

Hel Majamaa, MD, Erika Isolauri, MD

Пробиотики: современный подход к лечению пищевой аллергии

Тампере, Финляндия

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.6(70):19-24

Слизистые оболочки представляют собой первый защитный барьер организма [1]. Человек с раннего детства подвергается воздействию большого количества антигенов (АГ) окружающей среды, в значительной степени они представлены пищей. Слизистая оболочка кишечника эффективно усваивает АГ, попадающие в организм алиментарным путем [2,3], однако массивное воздействие АГ на протяжении первых нескольких месяцев жизни может вызвать предрасположенность к аллергической сенсибилизации (АС) [4]. **Воспалительные заболевания кишечника могут стать предрасполагающим фактором в повышенной АС организма [5,6].**

Кишечная микрофлора (КМ) — важная составляющая кишечного мукозального барьера [7,8]. В отсутствие КМ увеличивается антигенный транспорт [9] и невозможна полноценная индукция пероральной толерантности [9,10]. Интактные протеины коровьего молока, в отличие от таковых, подвергшихся обработке в кишечнике, стимулируют выделение провоспалительных цитокинов периферическими мононуклеарами у пациентов с аллергией на коровье молоко [12]. **Также доказано, что протеины коровьего молока после расщепления лактобациллами, а не трипсином и пепсином, образуют толерогенные пептиды из нативных [13].** Перечисленные исследования подтверждают гипотезу, что специфические штаммы КМ могут помочь в формировании местной защиты от АС.

Современный подход в лечении пищевой аллергии (ПА) заключается в полном исключении пищевых продуктов, вызывающих симптомы данной патологии. У детей с ПА на коровье молоко рекомендуют использовать гидролизированные молочные смеси для элиминации АГ коровьего молока из пищевого рациона. Однако даже полный пепсин-трипсиновый гидролиз не делает смесь безантигенной [14], и даже небольшое количество иммунореактивного компонента нативного протеина может вызвать аллергическую реакцию [15]. Авторы статьи предполагают, что пероральное применение пробиотиков в виде живой микробной пищевой добавки, местно улучшающей микробный баланс кишечника [16], может быть эффективным средством для лечения ПА, уменьшающим воспалительные процессы в кишечнике. Таким образом, авторы определили клинические и иммунологические эффекты элиминации коровьего молока с и без добавления лактобактерий в смесь на основе полностью гидролизированных белков молочной сыворотки (ПГБМС) у детей с атопическим дерматитом (АД) и ПА на коровье молоко. Во второй части

исследования принимали участие дети, находящиеся на грудном вскармливании, с АД и ПА на коровье молоко. В этой группе *Lactobacillus GG* принимали кормящие матери. Степень тяжести АД определяли по клинической балльной шкале [17], о тяжести кишечного воспаления судили по концентрации фекального α 1-антитрипсина, эозинофильного катионного протеина (eosinophil cationic protein; ЕСР) и фактора некроза опухоли (TNF- α). Выраженность системного иммунного ответа определяли по концентрации ЕСР в сыворотке крови, а также продукции цитокинов (IL-4, INF- γ , TNF- α) мононуклеарами периферической крови.

Материал и методы исследования

Пациенты и дизайн исследования. В первой части исследования участвовал 31 ребенок в возрасте от 2,5 до 15,7 мес. с диагнозом АД, согласно критериям Hanifin [18]. Все дети были направлены в педиатрическую клинику по причине АД и предположительной ПА на коровье молоко. У 6 (19%) пациентов кроме АД также присутствовали гастроинтестинальные симптомы, такие как жидкий стул, рвота или диарея. У 26 (84%) пациентов был отягощенный анамнез по атопии (бронхиальная астма, АД, аллергический ринит) или ПА у родственников первой линии. Пациенты применяли эмолиенты и топические кортикостероиды. Ни один из пациентов системную терапию кортикостероидами не получал.

Всем участникам рандомизированного двойного слепого исследования была назначена элиминационная диета с исключением коровьего молока. Одна группа (группа Wh, n=16) получала смесь на основе ПГБМС (Peptidi-Tutteli; Valio Ltd., Helsinki, Finland), другая группа (группа WhGG, n=15) — ту же самую смесь, обогащенную *Lactobacillus GG* 5x10⁸ КОЕ/г (Valio Ltd., Helsinki, Finland).

Lactobacillus GG (ATCC 53103) — это человеческий штамм, обладающий способностью выживать при прохождении через пищеварительный тракт (ПТ) [19]. Пациенты были рандомизированы в начале исследования, поскольку предполагалось, что добавление *Lactobacillus GG* в смесь ПГБМС может ускорить выздоровление и уменьшить воспалительный процесс в кишечнике. Они получали определенную смесь в течение 1 мес. (весь период исследования), после чего проводилось клиническое обследование. Затем все участники (n=31) получали смесь ПГБМС (без *Lactobacillus GG*) и на 2-й месяц вновь были обследованы тем же врачом. Количество смеси, которую получали

дети, варьировало от 500 до 1 000 мл в зависимости от возраста ребенка. Дети питались согласно возрасту, получая картофель, ягоды, овощи, мясо и злаковые.

Во второй части исследования принимали участие 11 детей с АД, находящихся на грудном вскармливании (группа M-GG), в возрасте 0,6–8,5 мес. (средний возраст — 4,4 мес.). Кроме АД, у 6 (55%) пациентов были гастроинтестинальные симптомы. В этой группе *Lactobacillus GG* принимали кормящие матери, поскольку в более ранних исследованиях было доказано, что прием пробиотиков может усиливать антигенспецифическую продукцию IgA в молочной железе [20].

Перед началом лечения *Lactobacillus GG* 9 матерей уменьшили потребление коровьего молока, а 6 — исключили злаковые (пшеницу, ячмень, рожь и овес) из своей диеты без значительного улучшения клинической картины со стороны АД у детей. Они продолжили кормление грудью и принимали *Lactobacillus GG* по 2×10^{10} КОЕ 2 раза в сутки в течение 1 мес., при этом продолжая находиться на ограничительной диете в течение всего периода исследования (1 мес.). После этого детей обследовали. Семейный анамнез по atopическим заболеваниям и ПА был отягощен у всех пациентов.

После окончания исследования пациентам была проведена двойная слепая плацебо-контролируемая или открытая проба с коровьим молоком [21]. Только те пациенты, которые продемонстрировали положительную реакцию на пробу с коровьим молоком, были включены в финальную популяцию исследования. Проба на коровье молоко была положительной у 27 из 31 пациента в первой части исследования и у 10 из 11 — во второй части.

Кровь и образцы кала были собраны у 9 здоровых детей того же возраста (контрольная группа), определенные те же воспалительные параметры, что и у детей с АД.

Лабораторные исследования. Образцы крови и кала собирали до начала лечения, через 1 мес. (после периода исследования), через 2 мес. — у пациентов, участвовавших в первой части исследования, через 1 мес. — у пациентов, принимавших участие во второй части исследования. Все образцы кала собирались одинаково, немедленно после спонтанной дефекации. Собранный образец охлаждался и сохранялся при $+6^\circ\text{C}$ при транспортировке. В течение максимум 12 ч образец доставлялся в бокс холодной транспортировки, замораживался и хранился при температуре -70°C до проведения анализа.

Образцы грудного молока собирали до начала приема *Lactobacillus GG* матерями и через 1 мес. в стерильную стеклянную закрытую тару и сразу же замораживали до проведения исследования. Концентрацию β -лактоглобулина в смеси и грудном молоке определяли ранее описанным способом [22]. β -лактоглобулин был обнаружен в 68% образцов грудного молока, его концентрация варьировала от 0,2 до 8,9 нг/мл. Концентрация β -лактоглобулина в ПГБМС была меньше 0,05 нг/мл, что соответствовало ранее описанным результатам [23]. Общий IgA в грудном молоке определяли с помощью радиальной иммунодиффузии (LC-Partigen-IgA; Behringwerke AG, Marburg, Germany), согласно инструкции производителя. Концентрация общего IgA незначительно варьировала в индивидуальной зависимости и составляла от 0,06 до 0,45 г/л. Общий IgA грудного молока оставался без изменений на протяжении лечения *Lactobacillus GG*.

Кожный прик-тест и определение общего IgE и радиоаллергосорбентное исследование сыворотки крови. Всем пациентам определяли концентрацию общего IgE в сыворотке крови (Phadebas RAST; Pharmacia, Uppsala, Sweden), специфический IgE коровьего молока (RAST, Pharmacia), а также проводили кожные прик-тесты [21]. Пациенты прекратили прием антигистаминных препаратов на период от 3 дней до 6 нед. до применения прик-теста в зависимости от длительности действия препарата. Кожные тесты проводили на ладонной поверхности предплечья с выпускаемым серийно аллергеном коровьего молока (ALK; Allergologisk Laboratorium, Horsholm, Denmark) и гистамина гидрохлоридом 10 мг/мл (ALK) в качестве положительного контроля. Реакцию оценивали через 15 мин, положительным ответом считали величину папулы от 1/2 и более ответа положительного контроля с гистамином, при диаметре папулы не менее 3 мм, а результатом негативного контроля — 0 мм.

Определение колонизации *Lactobacillus GG*.

Чтобы убедиться в том, что *Lactobacillus GG* колонизирует кишечник, определяли ее наличие в образцах кала до начала исследований. Образцы собирали до назначения лактобактерий, а затем — через 1 нед. и 1 мес. после начала ее приема. Определяли *Lactobacillus GG* в образцах кала с помощью нанесения гомогенизированного и разбавленного образца на агар de Man Rogosa Sharpe (Amersham, Bury, U.K.), после анаэробной инкубации в течение 3 дней при температуре 37°C [24]. Типичные белые большие кремообразные колонии пересчитывали, а затем определяли их клеточную структуру и лактозную ферментацию (грамположительные, однообразные палочки, формирующие цепи, ферментация негативная).

У детей, получающих *Lactobacillus GG*, содержание этой бактерии в кале через 1 нед. лечения варьировало между $9,0 \times 10^5$ и $6,5 \times 10^7$ КОЕ/г, а после 1 мес. лечения — между $8,8 \times 10^4$ и $6,7 \times 10^5$ КОЕ/г. У детей, чьи кормящие матери принимали *Lactobacillus GG*, ее содержание в кале через 1 нед. лечения варьировало между $4,0 \times 10^7$ и $7,2 \times 10^7$ КОЕ/г, а после 1 мес. — между 10^3 и $8,8 \times 10^7$.

Определение степени тяжести АД. Степень тяжести АД определяли с использованием шкалы SCORAD [17]. Распространенность процесса (показатель A) определяли с помощью «правила девяток». Интенсивность АД (показатель B) — это сумма индивидуальных баллов (от 0 до 3) для эритемы, отека и/или папул, экскориаций, лихенификаций и сухости. Субъективные проявления (показатель C; от 1 до 10), включая зуд, нарушения сна, оценивали со слов родителей. Общий балл SCORAD определяли по формуле: $\text{SCORAD} = A/5 + 3,5B + C$.

Определение ЕСП в сыворотке крови. Количественное определение ЕСП в сыворотке крови проводили с помощью радиоиммунного метода (Pharmacia ESRRIA), придерживаясь инструкции производителя. Радиоактивность измеряли с помощью гамма-счетчика 1470 Wizard (Wallac Ltd., Turku, Finland), а концентрацию ЕСП рассчитывали по стандартной кривой со стандартами от 1 до 200 мкг/л.

Определение $\alpha 1$ -антитрипсина в кале. Замороженные образцы кала размораживали при комнатной температуре и гомогенизировали. Приблизительно 1 г материала переносили в стеклянную колбу и лиофилировали. Получившийся сухой материал измельчали,

а 50 мг переносили в колбу Эппендорфа (Kartell, Milan, Italy). Добавляли 1 мл 0,15 моль/л раствора NaCl, а затем экстрагировали α 1-антитрипсин путем энергичного смешивания в миксере Вортекс в течение 20 мин при комнатной температуре. Полученную смесь центрифугировали при 25 000 оборотах в течение 10 мин для удаления отходов, а супернатант использовали для определения α 1-антитрипсина с помощью нефелометра Behring BNA, следуя инструкции производителя. Результаты получили в миллиграммах на грамм сухого веса лиофилизированных фекалий.

Определение ECP и TNF- α в кале. Замороженные образцы кала размораживали при комнатной температуре, суспендировали 1:1 в физиологическом соляном растворе и оставляли для оседания. От 0,5 до 1,0 мл супернатанта переносили в колбу Эппендорфа и центрифугировали при 25 000 оборотах в течение 10 мин. Для определения ECP и TNF- α использовали именно супернатант. Определение ECP в фекалиях производили, как описано выше для образцов сыворотки. Для определения TNF- α в кале использовали выпускаемый серийно набор для иммуноферментного анализа (ИФА; Human TNF- α ELISA Kit; Endogen Inc., Boston, Mass.) по инструкции для образцов сыворотки крови.

Определение продукции TNF- α , IL-4 и INF- γ при лимфоцитарной индукции. Мононуклеары, состоящие в основном из лимфоцитов, выделяли с помощью градиентного центрифугирования Ficoll-Paque (Pharmacia) при 400 оборотах в течение 30 мин при 20°C. Для индукции лимфоцитов $6,25 \times 10^5$ изолированных клеток культивировали в 1 мл RPMI-1640, содержащего антибиотика, глутамин и 10% человеческой сыворотки IV группы во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂, при 37°C в течение 48 ч вместе с конканавалином А (Pharmacia) при конечной концентрации 50 мкг/мл и раствором протенинов коровьего молока (skim milk powder; Valio Finnish Co-operative Dairies' Association, Helsinki, Finland) при конечной концентрации протеина 1 мг/мл.

Контрольная популяция клеток была генерирована с RPMI-1640. Супернатанты собирали и сохраняли в замороженном виде при температуре -70°C до начала определения цитокинов. Для этой цели использовали выпускаемые серийно наборы для ИФА (Human TNF- α ELISA Kit (Endogen Inc.), IL-4 (CLB, Amsterdam, Netherlands), INF- γ (Endogen Inc.), следуя инструкции изготовителя. Результаты различных исследований приведены к соответствию при помощи сравнения стандартных кривых.

Статистика. По причине несимметричного распределения концентрации IgE в сыворотке использовали логарифмическое преобразование, результаты представлены посредством 95% доверительных интервалов (ДИ). Концентрация провоспалительных параметров представлена медианами с нижними и верхними квартилями. При статистическом сравнении использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни.

Этические вопросы. Протокол исследования был утвержден Этическим комитетом Tampere University Hospital. Информированное согласие получено от всех родителей.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические данные. Средний возраст (95% ДИ) начала заболевания АД у пациентов, участвовавших

в первой части исследования (n=27), — 2,4 (1,4–3,3) мес. Длительность искусственного и полного грудного вскармливания составляла 2,8 (2,1–3,5) и 5,9 (4,5–7,2) мес. соответственно. Средняя концентрация (95% ДИ) общего IgE в сыворотке крови — 31 кЕд/л. RAST для коровьего молока был положительным (>0,4 кЕд/л) у 10 (37%) пациентов. Результат кожного прик-теста с аллергенами коровьего молока был положительным у 8 (30%) пациентов.

Степень тяжести АД была сравнимой между группами перед лечением. Медиана (от нижнего до верхнего квартиля) шкалы SCORAD в группе Wh составила 21 (14–31), а в группе WhGG — 26 (17–38) до лечения (p=0,33). После 1 мес. лечения в группе, принимающей *Lactobacillus GG*, зафиксировано значительное улучшение (p=0,008), чего не наблюдалось в группе, принимающей только ПГБМС без *Lactobacillus GG* (p=0,89). Оценка по шкале SCORAD стала составлять 19 (13–31) в группе Wh и 15 (7–28) — в группе WhGG. Снижение показателей по шкале SCORAD в группе WhGG было обусловлено уменьшением распространенности кожных симптомов (показатель А, p=0,004), их интенсивности (показатель В, p=0,05) и субъективных жалоб АД (показатель С, p=0,01). Улучшения, согласно показателям шкалы SCORAD, группа Wh достигла ко 2-му месяцу, а в группе WhGG показатели шкалы не изменились, несмотря на отмену приема *Lactobacillus GG*. На 2-й месяц медиана оценки SCORAD составила 14 (2–38) в группе Wh и 16 (6–25) — в группе WhGG.

Средний возраст начала заболевания АД составил 1,2 (0,6–1,8) мес. у детей, участвовавших во второй части исследования (группа M-GG, n=10). Средняя концентрация (95% ДИ) общего IgE в сыворотке крови составила 17 (5–56) кЕд/л. RAST для коровьего молока был положительным (>0,4 кЕд/л) у 3 (30%) пациентов. Результат кожного прик-теста с аллергенами коровьего молока был положительным у 3 (30%) пациентов. Медиана (от нижнего до верхнего квартиля) шкалы SCORAD в группе M-GG составила 26 (20–36) до лечения и 11 (0–25) через 1 мес. лечения (p=0,007).

Концентрация ECP в сыворотке крови. Концентрация ECP в сыворотке крови здоровых детей контрольной группы (n=9) была значительно ниже, чем у детей с АД, и составляла 3,3 (2,1–6,6) мкг/л (p=0,001). Концентрация ECP в сыворотке крови детей группы Wh составила 13,8 (6,4–24,0) мкг/л, группы WhGG — 11,4 (5,8–18,9) мкг/л до лечения. Через 1 мес. в обеих группах замечена тенденция к снижению концентрации ECP. Через 1 мес. исследования концентрация ECP составила 11,3 (6,3–13,8) мкг/л в группе Wh и 10,2 (5,7–11,6) мкг/л — в группе WhGG. Через 2 мес. концентрация ECP составила 5,3 (6,3–8,8) мкг/л в группе Wh и 6,0 (4,5–10,7) мкг/л — в группе WhGG. Концентрация ECP в сыворотке крови детей группы M-GG составила 5,2 (2,5–10,8) мкг/л до лечения и 8,3 (6,3–10,6) мкг/л — через 1 мес.

Концентрация α 1-антитрипсина, TNF- α и ECP в кале. У здоровых лиц контрольной группы (n=9) медиана (от нижнего квартиля до верхнего) концентрации α 1-антитрипсина составила 0,5 (0,5–1,7) мг/г. Концентрация α 1-антитрипсина была сравнимой в группах Wh и WhGG до лечения (p=0,22). Его концентрация значительно уменьшилась в группе WhGG (p=0,03) за 1-й месяц лечения, чего не наблюдалось в группе Wh (p=0,68). Через 2 мес. уровень α 1-антитрипсина

составил 1,2 (0,5–1,6) мг/г в группе Wh и 0,5 (0,5–0,7) мг/г — в группе WhGG. Концентрация данного вещества оставалась неизменной у детей, матери которых получали *Lactobacillus GG*.

Показатель TNF- α в фекалиях здоровых детей контрольной группы составил 0 (0–0,8) пг/г. Концентрация TNF- α в фекалиях была значительно выше у детей с АД ($p < 0,0001$) и была сравнимой в группах Wh и WhGG до лечения ($p = 0,57$). **Значения TNF- α в кале значительно уменьшились в группе WhGG ($p = 0,003$) за 1-й месяц лечения, чего не наблюдалось в группе Wh ($p = 0,38$).** Снижение концентрации TNF- α отмечено через 2 мес. лечения в группе Wh, в то время как у пациентов группы WhGG, которым также давали смесь ПГБМС без *Lactobacillus GG*, отмечена тенденция к повышению TNF- α . В описанное время концентрация TNF- α составила 84 (25–129) пг/г в группе Wh и 144 (20–338) пг/г — в группе WhGG. В группе M-GG уровень TNF- α до начала лечения был значительно ниже, чем в группах Wh и WhGG.

Концентрация ECP в кале составила 44,9 (33,8–127,7) нг/г у здоровых детей контрольной группы. Концентрация ECP в кале была сравнимой в группах Wh и WhGG до лечения ($p = 0,83$). Концентрация ECP в кале осталась неизменной за время лечения в группе Wh ($p = 0,86$) и WhGG ($p = 0,46$). Через 2 мес. концентрация ECP в кале составила 38 (17–111) нг/г в группе Wh и 22 (7–83) нг/г — в группе WhGG. Отмечена тенденция к снижению концентрации ECP в кале ($p = 0,06$) через 1 мес. лечения в группе M-GG.

Высвобождение цитокинов в периферическую кровь культурой мононуклеаров-супернатантов. Концентрация IL-4 в RPMI, конканавалине A и индуцированной коровьим молоком культуре супернатантов до начала лечения составляла 0,1 (0,05–0,15) пг/г, 1,1 (0,6–2,9) пг/г и 0,1 (0,07–0,22) пг/г соответственно у детей, получающих смесь ПГБМС с *Lactobacillus GG* или без нее. Концентрация INF- γ в RPMI, конканавалине A и индуцированной коровьим молоком культуре супернатантов перед лечением составляла 5,9 (3,7–7,7) пг/г, 7,6 (5,2–11,3) пг/г и 6,7 (5,7–10,7) пг/г соответственно. Данные для TNF- α составляют 90,6 (49,8–180,7) пг/мл, 135,0 (37,1–479,8) пг/мл и 172,6 (75,4–281,7) пг/мл соответственно. Концентрация этих цитокинов оставалась неизменной в течение всего времени исследования, также не было разницы между группами Wh и WhGG через 1 мес. лечения смесью ПГБМС с *Lactobacillus GG* или без нее.

Процессинг АГ в просвете кишечника ассоциирован с развитием пероральной толерантности [25]. Есть доказательства того, что во время процесса переваривания в кишечнике АГ расщепляются до толерогенных форм [26]. У новорожденных детей отсутствуют многие специфические и неспецифические свойства, которые необходимы для защиты их от АГ окружающей среды [4]. Незрелость мукозального барьера детского кишечника вызывает увеличение транспорта интактных форм [27], что является предпосылкой к развитию ПА [1,3].

До сих пор неполное понимание роли ПА в развитии АД вызывало постоянные споры об оптимальном лечении детей с АД и ПА. Однако контролируемые исследования предполагают, что пищевые АГ действительно способствуют возникновению обострений АД, как минимум, у определенной группы пациентов [21,28,29]. У этих пациентов, как видно из исследований, элимина-

ционная диета ассоциирована с облегчением клинических симптомов АД и инверсией некоторых патологических иммунных ответов на пищевые АГ [30,31].

Ранее авторами было продемонстрировано, что антигенный трансфер увеличен при АД [32]. Одним из объяснений измененного антигенного трансфера у таких пациентов может быть недостаток или уменьшение секреции INF- γ , который является первичным компонентом атопического статуса [33]. INF- γ влияет на антигенный транспорт и антигенную презентацию [33]. Нарушение мукозального барьера кишечника при АД может быть предопределяющим фактором избыточного иммунного ответа на обычные пищевые и АГ окружающей среды и, в конце концов, цепочкой между ПА и АД.

В данном исследовании вследствие воспалительного процесса в кишечнике у пациентов с АД и ПА на коровье молоко было продемонстрировано частичное увеличение концентрации TNF- α перед лечением. В последнем исследовании показано увеличение концентрации TNF- α , особенно после пробы с коровьим молоком [35]. Воспалительный процесс в кишечнике считается предрасполагающим фактором повышения АС [5,6]. Интересным является тот факт, что концентрация TNF- α была низкой у детей на грудном вскармливании; вероятно, на его концентрацию влияют противовоспалительные компоненты грудного молока [36].

В моделях на животных было продемонстрировано, что лактобактерии могут улучшать функцию кишечного барьера и влиять на расстройство проницаемости, ассоциированное с ПА [27]. Обычно использование молочнокислых бактерий базируется на предположении, что данные препараты могут восстанавливать микрофлору кишечника [7]. Данное исследование является первым, которое изучает вклад элиминации АГ и лечения пробиотиками в восстановление функции кишечного барьера, а также определяющее влияние такой терапии на клиническое состояние пациентов.

Важным качеством эффективного штамма пробиотика является выживаемость при прохождении по ПТ [7]. Штамм, который выбрали для данного исследования, *Lactobacillus GG*, соответствует указанному критерию и, проходя через ПТ, колонизирует кишечник [19,24]. Пероральная бактериотерапия приводила к стиханию воспалительного процесса в кишечнике у наших пациентов, что подтверждалось уменьшением концентраций $\alpha 1$ -антитрипсина и TNF- $\alpha 1$ у детей, получающих *Lactobacillus GG*. Вместе с тем, у этих детей наблюдали значительное клиническое улучшение, что проявлялось в уменьшении площади и выраженности кожных симптомов АД, а также жалоб пациентов.

Ранее было показано, что ферменты, вырабатываемые *Lactobacillus GG*, образуют пептиды, оказывающие супрессивный эффект на пролиферацию лимфоцитов [13], а казеины коровьего молока, расщепляемые *Lactobacillus GG*, снижают активность выработки IL-4 мононуклеарами периферической крови [37]. Таким образом, элиминация АГ и увеличение количества кишечной микрофлоры может сохранить кишечный барьер и уменьшить воспаление кишечника.

Ранее было доказано, что *Lactobacillus GG* стимулирует антиген-специфический иммунный ответ, особенно это касается иммуноглобулинов класса А [27,38], и влияет на антигенный транспорт через пейеровы бляшки [27]. Захват АГ пейеровой бляшкой — важный



Клінічно
доведено^{1,2}

Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према^{®3}

Лактобактерії, що входять до складу Према[®], – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®])

- підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%³
- мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при atopічному дерматиті¹

ПРЕМА[®] саше



Якщо алергія супроводжується
закрепами, – однократно 1 саше на добу

ПРЕМА[®] для дітей



Дітям від народження –
однократно 10 крапель на добу

ПРЕМА[®] капсули



Дітям з 12 років та дорослим –
однократно 1-2 капсули на добу



1. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children, N. Foolad and A.W. Armstrong Department of Dermatology, University of California at Davis School of Medicine, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, USA; Wageningen Academic Publishers, Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 151-160

2. Мається на увазі, що клінічно доведено ефективність та безпеку діючої речовини Према[®] – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®]).

3. Majamaa H., Isolauri E. Пробиотики: современный подход к лечению пищевой аллергии // J. Allergy Clin. Immunol., 1997; 99 (2): 179-85.

Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом. Према саше висновок ДСЕС №05.03.02-03/100841 від 17.07.2011. Према капс. висновок ДСЕС №05.03.02-03/115038 від 29.11.2011. Према/Preema, proBioSWISS, SCHONEN – товарні знаки Дельта Медікал Промоушнз АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM.PREE.15.03.03. Є протипоказання. Дивіться листок-вкладиш та текст етикетки.

момент в образовании локального иммунного ответа [39]. АГ и IgA формируют комплекс в просвете кишечника, который быстро захватывается в слизистой оболочке, что способствует его устранению [40].

Еще одним объяснением благоприятного воздействия *Lactobacillus GG* может быть ускорение элиминации АГ через мукозальный барьер. С другой стороны, важным может быть влияние на транспорт через пейеровы бляшки [41]. Более того, лактобактерии потенцируют продукцию INF- γ Т-клетками [42], а INF- γ ингибирует высвобождение TNF- α из мастоцитов слизистой оболочки кишечника [43]. Снижение секреции INF- γ может предотвращать вредоносный эффект TNF- α [44] и в конце концов оказывать благоприятный эффект, уменьшая аллергическое воспаление.

В заключение отметим: результаты данного исследования доказывают, что пробиотики снижают реакции сенсибилизации и воспалительные явления в кишечнике пациентов с АД и ПА. Стимулируя эндогенные барьерные механизмы, пробиотические бактерии можно применять при лечении ПА.

Реферативный обзор статьи по материалам «Probiotics: A novel approach in the management of food allergy» Heli Majamaa, MD, Erika Isolauri, MD подготовила Мария Ковальчук

НОВОСТИ

Отключение некоторых генов может продлить жизнь на 60%

Увеличить жизнь на десятилетия реально, если отключить определенный ген, уверены исследователи из Института изучения старения Бака при Вашингтонском университете (США).

За 10 лет работы генетики определили 238 генов, ответственных за старение, и доказали, что их «молчание» значительно продлевает жизнь дрожжевых клеток. Чтобы выяснить, какие именно гены отвечают за старение, исследователи изучили 4698 штаммов дрожжей, отключая у каждого по одному гену и наблюдая за тем, как долго они проживут. Оказалось, что наиболее впечатляющие результаты показали дрожжи с отключенным геном LOS1 — они жили на 60% дольше остальных.

Так как почти половина из обнаруженных генов есть у млекопитающих, в том числе у человека, их «отключение» может резко увеличить продолжитель-

ность жизни. По мнению исследователей, любой из генов, отвечающих за старение, может при воздействии на него оказывать той или иной терапевтический эффект. Ученым же необходимо выяснить, какие гены поддаются подобным воздействиям.

«Исследование показывает процесс старения в контексте всего генома и дает более полное понимание, что такое старение по сути», — говорит автор исследования, генетик Брайан Кеннеди.

Напомним, ранее американские биологи и геронтологи нашли действенный способ замедлить старение. Они выяснили, что регулярное кратковременное — на 5 дней в месяц — снижение потребляемых калорий — на 34–54% от нормы позволяет человеку не только избавиться от лишнего веса, улучшить память и обучаемость, но и продлить молодость.

Источник: med-expert.com.ua