

16. Turner C.G., II. Root number determination in maxillary first premolars for modern human population / C.G., II. Turner // American Journal of Physical Anthropology. – 1981. – V.54. – P.59-62.
17. Wajeman G. Crown variations in the permanent teeth of modern man / G. Wajeman, G. Levy // Journal of Human Evolution. – 1979. – V.8. – P.817-825.
18. Аксянова Г.А. Русские / Г.А. Аксянова, А.А. Зубов, С.П. Сегада, М.Ю. Пескина [та ін.] // М. : Этническая одонтология СССР. – 1979. – С.9-31.
19. Алтухов Н.В. Анатомия зубов человека / Алтухов Н.В. – М. : Медицина. – 1976. – С.104.
20. Зубов А.А. Одонтоглияфика. Расогенетические процессы в этнической истории / А.А. Зубов. – М. : Медицина. – 1974. – С.11-42.
21. Зубов А.А. Одонтология. Методика антропологических исследований / А.А. Зубов. – М. : Медицина, – 1968. – 200 с.
22. Зубов А. А. Этническая одонтология / А.А. Зубов. – М. : Медицина. – 1973. – С.124-192.
23. Зубов А. А. Половой диморфизм по данным одонтологии / А.А. Зубов, Н.И. Халдеева // Материалы и исследования по антропологии 80-х годов. Материалы к серии «Народы и культуры». Антропологические исследования. М., – 1992. Вып. X., Книга 1. – С.81-108.
24. Ивановский А.А. Зубы различных человеческих рас / А.А. Ивановский // Русский антропологический журнал. – М., – 1901. – №3. – С.29
25. Сегада С.П. Одонтологическая и дерматоглифическая характеристика украинцев Поднепровья в связи с вопросами этногенеза. : автореф. дис. . канд. ист. наук. : спец. 03.00.14 «Антропология» / С.П. Сегада. – К., 1980. –
26. Сегада С. П. Славянский народы европейской части СССР: Украинцы / С.П. Сегада // Этническая одонтология СССР. – М., – 1979. – С.32-47.

Реферат

ЕТНІЧНА ОДОНТОЛОГІЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

Писаренко О.А., Шиленко Д.Р.

Ключові слова: одонтологія, будова зубів, расова і етнічна приналежність

У статті представлений огляд літератури з питання особливостей будови зубів залежно від расової та етнічної приналежності індивіда і стан науки що це вивчає в цілому.

Summary

ETHNIC DENTISTRY

Shylenko D.R., Pysarenko O.A.

Key words: dentition, individual tooth, race, ethnic group, ethnic identity.

This review article focuses on the issues referring the peculiarities of tooth structure depending on the race and ethnic group of individuals and on the ethnic dentistry, its tasks as a whole.

УДК: 616-056-053.4:615.36]-084

Похилько В.І., Траверсе Г.М., Цвіренко С.М., Артёмова Н.С.

РОЛЬ ПРО- ТА ПРЕБІОТИКІВ У ПЕРВИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ НА ОСНОВІ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті проведено аналіз наукових досліджень на основі доказової медицини про значення пробіотиків та пребіотиків у первинній профілактиці алергії у дітей. Показана неоднозначність ролі пробіотиків і пребіотиків у профілактиці даного захворювання. Заходи щодо первинної профілактики алергії актуальні у дітей першого року життя. В даний час не викликає сумніву той факт, що формування здорової кишкової мікрофлори у немовляти сприяє розвитку харчової толерантності і зниженню ризику розвитку алергії. Встановлено, що харчові антигени і представники кишкової мікрофлори є основними і головними джерелами антигенної стимуляції, сприяючи адекватному формуванню імунітету дитини. Встановлено, що харчові алергени та представники кишкової мікрофлори є основним джерелом антигенної стимуляції, що сприяє адекватному формуванню імунної відповіді у дитини. Показано, що на сьогодні вивчена імуномодельюча активність природної мікрофлори та її вплив на формування харчової толерантності. Встановлено, що взаємодія з PRR-рецепторами антиген-презентуючих клітин забезпечує збалансований синтез прозапальних та протизапальних цитокінів на слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів. Значну роль у забезпеченні даних процесів відводиться бактеріям-коменсалам, які колонізують кишківник поза патологічним процесом в організмі. Зміна в первинній колонізації організму дитини, особливо кишечника, може несприятливо вплинути на подальший розвиток алергії. Доведено, що фізіологічна незрілість ШКТ, що забезпечує зниження толерантності до харчових антигенів за рахунок імунних та неімунних механізмів, визначає вираженість клінічного перебігу харчової алергії, особливо у дітей раннього віку. Показані суттєві відмінності у складі мікрофлори кишечника у дітей раннього віку в залежності від характеру вигодовування, що впливає на формування харчової толерантності та імунної відповіді. Своєчасне заселення кишечника нормальною мікрофлорою позитивно впливає на мукозальний імунітет. Окремі результати клінічних досліджень показують можливість використання продуктів, що містять пребіотики і пробіотики, для профілактики алергії у дітей. Але на сьогодні переконливих доказів подібного ефекту ще не представлено.

Ключові слова: пробіотики, пребіотики, алергія, діти, профілактика.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що поширеність алергічних захворювань у дітей в останні десять років збільшилася в 3 рази і в

даний час складає серйозну соціальну, економічну і медичну проблему. За даними ряду клініко-епідеміологічних досліджень 5–8% дітей в ран-

ньому дитячому віці страждають харчовою алергією [1], а частота atopічного дерматиту серед дітей складає 6,7-12,3 % випадків [2]. Серед алергічних захворювань у дітей харчова алергія частіше є стартовою. Вона може клінічно існувати у формі шкірних, гастро-інтестинальних і респіраторних симптомів і виявляється у 6-8 % дітей перших років життя. З віком кількість пацієнтів з харчовою алергією зменшується і діагностується вона лише у 1-2 % дорослих. Разом з цим у 60 % дітей з харчовою алергією формуються респіраторні форми алергії: алергічний риніт і кон'юнктивіт, бронхіальна астма [3]. Стрімке зростання поширеності алергічних захворювань спонукає вчених шукати причину розвитку алергії у дітей. Джерела розвитку сенсibilізації і алергії слід шукати в ранньому дитинстві, причому чим раніше виявляється алергія, тим важче вона протікає. Саме тому заходи щодо первинної профілактики алергії актуальні у дітей першого року життя. Ці питання займають сьогодні важливе місце серед наукових проблем дитячої нутріціології. Стратегію профілактики алергії можна представити у вигляді двох основних напрямків: запобігання ранній зустрічі дитини з алергеном та формування харчової толерантності.

Останніми роками все більше досліджень спрямовано на вивчення ролі мікрофлори кишечника в розвитку алергічних захворювань у дітей. Згідно з літературними даними, активно обговорюється вплив природної мікробної флори кишечника на природжену імунну відповідь і стимуляція постнатальної Th1-імунної відповіді в перші місяці життя дитини [4, 5]. У цьому плані цікава гіпотеза Dennis Ownby, яка свідчить про те, що ранні впливи алергенів на організм сприяють формуванню імунологічної харчової толерантності. Харчова толерантність – це специфічна активна імунологічна ареакивність до антигену, з яким організм раніше контактував при оральному способі введення. Формування імунологічної толерантності пов'язане за участю трьох ключових і одночасно взаємозв'язаних компонентів кишечника: лімфоїдної тканини, що асоціюється із слизовою оболонкою кишечника, чинниками міжклітинної взаємодії (цитокінами) і бактеріями-комменсалами. Лімфоїдна тканина, що асоціюється із слизовою оболонкою, за об'ємом перевершує всі інші види лімфоїдних тканин, зосереджених в центральних і периферичних відділах імунної системи. Так, в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) зосереджено до 80 % всієї лімфоїдної тканини людини, що, ймовірно, обумовлено постійними контактами травної системи з різноманітними антигенами. Епітеліальні клітини, що входять до складу слизової оболонки ШКТ, поряд з *Lamina propria*, виконують функцію не лише механічного захисту, але і є активними учасниками імунної відповіді. Клітини епітелію слизової оболонки поряд з макрофагами, нейтрофілами, дендритними клітками є антиген-презентуючими клітинами. У них представлені PRR-рецептори, що розпізнають патогенні анти-

гени. Разом з цим в клітинах епітелію відбувається формування секреторного компоненту IgA. У власній пластинці слизової оболонки є Т-лімфоцити-хелпери 1 і 2-го порядку і регуляторні Т-хелпери, які приймають активну участь у формуванні імунологічної толерантності. Цей процес забезпечується в основному за рахунок продукції протизапальних цитокінів – інтерлейкіну 10 (IL-10) і трансформуючого чинника зростання b (Tgf-b), які мають регуляторний вплив на імунну відповідь. Підтвердженням цього можуть бути дані останніх років, які доводять, що грудне молоко містить IL-10 і Tgf-b цитокіни, які знижують ризик розвитку алергії і сприяють формуванню у дитяти харчової толерантності. Чим вищим є рівень Tgf-b в молозиві матерів, тим рідше у дітей згодом виникають atopічні захворювання. Захисний ефект грудного молока відносно розвитку алергії був продемонстрований в декількох клінічних дослідженнях. Так, у роботі Kull при обстеженні більше 4 тисяч дітей було встановлено, що тривале грудне вигодовування знижувало ризик розвитку не лише харчової, але і респіраторної алергії [6].

В даний час вивчається імунomodуюча активність природної мікрофлори кишечника і її вплив на формування оральної толерантності. Встановлено, що мікрофлора, взаємодіючи з PRR-рецепторами антиген-презентуючих клітин, забезпечує баланс прозапальних і антизапальних цитокінів на слизових оболонках. Особливе місце відводиться бактеріям-комменсалам, які колонізують кишечник. Щодня через ШКТ проходить величезна кількість антигенів їжі, і саме завдяки феномену харчової толерантності організм більшості дітей не реагує на них надлишковими імунологічними реакціями. Необхідно враховувати, що фізіологічна незрілість ШКТ, який забезпечує толерантність до антигенів їжі за рахунок імунних і неімунних механізмів, підвищена проникність слизової оболонки для чужорідного білка і особливості неонатальної імунної відповіді, часто визначають тяжкість харчової алергії у дітей раннього віку.

Формування харчової толерантності залежить від багатьох чинників – спадкової схильності до розвитку алергії, дози і природи антигену, віку дитяти на момент контакту з антигеном, стану кишкової мікрофлори. У дослідженні Bjorksten було встановлено, що порушення складу кишкової мікрофлори у вигляді зниження кількості біфідобактерій виникають до появи перших симптомів алергічного захворювання, тобто порушення у складі кишкової мікрофлори первинні по відношенню до розвитку алергії [7]. Встановлено, що харчові антигени і представники кишкової мікрофлори є основними джерелами антигенної стимуляції, які сприяють формуванню харчової толерантності і адекватному формуванню імунітету дитини. Зміна в первинній колонізації організму дитини, особливо кишечника, може несприятливо вплинути на подальший

розвиток алергії [8]. Підтвердженням цьому є частий розвиток алергії у дітей, народжених шляхом операції кесарева розтину.

Однією з важливих проблем, якій присвячено багато робіт, є роль пробіотиків у профілактиці та лікуванні алергії у дітей. У роботах на моделі гнотобіонтних (стерильних) тварин було встановлено, що тварини із стерильним кишечником не здатні формувати харчову толерантність. Після штучної колонізації кишечника цих же тварин *Bifidobacterium longum* (Bb536) здатність до формування харчової толерантності у них відновлювалася.

Так, при вивченні структури біфідобактерій у кишечнику новонароджених дітей в країнах, де алергічні захворювання зустрічаються рідко, виявлено домінування *B. infantis*, а у новонароджених з країн з високим рівнем захворюваності алергією цього різновиду біфідобактерій не було виявлено [9]. В окремих роботах при вивченні кишкової мікрофлори у дітей з алергічними захворюваннями визначалося переважання ешеріхій, лактобацил, бактероїдів, зниження рівня та адгезивних властивостей біфідобактерій [10].

Група дослідників провела порівняльний аналіз кишкової мікрофлори у 28 здорових дітей і 16 дітей з алергічним колітом. Обидві групи дітей знаходилися виключно на грудному вигодовуванні. Біфідобактерії були виявлені у 23 дітей без алергії і лише у 4 дітей з алергічним колітом. У дітей з відсутністю біфідобактерій домінуючу частину фекальної мікрофлори представляли кластридії [11].

У проспективному спостереженні за 957 дітьми, яких спостерігали від народження до двох років, було встановлено, що зміни мікрофлори кишечника передують клінічним проявам алергічних захворювань. Був виявлений зв'язок між переважанням у кишківій мікрофлорі кластридій і ешеріхій та розвитком у подальшому atopічного дерматиту [12]. Зв'язок складу кишкової мікрофлори і atopії підтверджують і японські автори своїми дослідженнями в осіб старшого віку. Вони вивчали мікробний склад фекалій хворих полінозом під час і після пиління японського кедр. Виявилося, що під час полінації знижувався рівень біфідобактерій і зростала кількість бактероїдів (*B. fragilis*). Після закінчення пиління рівень біфідобактерій у фекаліях відновлювався [13].

Таким чином можна передбачати, що зміни мікрофлори кишечника якоюсь мірою можуть передувати появі клінічних симптомів алергії. Ці зміни характеризуються, в основному, зниженням кількості біфідобактерій і збільшенням рівня кластридій і бактероїдів. При зниженні рівня біфідобактерій внаслідок різних причин регуляторні процеси порушуються, що в певних випадках призводить до дисбалансу диференціювання Т-лімфоцитів у бік збільшення Т-хелперів 2 типу і розвитку алергічного процесу, а також посиленню синтезу прозапальних цитокінів і персистенції запального процесу [14].

Проте більше всього дослідників хвилюють питання первинної профілактики алергії за допомогою корекції кишкової мікрофлори пробіотиками. Як пробіотики частіше використовуються штами лакто- і біфідобактерій та дріжджові грибки *Saccharomyces cerevisiae* і деякі штами кишкової палички. Пробиотики підрозділяють на монокомпонентні (монопробиотики), однокомпонентні сорбовані, полікомпонентні (поліпробиотики), комбіновані (синбіотики); по складу – на біфідовмісні, лактовмісні, колівмісні і ті, що складаються із спорових бактерій і сахароміцет [15]. Пробиотики не стають членами нормальної мікрофлори організму. Вони зникають з кишечника через 48-72 години після їх прийому. Вплив пробіотиків на організм полягає в тому, що вони мають імуномодулюючу дію на епітеліальні дендритні клітки субепітеліального шару, де вони активують рецептори, які продукують цитокіни, збільшують кількість і активують регуляторні Т-клітини. Саме це є важливим для формування харчової толерантності в організмі.

Перш ніж говорити про результати наукових спостережень по ефективності використання пробіотиків у профілактиці алергічних захворювань, слід дати характеристику нормальної мікрофлори кишечника новонароджених і її вікової динаміки. Нормальна мікрофлора забезпечує резистентність колонізації макроорганізму, синтез вітамінів, бактеріоцитів, амінокислот та інших біологічно активних речовин, чинить регулюючий вплив на імунітет. Згідно з даними експериментальних і клінічних досліджень, мікрофлора впливає на диференціювання Т-лімфоцитів-хелперів, регулюючи співвідношення Th-1/th-2 лімфоцитів. Імуномодулюючі властивості пробіотиків узагальнені в метааналізі В.І. Піліпенко [16]. Згідно з цими даними модуляція імунної відповіді пробіотичними мікроорганізмами кишечника включає: 1) стимуляцію продукції антитіл; 2) стимуляцію активності натуральних кілерів; 3) модуляцію функціональної активності дендритних клітин; 4) модуляцію регуляторних експресії генів ядерного чинника капта В і активуючого білка Ap-1; 5) зміну продукції цитокінів; 6) індукцію регуляторних Т-клітин; 7) створення рецепторів, пероксисом, що активуються індукторами; 8) модуляцію апоптозу; 9) інгібування активності протеосом.

Дійсно, залежно від штаму і дози, пробіотики взаємодіють з імунними і епітеліальними клітками кишкового епітелію, внаслідок чого відбувається модуляція фізіологічних і імунних функцій. Активні сигнальні компоненти пробіотиків включають ензими, протеїни поверхневого шару, ізольовану ДНК, продукти ферментації і пептидоглікани клітинної стінки. Сигнальні молекули пробіотиків взаємодіють з рецепторами (TLRs – Toll-like receptors, Nlrs – The Nod-like receptors або Nucleotide Oligomerization Domain receptors), що розпізнають антиген, і іншими поверхневими рецепторами у результаті викликаючи диференці-

ювання Т-клітин в Пейєрових бляшках (Th1, Th2, Th17, Treg) і виділення ними різних хемокинів і цитокінів. Проте при дисбіозі кишечника в умовах дефіциту нормальної мікрофлори в кишковій біоплівці може спостерігатися домінування опортуністичних мікроорганізмів, наприклад *Clostridium*, *Candida*, *Staphylococcus*, умовно-патогенної кишкової палички і ін. Останній призводить до зсуву вектору диференціювання Т-клітин у бік переважання Th1- або Th2-клітин. У першому випадку – це може привести до підвищення рівня прозапальних цитокінів (Ifng, Tnfa) і до підвищення ризику аутоімунної атаки, а в другому – до домінування ІІ4, ІІ5, ІІ13, утворення надлишкової кількості Іg Е, що підвищує вірогідність atopічного захворювання.

Ці теоретичні дані лягли в основу клінічних випробувань пробіотиків як імуномодуляторів при аутоімунному коліті. У США і Канаді основні роботи проводилися мультиштамовим пробіотиком, в складі якого були 4 штами лактобацил – *L.casei*, *L.plantarum*, *L.acidophilus*, *L.bulgaricus*, 3 штами біфідобактерій – *B.longum*, *B.breve*, *b.infantis* і один штам *Streptococcus thermophilus* (разом – 8 пробіотичних культур), причому кожна доза містила 450 мільярдів (10^{12}) КУО пробіотичних мікроорганізмів. На сьогоднішній день в лікуванні запальних захворювань кишечника ефект пробіотиків залишається невідомим, зокрема немає доказів, що пробіотики ефективні при хворобі Крона. В той же час у пацієнтів з виразковим колітом, очевидно, що мультипробіотик може бути ефективним для досягнення ремісії, особливо у дітей. Зокрема, лікування хворих з м'якою і помірною формою виразкового коліту, що не відповідає на традиційну терапію, в результаті викликало ремісію у 77 % пацієнтів, без яких-небудь побічних ефектів. При цьому виявлено, що принаймні деякі бактерії, що входять до складу пробіотиків, досягли товстої кишки [17, 18].

Відомо, що до кінця першого тижня життя в ШКТ новонародженого домінують біфідобактерії – анаеробні грам-позитивні палички, які не продукують спор, а також присутні лактобактерії – аеротолерантні грам-позитивні неспоротворні палички. У 30 % здорових новонароджених лактобактерії не виявляються, в 37 % присутній лише один вид. Третім видом нормальної мікрофлори кишечника є непатогенні штами кишкової палички (ентеробактерії) – аеробні грам-негативні, неспоротворні рухливі палички. Цей вид бактерій локалізується в товстій кишці і починає доминувати в структурі кишкової мікрофлори до семи років життя дитини. Також з перших днів життя кишечник заселяють ентерококи, які є аеробними представниками нормальної мікрофлори людини, але надлишкове збільшення їх кількості може викликати запальні процеси в кишечнику та в інших органах. До теперішнього часу найбільш вивчені імунобіологічні властивості біфідо-, лактобактерій і кишкової палички. Так при вивченні механізмів дії нормальної мікрофлори

встановлено, що біфідо- і лактобактерії здатні впливати на продукцію цитокінів [19]. Біфідобактерії (*B. infantis*), що зустрічаються в мікробному пейзажі кишечника у дітей раннього віку, інгібіторно впливають на продукцію спленоцитами ІІ-17, одного з основних прозапальних цитокінів, і стимулюють синтез макрофагами ключового протизапального цитокіну ІІ-10. Тоді як біфідобактерії, які переважають в більш старшому віці (*B. adolescentis*), не впливають на синтез цього цитокіну [20].

Спостереження відносно імунобіологічних властивостей лактобактерій показують їх значні відмінності від біфідобактерій. Так при вивченні впливу лактобактерій на продукцію дендритними клітками прозапального цитокіну ІІ-12 показано, що *L. casei* у найбільшій, а *L. reuteri* – у меншій мірі здатні стимулювати ІІ-12 [21]. А призначення *L. salivarius* разом з *B. infantis* мишам з експериментальним колітом і селективним дефіцитом ІІ-10 приводило до зменшення коліту [22].

Враховуючи вище викладене, автори роблять висновки, що функція біфідо- і лактобактерій значно відрізняється залежно від віку дитини, і обумовлено це тим, що однією з найважливіших функцій нормальної мікрофлори у дітей раннього віку є формування імунологічної толерантності. А тому своєчасне заселення кишечника нормальною мікрофлорою може позитивно впливати на мукозальний імунітет (рівень доказовості D).

Останніми роками кількість подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень, присвячених ефективності використання пробіотиків для профілактики алергічних захворювань у дітей раннього віку, значно зросла. В окремих контрольованих дослідженнях показано, що використання лактобактерій у дітей до року не є достовірно ефективним. Встановлено, що використання *L. acidophilus* у дітей до шестимісячного віку приводило до негативних результатів: у групі дітей, які отримували пробіотик, алергічні реакції спостерігалися частіше, ніж в контрольній групі [23]. В той же час при вживанні лактобактерій разом з біфідобактеріями отримані позитивні результати у тому випадку, коли використовували препарати, що містять *B. lactis* [24]. В іншому дослідженні в комплексі з *L. rhamnosus* застосовували *B. lignum*, але вчені не відзначили помітного позитивного ефекту [25]. А проведені експериментальні дослідження на мишах показали, що призначення *L. casei* в ранньому постнатальному періоді підсилювало запальні процеси у піддослідних тварин [26]. Проте використання лактобактерій з лікувальною метою у дітей старше року і вже хворих на алергічні захворювання за даними рандомізованих досліджень давало позитивний ефект [27].

Отже, на думку ряду авторів, для профілактики і лікування алергії можуть використовуватися ті пробіотики, які не стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, а це якраз біфідобактерії властиві ранньому дитячому віку: *B. longum*,

B. bifidum, *B. infantis*. За даними японських авторів ці пробіотики здатні пригнічувати продукцію гістаміну і експресію H1-рецепторів до гістаміну [28]. На думку деяких авторів рання і значна колонізація симбіотичної мікрофлори у здорових немовлят може підтримувати оральну толерантність і зменшувати ризик розвитку алергії, хоча механізм даної дії до кінця не відомий. Наприклад, продемонстровано, що прийом пробіотиків матір'ю в останні тижні вагітності та дітям в перші 6 місяців життя, запобігали розвитку atopічного дерматиту у дітей в одному дослідженні до одного року [29], в іншому – до чотирьох років [30]. Проте новітні клінічні дослідження інших авторів ці дані не підтвердили [31].

Останніми роками зростає число досліджень, присвячених впливу пребіотиків на мукозальний імунітет [32, 33]. Пребіотики – це харчові речовини, що в основному складаються з некрохмальних полісахаридів і олігосахаридів, які погано перетравлюються ферментами ШКТ людини. Вони не всмоктовуються в тонкій кишці і стимулюють життєдіяльність (зростання і активність) корисної кишкової мікрофлори [34]. На відміну від пробіотиків, більшість пребіотиків використовуються як харчові добавки – в кашах, шоколаді, пастоподібних і молочних продуктах. До пребіотиків належать олігосахариди грудного молока та олігосахариди, які отримують з інших джерел. Технологічно олігосахариди отримують з натуральних джерел: вони можуть бути синтезовані з мономерів або отримані шляхом гідролізу полімерів. Як пребіотики у дітей раннього віку були досліджені галактоолігосахариди, інулін, лактулоза чи їх поєднання. Галакто- і фруктоолігосахариди сприяють відновленню спектру біфідобактерій, характерних для раннього дитячого віку. Так, було показано, що в групі здорових немовлят, які народилися доношеними, у мікрофлорі кишечника переважали *B. adolescentis*. Надалі у немовлят, які знаходилися на грудному вигодовуванні і на штучному вигодовуванні з додаванням суміші фрукто- і лігосахаридів, рівень *B. adolescentis* зменшувався і збільшувалася частка *B. infantis*. У дітей, що знаходилися на штучному вигодовуванні, але не отримували пребіотики, частка *B. infantis* не збільшувалася [35].

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні, проведеному в Італії, суміш, збагачену галакто- і фруктоолігосахаридами або плацебо, призначали дітям з високим ризиком розвитку алергії протягом перших шести місяців життя [36]. Проведені дослідження дозволили встановити, що штучне харчування знижувало ризик розвитку алергії і кількості інфекційних епізодів у дітей з високим ризиком розвитку алергії в перші два роки життя.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні, проведеному в Нідерландах, показано, що додавання у формули для штучного вигодовування коротко-

ланцюгових галактоолігосахаридів і довголанцюгових фруктоолігосахаридів у співвідношення 9:1, і в концентрації 8 г/л достовірно сприяло зниженню частоти розвитку atopічного дерматиту у дітей у віці шести місяців у порівнянні з групою, що отримувала плацебо [37]. При цьому в основній групі було відмічено значне зниження рівня загального IgE і IgG1 (протиінфекційного імунoglobуліну) до коров'ячого молока.

Поєднання продуктів і препаратів, що містять пробіотики і пребіотики, позначають як синбіотики. В експериментальних дослідженнях на мишах показано, що синбіотики здатні надавати значніший ефект на вираженість клінічних ознак atopічного дерматиту, ніж пробіотики і пребіотики, використані окремо.

У дослідженні продемонстрована ефективність призначення пробіотиків у поєднанні з галактоолігосахаридами для профілактики atopічного дерматиту у дітей з високим ризиком розвитку atopії. У дослідженні тих же авторів, проведеному в 2000-2003 роках, вагітним жінкам з високим ризиком народження дитини з atopією призначалася суміш чотирьох пробіотиків (*L. rhamnosus* GG, Lc705, *B. breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp) або плацебо протягом чотирьох тижнів до пологів. Їх діти отримували ті ж пробіотики у поєднанні з галактоолігосахаридами або плацебо щодня протягом шести місяців. Спостереження за дітьми проводили протягом двох років. Після закінчення цього дослідження було встановлено, що кількість випадків респіраторних інфекцій була меншою в групі немовлят, які отримували синбіотики [38].

Таким чином, окремі результати клінічних досліджень, що проводилися останніми роками, показують необхідність їх продовження для достовірнішого встановлення можливості використання продуктів, що містять пребіотики і пробіотики, для профілактики респіраторних інфекцій і алергії у дітей, але на сьогодні переконливих доказів подібного ефекту ще не представлено.

Твердження про ефективність пробіотиків можуть мати різні форми, залежно від передбачуваного використання продукту. Найчастіше говориться про зв'язок пробіотиків з нормальною структурою і функціонуванням організму людини, що відоме під назвою «підтримка структури – функції». Часто використовуються твердження без конкретизації захворювання. Проте, вони також мають бути підтвержені результатами подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень на людині, дизайн яких ні в кого не викликав би сумнівів. Дослідження *in vitro* на тваринних моделях, хоча і важливі для вироблення клінічної стратегії, недостатні для твердження про ефективність дії і користь продукту для людської популяції. Для оцінки пребіотиків і пробіотиків в якості профілактики алергії необхідне проведення подальших досліджень. В даний час дані по впливу пробіотиків на розвиток алергії укр. су-перечливі (рівень доказовості D).

Позитивний ефект від цієї групи препаратів відмічений лише в ранніх скандинавських дослідженнях і лише з метою профілактики розвитку atopічного дерматиту (відстрочений розвиток захворювання), але і цей ефект не був підтверджений в подальших дослідженнях.

Необхідне проведення додаткових випробувань для формування достатньої доказової бази і формулювання рекомендацій. У зв'язку з цим призначення пробіотиків як планова профілактика алергічних захворювань не може бути рекомендована. Зокрема, в даний час Федеральне агентство по медикаментах і харчових продуктах США (FDA) не схвалює будь-які твердження про можливість пробіотиків знижувати ризик розвитку якого-небудь захворювання [39].

Таким чином, результати клінічних досліджень, що проводяться останніми роками, показують необхідність їх продовження для достовірнішого встановлення можливості використання пробіотиків і пребіотиків для профілактики алергії у дітей. Але зараз дані про їх вплив на попередження розвитку алергії суперечливі і переконливих доказів подібного ефекту ще не представлено (рівень доказовості D).

Література

1. Пищевая аллергия у детей / Под редакцией И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. М.: Династия. – 2010. – 190 с.
2. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: 2010. – 72 с.
3. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии / Л.В. Лусс, Т.Ю. Репина // Лечащий врач. – 2004. - №7. – С. 16–20.
4. Ahrne S. Lactobacilli in the intestinal microflora of Swedish infants/ S. Ahrne, E. Löhnemard, A.E. Woid et al. // *Microbes Infect.* – 2005. – V. 7 (11-12). – P. 1256-1262.
5. Betsi G.I. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized clinical trial / G.I. Betsi, E. Papadavid, M.E. Falagas. // *Am J Clin Dermatol.* – 2008. – V. 9 (2). – P. 93- 103.
6. Kull I. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study / I. Kull, N.Wickmann, G. Lilja et al.// *Arch Dis Child.* – 2002. – V. 87 (6). – P. 478-481.
7. Bjorksten B. Allergy development and the intestinal mikroflora during the first year of life/ B. Bjorksten, E. Sepp, K. Julge et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. – V.108 (4). – P. 516-520.
8. Шкоропов А.Н. Молекулярно-генетический анализ видового и штаммового разнообразия бифидобактерий у детей раннего возраста / А.Н. Шкоропов, Л.И. Кафарская, С.С. Афанасьев и др. // *Вестник Российской АМН.* – 2006. -№1. – С. 45 – 50.
9. He F. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants/ F. He, A.C. Ouwehand, E. Isolauri et al. // *FEMS Immunol Mtd Microbiol.* – 2001. – V. 30 (1). – P. 43 – 47.
10. Kirjavainen P.V. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants:a target of bifidobacterial therapyat weaning? / P.V. Kirjavainen // *Gut.* – 2002. –V. 51 (1). – P. 51 – 55.
11. Smehilova M. Comparison of intestinal microflora in healthy infants and infants with allergic colitis / M. Smehilova // *Folia Microbiol (Praha).* – 2008. – V. 53(3). – P. 255 – 258.
12. Penters J. Gut microbiota composition and development of atopic manifestation in infancy: the KOALA Birth Cogort Study / J. Penters, C. Thijs, P.A. van der Bran et al. // *Gut.* – 2007. – V. 56 (5). – P. 661 – 667.
13. Odamaki T. Fluctuation of fecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season and influence of probiotics intake / T. Odamaki, J.Z. Xiao, N. Iwabuchi et al. // *J Invest. Allergol Clin Immunol.* – 2007. – V. 17(2). – P. 92-100.
14. Singh V. Innate and specific gut-associated immunity and microbial interference / V. Singh, K. Singh, S. Amdekar et al. // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2009. – V. 55. – P. 6-12.
15. Мазанкова Л.Н. Пробиотики: Характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике / Л.Н. Мазанкова, Е.А. Лыкова // *Детские инфекции.* – 2004. – №. 1. – С. 18–23.
16. Пилипенко В.И. Пробиотики как сигнальные молекулы: Saccharomyces boulardii / В.И. Пилипенко // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология русское издание.* – 2008. - № 1 (6). – С. 456–462.
17. Bibiloni R. VSL-3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis / R. Bibiloni, R.N. Fedorak, G.W. Tannock et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2005. – V. 100 (7). – P. 1539–1546.
18. Balfuor R. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases / R. Balfuor // *Gasroenterology.* – 2008. – V. 134. – P. 577–594.
19. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases / T. Mach // *J.Physiol. Pharmacol.* – 2006. – V. 57 (19). – P. 23-33.
20. Tanabe S, Kinuta Y. Bifidobacterium infantis suppresses proinflammatory interleukin- 17 production in murine splenocytes and dextrain sodium sulfate-induced intestinal inflammation / S. Tanabe, Y. Kinuta. // *Int J Mol Med.* – 2008. – V. 22 (2). – P. 181-185.
21. Young S.L. Bifidobacteria species differently affect expressionof cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood / S.L. Young, M.A. Simon, M.A. Bair et al. // *Clin Diagn Lab Immunol.* – 2004. – V. 11(4). – P. 686 – 690.
22. O'Hara A.M. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by Bifidobacterium infantis and Lactobacillus salivarius / A.M. O'Hara, P. O'Regan, A. Fanning et al. // *Immunology.* – 2006. – V. 118 (2). P. 202-215.
23. Taylor A.L. Probiotic supplementation in the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization sn high-risk children:a randomized cjtrolled trial / A.L. Taylor, J.A. Dunstan, S.L. Prescott // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – V. 119 (1). – P. 184 – 191.
24. Huurre A. Impact of maternal atopy and probiotics supplementation during pregnancy on infant sensitization: a doubleblind placebo-controlled studi / A. Huurre, K. Laitinen, S. Rautava et al. // *Clinical and Experimental allergy.* – 2008. – V. 38. – P. 1342 –1348.
25. Soh S.E. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants-effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year / S.E. Soh, M. Aw, Y.S. Gerez et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008.
26. Ezendam J. Lactobacillus casei Shirota administered during lactation increases the duration of autoimmunity in rats and enhances lung inflammation in mice. / J. Ezendam, H. van Loveren // *Nutr.* – 2008. – V. 99(1). – P. 83 – 90.
27. Kopp M.V. Randomized, double-blind, placebo –controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation / M.V. Kopp, I. Hennemuth, A. Heinzmann, R. Urbaneek // *Pediatrics.* – 2008. – V.121 (4). – P. 850 – 856.
28. Dev S. Suppression of histamine signaling by probiotics Lac-B: a possible mechanism of its anti-allergic effect / S. Dev, H. Mizuguchi, A.K. Das et al. // *J Pharmacol Sci.* – 2008. – V. 107 (2). – P. 159 – 166.
29. Kallimaki M. Probiotics in prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Kallimaki, S. Salminen, H. Arvilommi et al. // *Lancet.* – 2001. – V. 357 (9262). – P. 1076 –1079.
30. Kallimaki M. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial / M. Kallimaki, S. Salminen, T. Poussa. et al. // *Lancet.* – 2003. – V. 361. – P. 1869 – 1871.
31. Mucbe-Borowski, Catleen. Klinische Leitlinie: Allergieprevention/ Mucbe-Borowski, Catleen; Kopp, Matthias; Reese, Imke et al. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2009. – V. 106 (39). – P. 625 – 631.
32. De Vrese M. Probiotics and synbiotics / M. de Vrese, J. Schrezenmeir // *Adv Biochim Eng Biotechnol.* – 2008. – V. 111.- P. 1-66
33. Boder P. Influence of prebiotics on the human immune system (GALT) / P. Boder // *Recent Pat Inffam-Allergy Drug Discov.* – 2008. – V. 2(2). – P. 149-53
34. Wichers H. Immunomodulation by food:promising concept for mitigating allergic disease? / H. Wichers // *Anal Bioanal Chem.* – 2009. – V. 395(1). – P. 37-45.
35. Moro G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age / G. Moro, S. Arslanoglu, B. Stahl et al.// *Arch Dis Child.* – 2006. – V. 91(10). – P. 814-819.
36. Arslanoglu S. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life / S. Arslanoglu, G.E. Moro, J. Schmitt et al. // *J Nutr.* – 2008. – V. 138(6). – P. 1091-1095.
37. Van Hoffen E. A specific mixture of short-chain galactooligosaccharides and longchain fructooligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy / E. Van Hoffen, B. Ruiter, J. Faber et al. // *Allergy.* – 2009. – V. 64(3). – P. 484-487.
38. Kukkonen K. Probiotics and prebiotics galakto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial / K. Kukkonen, E. Savihti, T. Haahela et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – V. 119(1). – P. 192 – 198.
39. Kukkonen K. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotics and prebiotic (synbiotic) treatment:randomized, double – blind, placebo – controlled trial / K. Kukkonen, E. Savihti, T. Haahela et al.// *Pediatrics.* – 2008. – V. 122(1). – P. 8-12.

Реферат

РОЛЬ ПРО- И ПРЕБИОТИКОВ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Похилько В.И., Траверсе Г.М., Цвиренко С.Н., Артёмова Н.С.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, аллергия, дети, профилактика.

В статье проведен анализ научных исследований на основе доказательной медицины о значении пробиотиков и пребиотиков в первичной профилактике аллергии у детей. Показана неоднозначность роли пробиотиков и пребиотиков в профилактике данного заболевания. Мероприятия по первичной профилактике аллергии особенно актуальны у детей первого года жизни. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что формирование здоровой кишечной микрофлоры у младенца способствует развитию пищевой толерантности и снижению риска развития аллергии. Установлено, что пищевые антигены и представители кишечной микрофлоры являются основными и главными источниками антигенной стимуляции, способствуя адекватному формированию иммунитета ребенка. Показано, что на данный момент изучена иммуномодулирующая активность естественной микрофлоры кишечника и её влияние на формирование пищевой толерантности. Установлено, что взаимодействие с PRR-рецепторами антиген-представляющих клеток обеспечивает сбалансированный синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей. Значительную роль в обеспечении данных процессов отводится бактериям-коменсалам, колонизирующим кишечник вне патологического процесса в организме. Изменения в первичной колонизации организма ребенка, особенно кишечника, может неблагоприятно повлиять на последующее развитие аллергии. Доказано, что физиологическая незрелость ЖКТ, обеспечивающая отсутствие толерантности к пищевым антигенам за счет иммунных и неиммунных механизмов, определяет выраженность клинического течения пищевой аллергии, особенно у детей раннего возраста. Показаны существенные отличия в составе микрофлоры кишечника у детей раннего возраста в зависимости от характера вскармливания, которое влияет на формирование пищевой толерантности и иммунного ответа. Своевременное заселение кишечника нормальной микрофлорой положительно влияет на мукозальный иммунитет, формирование которого зависит от взаимодействия штаммов в зависимости от вида первичной и дальнейшей терапевтической дозы пробиотика. Отдельные результаты клинических исследований показывают возможность использования продуктов, которые содержат пребиотики и пробиотики, для профилактики аллергии у детей. Но на сегодня убедительных доказательств подобного эффекта еще не представлено.

Summary

ROLE OF PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN PRIMARY PREVENTION OF ALLERGIES IN CHILDREN GROUNDED ON EVIDENCE-BASED MEDICINE

Pokhilko V. I., Traverse G. M., Tsvirenko S.N., Artemova N.S.

Key words: probiotics, prebiotics, allergy, children, prevention.

This article presents the analysis of the researches on the significance of probiotics and prebiotics in the primary prevention of allergies in children grounded on the evidence-based medicine. The ambiguity of the role of probiotics and prebiotics in the prevention of this disease has being discussed in numerous reports. Primary measures aimed to prevent the development of allergies in infants are of particular clinical and social importance. There is no doubt about that the formation of healthy intestinal microflora in infants contributes to the development of food tolerance and reduces the risk of allergies. It has been proven that physiological immaturity of gastrointestinal tract ensuring intolerance to dietary antigens by immune and non-immune mechanisms, determines the severity of the clinical course of food allergies, especially in young infants. There are significant differences in the composition of intestinal microflora in infants depending on the nature of feeding, which affects the formation of food tolerance and immune response. Timely completed settlement of normal intestinal microflora provides positive effects on mucosal immunity, the formation of which mainly caused by the strains interaction depending on the type of primary and following therapeutic dose of probiotics. Some of the results of clinical studies indicate the possibility to take products containing prebiotics and probiotics in order to prevent allergies in children. But until recently there is no convincing evidence of such effects.