

Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Самохин И.В., Кряжев А.В., Шелудько Д.Н., Слуцкая Т.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

Мировой опыт использования спорообразующих бацилл для лечения и профилактики пищевой аллергии у детей

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:366-9. DOI: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104228

Резюме. В статье представлен обзор литературы о современных клинических и экспериментальных исследованиях в области использования спорообразующих бацилл *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* для лечения и профилактики пищевой аллергии у детей. Приведены многочисленные доказательства связи нарушений состава кишечной микрофлоры у детей с различными аллергическими заболеваниями в первые годы жизни. Показано, что пробиотики, содержащие *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*, благодаря комплексному прямому и опосредованному позитивному воздействию способствуют предотвращению аллергических расстройств. Они могут временно изменить состав микробиоты кишечника и потенциально уменьшить восприимчивость организма хозяина к аллергии. Такая тактика перспективна и не нарушает естественных физиологических механизмов развития возрастной иммунной толерантности к различным антигенам, что предупреждает формирование пищевой аллергии у детей.

Ключевые слова: дети; аллергия; лечение; профилактика; *Bacillus subtilis*; *Bacillus licheniformis*

В последние годы распространенность различных форм аллергических заболеваний продолжает неуклонно расти. Исследование, проведенное в разных регионах Европы, показало, что общая распространенность IgE-опосредованной сенсибилизации к пищевым аллергенам лежит в пределах 7–24 % [1]. При этом следует учитывать, что частота аллергических заболеваний варьирует в зависимости от возраста пациентов. Распространенность пищевой аллергии оценивается в 5–10 % у младенцев, 3–5 % — у детей младшего возраста и 4,5 % — у школьников [2]. У маленьких детей наиболее частой локализацией аллергического процесса является пищеварительный тракт (например, пищевая аллергия), что клинически проявляется симптомами поражения кожи и слизистых оболочек. Патогенетическим субстратом для развития аллергических заболеваний является дисбаланс иммунной системы, который в насто-

ящее время может быть эффективно модулирован и скорректирован с помощью современных терапевтических и профилактических подходов [3].

Такая тенденция в понимании генеза аллергии четко указывает на потребность в новых подходах для исследования начальных этапов ее развития, в частности так называемой гигиенической гипотезы. Недавние исследования подтвердили ее основной постулат о том, что раннее воздействие микробных стимулов играет решающую роль в предотвращении хронических воспалительных состояний в зрелом возрасте. Существует множество доказательств того, что как экзогенные, так и эндогенные микробные сообщества, человеческая микробиота формируют развивающуюся иммунную систему [4] и поэтому могут быть успешно вовлечены в терапию и профилактику провоспалительных патологических состояний, в том числе аллергии [5].

В своем первоначальном смысле гигиеническая гипотеза была сфокусирована на воздействии микробов окружающей среды для формирования нормальных иммунных реакций, тесно связанных с клинической и иммунологической толерантностью. Недавно был идентифицирован ряд микроорганизмов, которые были положительно оценены с точки зрения их способности модулировать иммунные ответы. Гипотеза о роли нормальной микробиоты начинается с предположения о том, что современный индустриальный образ жизни ведет к изменению микробного разнообразия, которое тесно связано с потерей древних микробов, которые традиционно оказывали сильное влияние на иммунный ответ. Их исчезновение привело к дисбиозу и дисфункциям иммунитета, который становился неспособным должным образом сформировать толерантность к различным антигенам, что сопровождалось развитием хронических воспалительных заболеваний, в том числе аллергических. Поэтому в настоящее время доказана тесная связь между микробным дисбиозом и несколькими аллергическими фенотипами, включая экзему и пищевую аллергию. Имеются многочисленные доказательства связи наличия дисбактериоза кишечной микрофлоры у детей с различными аллергическими заболеваниями в первые годы жизни. Исследования показывают, что изменения состава микробиоты кишечника предшествуют развитию клинических проявлений аллергии. Однако причинно-следственная связь между изменением микробиоты и развитием атопии все еще остается неясной. Есть сведения о взаимосвязи измененной кишечной микробиоты с IgE-зависимой сенсибилизацией, атопической экземой и пищевой аллергией [6].

В настоящее время представление о том, что пробиотики функционируют, устойчиво изменяя кишечный микробиоз биологических ниш организма хозяина, с биологической точки зрения у человека продемонстрировать нелегко. До конца еще не понятны механизмы, с помощью которых пробиотические добавки становятся эффективным средством терапии некоторых аллергических заболеваний — пищевой аллергии, атопической экземы [7].

Компоненты противоаллергического действия пробиотиков разнообразны и способны включаться как по отдельности, так и все одновременно. Прежде всего это восстановление целостности кишечного эпителия, играющего важную барьерную роль в механизмах снижения адгезивности пищевых аллергенов. Это и универсальная иммунная модуляция, заключающаяся в обеспечении повышенного синтеза секреторных иммуноглобулинов, обеспечивающих связывание и элиминацию аллергенов [8] на фоне повышения продукции противоаллергических цитокинов лимфоидной тканью кишечника (ИФН-гамма, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13) и снижения прооксидантной индукции аллергического воспалительного процесса [9].

Установлено, что с развитием аллергических заболеваний при дисбиозах обычно связаны изменения числа или функций Treg-лимфоцитов, которые в отсутствие микробной колонизации продуцируют больше Th2-цитокинов, запускающих аллергический процесс.

Атопическая экзема, астма, аллергический ринит были связаны с нарушением развития системы микробной защиты кишечной слизистой оболочки. При этом состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста, имеющих пищевую аллергию, отличается от здоровых детей меньшим разнообразием [10], что обуславливает целесообразность назначения пробиотиков детям с сенсибилизацией к пищевым продуктам.

Пробиотики способствуют предотвращению аллергических расстройств. Они могут временно изменить состав микробиоты кишечника и потенциально уменьшить восприимчивость организма хозяина к аллергии. Этот эффект реализуется через синтез T- и B-лимфоцитов и продукцию секреторных IgA. Пробиотики способны связываться с аллергенами и модифицировать или преобразовывать их в формы, которые более не будут аллергенными (например, подвергать гидролизу полипептиды или превращать сложные белки в безвредные пептиды). Подобным эффектом обладают споры бактерии *Bacillus subtilis*, использование которых привело к значительному уменьшению частоты и тяжести симптомов аллергии на чернику в виде ангионевротического отека [11].

Спорообразующая *Bacillus subtilis* является одной из наиболее безопасных бактерий для использования в качестве пробиотика: не вызывает гемолиз, нетоксигенна *in vitro*, не оказывает нежелательного влияния на маркеры функционирования печени, почек и гемодинамические параметры *in vivo*. Широкий диапазон стабильности позволяет спорам *Bacillus subtilis* выживать при нагревании до температуры тела человека и при прохождении через желудочный барьер с низким рН, доставляя большое количество жизнеспособных микробов в нижнюю часть кишечника [12].

В просвете кишечника человека *Bacillus subtilis* способствует продукции витамина K₂, дипиколиновой кислоты и фибринолитических ферментов (в частности, наттокиназы). Наттокиназа — мощный фибринолитический фермент, ответственный за деградацию кровяных сгустков, наличие которых ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В просвете кишечника наттокиназа способна разрушать различные протеины, в том числе потенциально аллергенные, таким образом оказывая протективный эффект в отношении развития пищевой аллергии и непереносимости. Концентрированный сырой фермент, синтезируемый *B.subtilis*, может снижать аллергенность глиаина путем его гидролиза. Кроме того, фермент *B.subtilis* также может снижать аллергенность бета-лактоглобулина. То есть присутствие *B.subtilis* в кишечнике человека снижает аллергенность пшеничной муки или молочных пищевых продуктов [13]. Дипиколиновая кислота, продуцируемая *Bacillus subtilis* во время ферментации, действует как антибактериальный агент в предотвращении роста *Escherichia coli* и *Helicobacter pylori*, что способствует санации и оптимальной экологии кишечника [14].

Также в роли защитной молекулы в отношении развития пищевой аллергии и анафилактических реакций, опосредованных дегрануляцией тучных клеток, выступает экзополисахарид *Bacillus subtilis*. Доказано,

что он может подавлять дегрануляцию тучных клеток и анафилаксию, что обеспечило первое безопасное и эффективное терапевтическое использование данной бактерии для лечения пищевой аллергии [15].

Установлена клиническая эффективность дополнительного лечения спорами *Bacillus subtilis* пациентов с крапивницей и ангионевротическим отеком, возникшими в результате пищевой сенсibilизации. Больные, получавшие споры *B.subtilis*, показали значительное снижение частоты и тяжести клинических проявлений аллергии по сравнению с теми, кто не получал никакого лечения. По мнению авторов исследования, такой эффект был связан с усилением спорами *Bacillus subtilis* синтеза секреторного sIgA в кишечнике и защиты им слизистой оболочки [16]. Дополнительно *B.subtilis* увеличивает концентрацию секреторных IgA в слюне и сывороточного интерферона-гамма. Секреторные иммуноглобулины способны связывать аллергены на поверхности слизистой оболочки ЖКТ, а интерферон-гамма системно подавляет проаллергическую настроенность иммунной системы [17].

Пероральное применение спор *Bacillus subtilis*, экспрессирующих антигены арахиса, у пациентов с анафилаксией к арахису значительно повышало уровень IgA и снижало синтез специфического IgE к аллергенам арахиса через 4 недели после лечения. Одновременно с этим значительно уменьшились выраженность симптомов аллергии и уровни гистамина в плазме крови пациентов [18].

Употребление беременными женщинами продукта натто, содержащего *B.subtilis*, статистически значимо снижало частоту возникновения атопической экземы родившихся детей в течение первых 6 месяцев жизни [19].

Противоаллергический эффект также демонстрируют споры еще одной безопасной спорообразующей бактерии — *Bacillus licheniformis*. Он может быть связан с развитием сильного иммунного ответа Th₁-направленности и повышением сывороточных уровней IL-12 и IL-10. При этом противоаллергический эффект может быть достигнут путем как перорального, так и интраназального применения интактных *Bacillus licheniformis* [20].

В Украине пробиотик, содержащий споры *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*, производится компанией ООО «ФЗ «Биофарма» под названием «Биоспорин». Пробиотик Биоспорин относится к группе самоэлиминирующихся пробиотиков — антагонистов патогенной микрофлоры. Действующее вещество представлено двумя видами бактерий (*Bacillus subtilis* УКМ В-5007 и *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514), которые действуют синергично. Выпускается в виде флаконов и саше (содержат $1,1 \cdot 10^9$ лиофилизированных живых клеток) и в виде капсул (содержат $2,2 \cdot 10^9$ лиофилизированных живых клеток).

Эффективность Биоспорина при пищевой аллергии доказана во многих исследованиях: в случае поражения слизистой полости рта [21], при атопическом дерматите у беременных и их детей [22], а также при других проявлениях энтеральной сенсibilизации [23].

Применение пробиотика Биоспорин у детей достоверно увеличивает концентрацию секреторного sIgA в копрофильтратах, что способствует связыванию и элиминации пищевых аллергенов из кишечника [24].

Нередко симптомы, сходные с проявлениями пищевой аллергии, возникают при синдроме пищевой непереносимости. В комплексной терапии этого состояния Биоспорин оказывает многосторонний позитивный эффект, повышая ферментативную активность кишечника, а также путем прямого взаимодействия с экосистемой нормальной микрофлоры препятствует росту и выживанию патогенных микроорганизмов в ЖКТ; усиливает интестинальную иммунную барьерную функцию [25].

Детям Биоспорин назначают перорально по 1 флакону или саше (за 30–40 минут до еды) два раза в сутки. Применяют в виде суспензии, для получения которой содержимое флакона или саше растворяют кипяченой водой комнатной температуры. Детям старше 12 лет и взрослым — по 1 капсуле 2 раза в сутки (за 30–40 минут до еды). Длительность применения может составлять от 5–7 дней в случаях возникновения диареи до 10–20 дней для нормализации микробиоценоза кишечника.

Таким образом, использование противоаллергических свойств *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* в составе пробиотика Биоспорин позволяет эффективно купировать симптомы сенсibilизации к пищевым ингредиентам у детей. Данный подход является безопасным и характеризуется хорошей переносимостью, что дает возможность применять его в детском возрасте, начиная с периода новорожденности, в случаях, когда назначение других средств не рекомендовано. Такая тактика перспективна и не нарушает естественных физиологических механизмов развития возрастной иммунной толерантности к причинно-значимым антигенам, что предупреждает формирование пищевой аллергии у детей.

Reference

1. Zellweger F, Eggel A. IgE-associated allergic disorders: recent advances in etiology, diagnosis, and treatment. *Allergy* 2016;71:1652-61. doi: 10.1111/all.13059.
2. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergology International*. 2017;66(2):248-64. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001.
3. Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, Majtan J. β -Glucans in the treatment and prevention of allergic diseases. *Allergologia et immunopathologia*. 2014 Mar-Apr;42(2):149-56. doi: 10.1016/j.aller.2012.08.008.
4. Pfefferle PI, Renz H. Microbial exposure and onset of allergic diseases-potential prevention strategies? *Allergology International*. 2014;63(1):3-10. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0671.
5. Agarwal S, Misra R, Vishvkarma P, Saxena A. Probiotics-A Novel Approach For Health Benefits. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2016;5(11):455-75. doi: 10.20959/wjpps201611-7969.
6. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(6):1465-78. doi: 10.1016%2Fj.jaci.2013.04.031.
7. Flocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, Heine RG. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization position paper. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(11):148. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182784ee0.

8. Syngai GG, Gopi R, Bharali R, Dey S, Lakshmanan GA, Ahmed G. Probiotics - the versatile functional food ingredients. *Journal of food science and technology*. 2016;53(2):921-33. doi: 10.1007/s13197-015-2011-0.
9. Vemuri PK, Velampati RHP, Tipparaju SL. Probiotics: a novel approach in improving the values of human life. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014(1);6:41-3.
10. Hendaus MA, Jomha FA, Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:361. doi: 10.2147/TCRM.S98100.
11. Patel A, Shah N. Potentials of probiotics in the treatment of food allergy – a review. *Czech J Food Sci*. 2014;32:205-12.
12. Lefevre M, Racedo SM, Denayrolles M, Ripert G, Desfougères T, Lobach AR, Urdaci MC. Safety assessment of *Bacillus subtilis* CU1 for use as a probiotic in humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;83:54-65. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.010.
13. Phromraksa P, Nagano H, Boonmars T, Kamboonruang C. Identification of proteolytic bacteria from Thai traditional fermented foods and their allergenic reducing potentials. *Journal of food science*. 2008;73(4):M189-M195. doi: 10.1111/j.1750-3841.2008.00721.x.
14. Liang C, Sarabadani Z, Berenjian A. An overview on the health benefits and production of fermented functional foods. *Journal of Advanced Medical Sciences and Applied Technologies*. 2016;2(2):224-33. doi: 10.18869/nrip.jamsat.2.2.224.
15. Swartzendruber J, Knight K. *Bacillus subtilis* exopolysaccharide suppresses mast cell responses (MUC9P. 754). *The Journal of Immunology*. 2015;194(1 Supplement):205.18.
16. Ciprandi G, Scordamaglia A, Ruffoni S, Pizzorno G, Canonica GW. Effects of an adjunctive treatment with *Bacillus subtilis* for food allergy. *Chemioterapia: international journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy*. 1986;5(6):408-10. PMID: 3100071.
17. Lefevre M, Racedo S, Ripert G, Housez B, Cazaubiel M, Maudet C, Justen P, Marteau P, Urdaci MC. Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Immun Ageing*. 2015;12:1e11. doi: 10.1186%2F12979-015-0051-y.
18. Zhou Z, Song Y, Mao C, Srivastava KD, Liu C, Yang N, Li XM. Recombinant Probiotic *Bacillus Subtilis* Spores with Surface Expression of Ara h2 Reduce Peanut-Induced Anaphylaxis in Mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):AB29. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1024.
19. Ozawa N, Shimono N, Suzuki Y, Ochiai S, Nakano T, Morita Y., Kohno Y. Maternal intake of Natto, a Japan's traditional fermented soybean food, during pregnancy and the risk of eczema in Japanese babies. *Allergology International*. 2014;63(2):261-6. doi: 10.2332/allergoint.13-OA-0613.
20. Vogel K, Blumer N, Korthals M, Mittelstadt J, Garn H, Ege M, et al. Animal shed *Bacillus licheniformis* spores possess allergy-protective as well as inflammatory properties. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):307-12. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.016.
21. Mkrchan ZG, Sharimianian LA, Arutiunian AA. Dysbacteriosis of oral cavity (literature review). *Vestnik stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii*. 2012;9(2-3):31-6. (In Russian).
22. Marushko RV. Spore-forming probiotics and their usage in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2015;4(68):77-84. doi 10.15574/SP.2015.68.77. Pokhilenko VD, Perehygin VV. Probiotics on the basis of spore-forming bacteria and their safety. *Himicheskaja i biologicheskaja bezopasnost'*. 2007;2-3.
23. Marushko RV, Marushko TL. Usage of Biosporin–Biopharma for intestinal treatment in infants. *Sovremennaya pediatriya*. 2015;2(66):77-82. doi 10.15574/SP.2015.66.77.
24. Martynchuk AA. Usage of self-eliminating antagonists of pathogen bacterial flora in the complex treatment of food intolerance. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;5(77):78-82. doi10.15574/SP.2016.77.78.

Получено 08.06.2017 ■

Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Андрієнко Т.Г., Самохін І.В., Кряжев О.В., Шелудько Д.М., Слущька Т.В.
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

Світовий досвід використання бацил, що утворюють спори, для лікування і профілактики харчової алергії у дітей

Резюме. У статті подано огляд літератури щодо сучасних клінічних та експериментальних досліджень у галузі використання *Bacillus subtilis* і *Bacillus licheniformis* для лікування і профілактики харчової алергії у дітей. Наведені численні докази зв'язку порушень складу кишкової мікрофлори у дітей з різними алергічними захворюваннями в перші роки життя. Показано, що пробіотики, що містять *Bacillus subtilis* і *Bacillus licheniformis*, завдяки комплексному прямому й опосередкованому позитивному впливу

сприяють запобіганню алергічним розладам. Дані мікроорганізми можуть тимчасово змінювати склад мікробіоти кишечника і потенційно зменшувати сприйнятливості організму дитини до алергенів. Така тактика перспективна і не порушує природних фізіологічних механізмів розвитку вікової імунної толерантності до різних антигенів, що запобігає формуванню харчової алергії у дітей.

Ключові слова: діти; алергія; лікування; профілактика; *Bacillus subtilis*; *Bacillus licheniformis*

L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, A.V. Kryazhev, D.N. Sheludko, T.B. Slutskaya
State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine",
Zaporizhzhia, Ukraine

World experience in the use of spore-forming bacilli for the treatment and prevention of food allergy in children

Abstract. The article presents a review of the literature on current clinical and experimental studies on the use of spore-forming *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* for the treatment and prevention of food allergies in children. Numerous proofs of the correlation between disorders in the composition of the intestinal microflora of children and various allergic diseases in the first years of life are presented. It has been shown that probiotics containing *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* exert a complex direct and indirect positive impact on the

prevention of allergic disorders. They can temporarily change the composition of the intestinal microbiota and potentially reduce the susceptibility of the host organism to allergies. Such approaches are promising and do not violate the natural physiological mechanisms of development of age-related immune tolerance to various antigens, which prevents the formation of food allergies in children.

Keywords: children; allergy; treatment; prevention; *Bacillus subtilis*; *Bacillus licheniformis*