzenou cestou sa narodilo 167 detí (90,8 %) a 17 detí (9,2 %, 9 chlapcov a 8 dievčat) sa narodilo cisárskym rezom. Deti narodené cisárskym rezom mali signifikantne vyššiu koncentráciu CB-IgE v porovnaní s deťmi narodenými prirodzenou cestou ($1,91 \pm 1,89$ IU/ml vs. $1,13 \pm 1,70$ IU/ml, $p = 0,050$) – graf 2. V zime (december, január, február) sa narodilo 39 detí (21,2 %), na jar (marec, apríl, máj) sa narodilo 62 detí (33,7 %), v lete (jún, júl, august) 56 detí (30,4 %) a na jeseň (september, október, november) 27 detí (14,7 %). Koncentrácia CB-IgE bola najvyššia u detí narodených v zime ($1,73 \pm 1,77$ IU/ml) a v porovnaní s koncentráciami



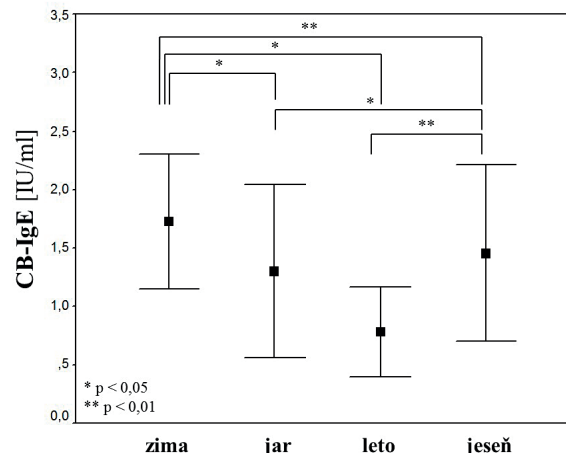
Graf 1. Vplyv pohlavia na koncentráciu pupočníkových IgE (* $p < 0,05$)

Fig 1. Variation of cord blood IgE levels by sex (* $p < 0,05$)



Graf 2. Vplyv spôsobu pôrodu na koncentráciu pupočníkových IgE (* $p < 0,05$)

Fig 2. Variation of cord blood IgE levels by type of delivery (* $p < 0,05$)



Graf 3. Vplyv ročného obdobia narodenia dieťaťa na koncentráciu pupočníkových IgE (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Fig 3. Figure 3. Variation of cord blood IgE levels by the season of birth (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

CB-IgE v ostatných ročných obdobiach bol tento rozdiel štatisticky významný ($p < 0,01$, $p < 0,05$; graf 3). Deti narodené na jeseň ($1,45 \pm 1,91$ IU/ml) mali nižšiu koncentráciu v porovnaní k deťom narodeným v zime ($p < 0,01$), ale vyššiu ako deti narodené na jar ($1,29 \pm 2,89$ IU/ml, $p < 0,05$). U detí narodených počas leta bola koncentrácia CB-IgE najnižšia ($0,78 \pm 1,41$ IU/ml).

DISKUSIA

Pupočníkové IgE boli skúmané od 70-tych rokov minulého storočia v súvislosti s ich možným významom v predikcii atopických chorôb, pričom diskutovanou skutočnosťou bol aj originálny pôvod CB-IgE. Navyše, výpovedná hodnota sérovej koncentrácie celkových IgE v bežnej klinickej praxi je pomerne nízka. Vo viacerých štúdiách bola preukázaná významná asociácia medzi koncentráciou celkových IgE matky a koncentráciou CB-IgE. Otázkou je, či je uvedená asociácia spôsobená transportom IgE cez placentárnu bariéru alebo samostatnou fetálnou produkciou IgE, ktorá však môže byť ovplyvnená materskými faktormi [5, 6, 15]. Syntéza IgE v embryonálnom štádiu bola preukázaná od 11. gestačného týždňa [22]. Produkciu imunoglobulínov E *in utero* podporuje aj zistenie, že vzťah medzi materskými IgE a CB-IgE závisí od špecifickosti protilátok IgE. Zatiaľ čo špecifické potravinové IgE vykazovali podobný profil s materskými špecifickými potravinovými IgE, u špecifických inhalačných IgE tento vzťah nebol preukázaný [27]. Pfefferle *et al.* (2008) objavili alergén-špecifické IgE u novorodencov, pričom u ich matiek nebola pozorovaná podobná špecifickosť [27]. Na druhej strane iní autori tvrdia, že senzibilizačný profil v materskej plazme a pupočníkovej krvi je porovnateľný [5]. Navyše, aj pomer medzi alergén-špecifickými IgE a celkovými IgE matky je porovnateľný s pomerom v pupočníkovej krvi [6]. Existuje však už aj prvá štúdia, ktorá poukazuje na možný prechod IgE protilátok z matky na plod cez placentárnu bariéru prostredníctvom IgG autoprotilátok namierených proti IgE vo forme komplexov

IgG anti-IgE/IgE [7]. Berúc do úvahy, že koncentrácia CB-IgE je veľmi nízka (obvykle až nedetekovateľná) a ich najpravdepodobnejší pôvod je tvorba samotným plodom, tak na rozdiel od stanovenia celkových IgE v sére by táto metóda mohla nájsť svoje klinické uplatnenie. Okrem hľadania významu pupečníkových IgE v predikcii atopických chorôb je zaujímavý aj vplyv rôznych faktorov na výšku koncentrácie CB-IgE. V našej štúdií sme v retrospektívne vyhladanej skupine 184 novorodencov zaznamenali signifikantne vyššiu koncentráciu CB-IgE u chlapcov, u novorodencov narodených cisárskym rezom a novorodencov narodených v zimných mesiacoch. Vyššiu koncentráciu CB-IgE u novorodencov mužského pohlavia zistili aj iní autori [3, 15, 30], hoci v niektorých štúdiách nebol tento rozdiel pozorovaný [21, 23]. Vyššia koncentrácia CB-IgE u chlapcov koreluje aj s vyšším výskytom alergických chorôb u mužského pohlavia, zatiaľ čo pre ženské pohlavie je typický skôr výskyt autoimunitných chorôb. Na základe týchto rozdielov niektorí autori odporúčajú, aby sa pre chlapcov používali vyššie fyziologické hodnoty koncentrácie CB-IgE ako u dievčat [15]. Z hľadiska typu pôrodu sa v našej štúdií zaznamenali signifikantne vyššie koncentrácie CB-IgE u novorodencov narodených cisárskym rezom v porovnaní s deťmi narodenými prirodzenou cestou, čo pozorovali aj Nabavi *et al.* (2013). Iní autori nezaznamenali rozdiel v koncentrácií CB-IgE v závislosti od typu pôrodu [15, 30]. Riziká cisárskeho rezu boli opísané v niektorých štúdiách v súvislosti so zvýšeným rozvojom atopických chorôb v detskom veku [9, 24], a to najmä bronchiálnej astmy a alergickej rinitídy [32]. Deti narodené cisárskym rezom nie sú dostatočne vystavené materskej črevnej mikroflóre a vaginálnej flóre, čo čiastočne vysvetľuje zmeny v črevnom mikrobióme novorodenca [1]. Cisársky rez negatívne ovplyvňuje vývoj črevného mikrobiómu v zmysle vzniku dysbiózy, ku ktorej prispieva napríklad aj užívanie antibiotík či oneskorenie dojčenia po tomto spôsobe pôrodu [28]. Gastrointestinálny trakt (GIT) plodu bol podľa prvotných štúdií údajne sterilný a k jeho kolonizácii mikroorganizmami z matkinho organizmu a vonkajšieho prostredia dochádzalo až počas pôrodu a včasne po ňom [4]. Podľa najnovších poznatkov však mekónium novorodenca sterilné nie je a môže byť osídlené najmä gram-pozitívnymi baktériami (rod *Lactobacillus*, rod *Streptococcus*) [2]. Naopak, pri pôrode cisárskym rezom je GIT novorodenca kolonizovaný hlavne baktériami z vonkajšieho prostredia a kože matky (rod *Staphylococcus*, rod *Acinetobacter*) [4]. U detí narodených cisárskym rezom môže byť častá bakteriálna infekcia *Clostridium difficile*, ktorá bola následne v niektorých štúdiách asociovaná so zvýšeným rizikom rozvoja bronchiálnej astmy, pričom presný patomechanizmus je zatiaľ neznámy [35]. U novorodencov narodených cisárskym rezom bola preukázaná zvýšená metylácia DNA v bunkách pupečníkovej krvi, čo môže byť tiež jednou z príčin zmien v regulácii a vývoji imunitného systému, okrem už spomínaných zmien v črevnom mikrobióme [8]. Dochádza k potlačeniu protektívneho účinku T_{reg} -lymfocytov a narušeniu imunitnej rovnováhy v prospech T_{H2} -mediovanej alergickej odpovede, čo podporuje revidovanú koncepciu hygienickej hypotézy [28]. Navyše bolo dokázané, že prenatálne zvýšený psychický stres, ktorý môže súvisieť okrem iného aj s komplikáciami gravidity ústiacim do pôrodu cisárskym rezom, vedie k zvýšeniu koncentrácie

IgE ako aj k zmenám v cytokínovom profile v pupečníkovej krvi, pričom vplyv stresu bol modulovaný aj atopickým statusom matky [26, 36]. Na druhej strane môže dôjsť pri pôrode cisárskym rezom aj ku kontaminácii pupečníkovej IgE krvou matky, čo môže falošne zvýšiť koncentráciu CB-IgE [10]. V súčasnosti je vplyv cisárskeho rezu na koncentráciu CB-IgE a následný rozvoj atopických chorôb naďalej v štádiu skúmania, a to najmä z hľadiska uplatnenia možných epigenetických mechanizmov kontroly exprese génov podieľajúcich sa na rozvoji alergickej hyperreaktivity [8]. V rámci ročného obdobia sme zistili najvyššie koncentrácie pupečníkových IgE u novorodencov narodených v zime s poklesom CB-IgE v poradí jeseň, jar a leto. Autori zahraničných štúdií opisujú cyklický vzostup CB-IgE v závislosti od ročného obdobia s vrcholom na jar. Kimpfen *et al.* (2009) zistili vzostup CB-IgE s vrcholom sínusoidnej krivky na jar a jej pokles na konci októbra [13]. Českí autori Liška *et al.* (2012) pozorovali sezónnosť výskytu zvýšených hodnôt pupečníkových IgE s významným vzostupom na jar, ďalej na prelome leta a jesene a pokles v zimných mesiacoch [14]. Hernández *et al.* (2013) vo svojej štúdií opisujú vzostup CB-IgE najmä v jarných mesiacoch [12]. Nabavi *et al.* (2015) zaznamenali najvyššiu koncentráciu CB-IgE na jar a v zime a najnižšiu na jeseň [23]. Uvedená sezónna variácia koncentrácie IgE v pupečníkovej krvi môže byť spôsobená viacerými faktormi, ako napr. variáciami v intenzite peľovej alergénovej sezóny v rôznych rokoch, rôznou geografickou lokalizáciou realizácie štúdie či rôznym spektrom zastúpených environmentálnych alergénov. Stanovenie koncentrácie protilátok triedy IgE v pupečníkovej krvi by mohlo predstavovať jednoduchú diagnostickú metódu, ktorá by mohla priniesť uplatnenie v predikcii rozvoja atopických chorôb už v ranom detskom veku. Je ale potrebné podrobnejšie objasniť celkový mechanizmus vzniku týchto chorôb, ako aj spolupôsobenie rôznych faktorov, ktoré spúšťajú epigenetické procesy. Aj na základe našej retrospektívnej štúdie je zrejme, že koncentráciu CB-IgE ovplyvňuje viacero faktorov, čo je potrebné zohľadniť pri interpretácii získaných hodnôt CB-IgE. Na druhej strane novšie štúdie detegovali v pupečníkovej krvi aj iné prediktívne markery pre rozvoj alergénnej hypersenzitivity v neskoršom živote, napr. interleukín 13, ktorý ako jeden z T_{H2} cytokínov, môže okrem iného zvyšovať koncentráciu IgE [34]. V inej recentnej štúdií autori zaznamenali v pupečníkovej krvi detí s následným rozvojom potravinovej alergie znížený počet T regulačných lymfocytov, pokles $CD4^+$ T pomocných lymfocytov a zvýšený počet monocytov produkujúcich pro-zápalové cytokíny (IL-1 β , TNF- α) po stimulácii lipopolysacharidom [37]. Z hľadiska aktuálnych vedomostí je potrebné zrealizovať ďalšie štúdie, ktoré by okrem analýzy modifikujúcich faktorov ukázali aj reálnu prediktívnu kapacitu CB-IgE z hľadiska rozvoja skorých ako aj neskorých atopických prejavov. Na základe toho by bolo možné identifikovať skupinu jedincov, ktorí by mohli profitovať zo skorých preventívnych protialergických intervencií.

Podakovanie

Táto štúdia bolo podporená grantom VEGA 1/0252/14 a Grantom UK/41/2015.

PŮVODNÍ PRÁCE

LITERATÚRA

1. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120(2): 343-350.
2. Ardisson AN, De La Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*, 2014; 9: e90784.
3. Bergmann RL, Schulz J, Gunther S, et al. Determinants of cord - blood IgE concentrations in 6401 German neonates. *Allergy*, 1995; 50: 65-71.
4. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*, 2008; 138(9): 1796S-1800S.
5. Bønnelykke K, Phipps CB, Bisgaard H. Sensitization does not develop in utero. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121: 646-651.
6. Bønnelykke K, Phipps CB, Bisgaard H. Transfer of maternal IgE can be a common cause of increased IgE levels in cord blood. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 657-663.
7. Bundhoo A, Pavaglio S, Rafti E, et al. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. *Clin Exp Allergy*, 2015; 45: 1085-1098.
8. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 208: 249-254.
9. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, et al. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 94(2): 228-233.
10. Eiriksson TH, Sigurgeirsson B, Ardal B, et al. Cord blood IgE levels are influenced by gestational age but do not predict allergic manifestation in infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 1994; 5(1): 5-10.
11. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J*, 2013; 31, 6(1): 3.
12. Hernandez E, Barraza-Villarreal A, Escamilla-Nunez MC, et al. Prenatal determinants of cord blood total immunoglobulin E levels in Mexican newborns. *Allergy Asthma Proc*, 2013; 34: e27-34.
13. Kimpen J, Callaert H, Embrechts P, et al. Influence of sex and gestational age on cord blood IgE. *Acta Paediatr Scand*, 1989; 78: 233-238.
14. Liška J, Holeček V, Kepková M, et al. Význam stanovení pupečnickového imunoglobulinu E ve vztahu k rodinné anamnéze alergie. *Alergie*, 2012; 1: 25-32.
15. Liu CA, Wang CL, Chuang H, et al. Prediction of elevated cord blood levels by maternal IgE levels, and the neonate's gender and gestational age. *Chang Gung Med J*, 2003; 23: 561-569.
16. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy*, 2010; 65: 7-15.
17. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ*, 1997; 314: 999-1003.
18. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy*, 2000; 30: 1506-1510.
19. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofaecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*, 2000; 320: 412-417.
20. Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol*, 2010; 160(1): 98-105.
21. Mikler J, Nosál S, Danko J, et al. Pupočnickové IgE a ich prognostická hodnota. In: Bánovčín P, Zibolen M, Nosál S. Diagnostika a terapia v pediatrii VII. Martin: Jesseniova lekárska fakulta UK; 1999. s. 122-127.
22. Miller DL, Hiravonen T. Synthesis of IgE by the human conceptus. *J Allergy Clin Immunol*, 1973; 52: 182-188.
23. Nabavi M, Ghorbani R, Asadi AM, et al. Factors associated with cord blood IgE levels. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013; 21: 157-162.
24. Negele K, Heinrich J, Borte M, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004; 15(1): 48-54.
25. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 1374-1381.
26. Peters JL, Cohen S, Staudenmayer J, et al. Prenatal negative life events increases cord blood IgE: interactions with dust mite allergen and maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012; 67: 545-551.
27. Pfefferle PI, Sel S, Ege MJ, et al. Cord blood allergen-specific IgE is associated with reduced IFN-gamma production by cord blood cells: the Protection against Allergy-Study in Rural Environments (PASTURE) Study. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 711-716.
28. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, et al. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr*, 2012; 95: 1113-1135.
29. Rook GA, Brunet LR. Old friends for breakfast. *Clin Exp Allergy*, 2005; 35: 841-842.
30. Scirica CV, Gold DR, Ryan L, et al. Predictors of cord blood IgE levels in children at risk for asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 81-88.
31. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*, 2000; 55(Suppl 1): S2-10.
32. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 2008; 38(4): 629-633.
33. Umetsu DT, DeKruyff RH. 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Microbes, apoptosis and TIM-1 in the development of asthma. *Clin Exp Immunol*, 2010; 160: 125-129.
34. Uzuner N, Hocaoglu AB, Erge DO, et al. Raised interleukin-13 levels in cord blood increases the risk of allergic sensitization at 5 years of age. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2013; 12(2): 107-114.
35. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota,

and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 948–55 [e1-3].

36. Wright RJ, Visness CM, Calatroni A, et al. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 182(1): 25–33.

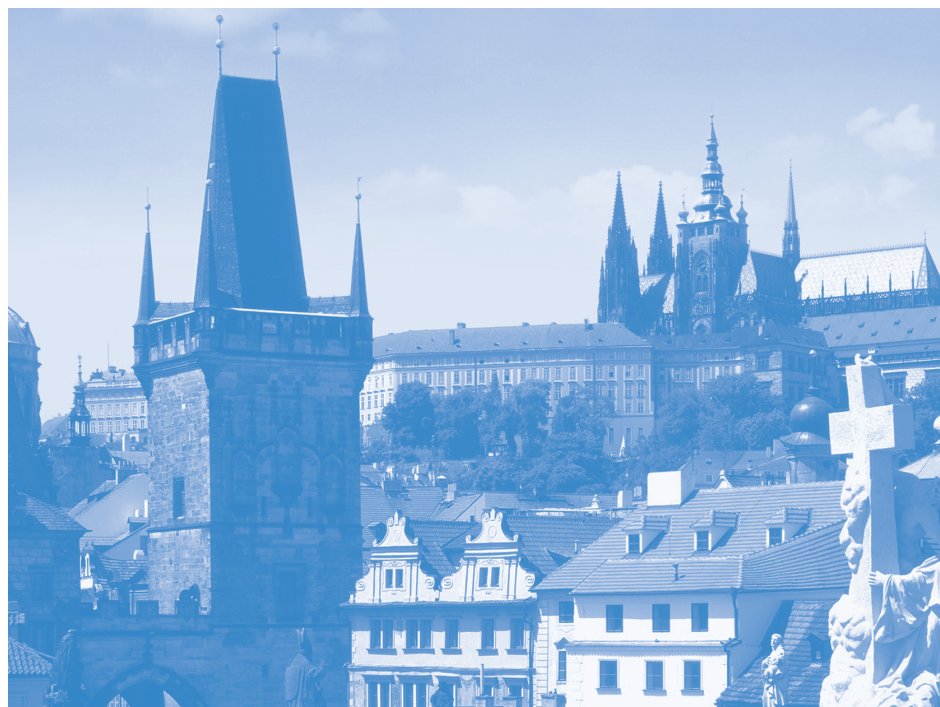
37. Zhan Y, Collier F, Naselli G, et al. Cord blood monocyte-derived inflammatory cytokines suppress IL-2 and induce nonclassical "TH2-type" immunity associated with development of food allergy. *Sci Transl Med*, 2016; 8(321): 321ra8.

Do redakce došlo dne 14. 12. 2015.

Adresa pro korespondenci:

**doc. MUDr. Miloš Jeseňák,
PhD., MBA, Dott.Ric., MHA**

Klinika dětí a dorastu UK JLF a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
e-mail: jesenak@gmail.com



14th Congress of the EMGM, European Meningococcal and Haemophilus Disease Society

September 18–21, 2017 | Prague, Czech Republic
www.emgm2017.cz

CONGRESS SECRETARIAT:

GUARANT International

Na Pankraci 17, 140 21 Prague 4, Czech Republic

Phone: +420 284 001 444

Fax: +420 284 001 448

E-mail: emgm2017@guarant.cz

