

# Исследование концентрации антимикробных пептидов в грудном молоке матерей детей с атопическим дерматитом

А.В.Кудрявцева<sup>1,2</sup>, О.А.Свитич<sup>1,2</sup>, В.А.Соболева<sup>1,2</sup>, Е.П.Быстрицкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва, Российская Федерация

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное заболевание. Дебют АтД связан с несостоятельностью кожного и кишечного барьеров, а также с нарушением баланса факторов врожденного иммунитета. Нарушения со стороны факторов врожденного иммунитета со снижением продукции эпителиальными клетками антимикробных пептидов (АМП) приводят к проникновению в организм чужеродных белков и токсинов бактерий с развитием в дальнейшем сенсibilизации и локального воспалительного процесса. В качестве источника АМП может выступать грудное молоко матери. Восполнение дефицита антимикробной защиты возможно путем стимуляции клеток эпителиального барьера пробиотиками.

**Цель.** Оценить влияние пробиотика с содержанием *Lactobacillus acidophilus* на секрецию дефензина-β2 в грудном молоке матерей детей с АтД.

**Материалы и методы.** Проведен анализ влияния штаммов бактерий *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ер 317/402 «НАРИНЭ» на повышение уровня дефензина-β2 в грудном молоке матерей детей с АтД. Основная группа матерей детей с АтД ( $n = 26$ ) была разделена на 2: 1-я группа ( $n = 17$ ) принимала пробиотик по 2 капсулы (180 мг в одной капсуле) 2 раза в сутки в течение 20 дней, 2-я группа ( $n = 9$ ) – плацебо по 2 капсулы 2 раза в день в течение 20 дней. В контрольную группу входили матери здоровых детей ( $n = 11$ ). Иммуноферментный анализ для определения дефензинов типа β2 проводился с помощью набора ELISA Kit for Defensin Beta 2 (DEFb2) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Полученные результаты оценивались с помощью непарного t-критерия Стьюдента и t-теста Уэлча. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel.

**Результаты.** Предложенная кратность, дозировка и длительность применения показали увеличение дефензина в грудном молоке матерей детей с АтД в 5,2 раза ( $p < 0,05$ ) (6,67 vs 1,29) на фоне угасания выраженности воспалительного кожного процесса.

**Заключение.** Применение чистой культуры молочнокислых бактерий *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ер 317/402 «НАРИНЭ» может влиять на продукцию дефензина-β2 в грудном молоке матерей, данное свойство пробиотика может использоваться для профилактики и лечения АтД.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дети, дефензины, грудное молоко

**Для цитирования:** Кудрявцева А.В., Свитич О.А., Соболева В.А., Быстрицкая Е.П. Исследование концентрации антимикробных пептидов в грудном молоке матерей детей с атопическим дерматитом. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6): 106–111. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-106-111

## Analyzing the level of antimicrobial peptides in breast milk of mothers of infants with atopic dermatitis

A.V.Kudryavtseva<sup>1,2</sup>, O.A.Svitich<sup>1,2</sup>, V.A.Soboleva<sup>1,2</sup>, E.P.Bystritskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.I.Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial disease. The onset of AD is associated with the skin and intestinal barrier failure and impaired balance of the innate immunity. Inadequate innate immune reactions and decreased production of antimicrobial peptides (AMPs) by epithelial cells allow the passage of foreign proteins and bacterial toxins into the organism resulting in sensitization and local inflammation. Breast milk can act as a source of AMPs. The improper antimicrobial protection can be enhanced by stimulating the epithelial cells with probiotics.

**Objective.** To evaluate the effect of a probiotic containing *Lactobacillus acidophilus* on the level of β-defensin-2 in breast milk of mothers of infants with AD.

### Для корреспонденции:

Кудрявцева Ася Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова

Адрес: 119992, Москва, ул. Большая Пироговская, 19/1

E-mail: kudassia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0363-6106

Статья поступила 29.11.2022 г., принята к печати 28.12.2022 г.

### For correspondence:

Asya V. Kudryavtseva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Address: 19/1 Bolshaia Pirogovskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation

E-mail: kudassia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0363-6106

The article was received 29.11.2022, accepted for publication 28.12.2022

**Materials and methods.** We analyzed the effect of a probiotic containing *Lactobacillus* sp. strain n.v. Ep 317/402 «NARINE» on the level of  $\beta$ -defensin-2 in breast milk of mothers of infants with AD. The experimental group ( $n = 26$ ) included mothers of infants with AD. They were further divided into two groups: Group 1 ( $n = 17$ ) received 2 capsules of probiotic (180 mg in one capsule) twice a day for 20 days, whereas Group 2 ( $n = 9$ ) received 2 capsules of placebo twice a day for 20 days. The control group comprised mothers of healthy infants ( $n = 11$ ). The level of  $\beta$ -defensin-2 in breast milk was measured using the ELISA Kit for Defensin Beta 2 (DEFb2) as per the manufacturer's instructions. The differences were evaluated using the unpaired Student's T test and Welch's t-test. Microsoft Excel was used for statistical analysis.

**Results.** The proposed dosage regimen of the probiotic analyzed caused a 5.2-fold increase in the level of  $\beta$ -defensin-2 in breast milk of mothers of infants with AD ( $p < 0.05$ ) (6.67 vs 1.29) and alleviation of skin inflammation in infants.

**Conclusion.** Administration of *Lactobacillus* sp. strain n.v. Ep 317/402 «NARINE» may affect the level of  $\beta$ -defensin-2 in breast milk. Therefore, the probiotic can be used for the prevention and treatment of AD.

**Key words:** atopic dermatitis, infants, defensins, breast milk

**For citation:** Kudryavtseva A.V., Svitich O.A., Soboleva V.A., Bystritskaya E.P. Analyzing the level of antimicrobial peptides in breast milk of mothers of infants with atopic dermatitis. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(6): 106–111. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-106-111

**А**топический дерматит (АтД) – мультифакториальное иммуноопосредованное заболевание, в патологический процесс которого вовлекается весь комплекс генетических, иммунных и экзогенных факторов. Для данного заболевания характерны иммунологические нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, выработка цитокинов, свойственных Th2-воспалительному ответу (интерлейкины ИЛ-4, -5, -13). На фоне несостоятельности кожного барьера, недостаточной продукции антимикробных пептидов нередко развиваются вторичные бактериальные инфекции [1–3].

Известно, что дебют АтД возникает в первые 6 мес. жизни, в период становления иммунной системы и защитных эпителиальных барьеров кожи и кишечника. Грудное молоко матери влияет на формирование кишечной микробиоты младенцев через содержание в нем лактадгерина, лактоферрина,  $\beta$ -дефензинов, олигосахаридов и других активных компонентов [4]. Оно способствует появлению на поверхности кишечного барьера сбалансированной и разнообразной микробиоты, приводя к переключению с преобладающего на момент рождения ребенка Th2-иммунного ответа на сбалансированный Th1/Th2-ответ с активацией Treg-клеток, которые стимулируются такими микроорганизмами, как бифидобактерии, лактобациллы и бактероиды [5]. Известно, что олигосахариды в грудном молоке ферментируются бактериями толстой кишки, образуя кислую среду для размножения бактерий. Жирные кислоты с короткой цепью активируют рецепторы на Treg-клетках и бактериальных генах, которые влияют на состоятельность кишечного барьера, за счет появления плотных соединений между клетками кишечника, контролирующими проникновение в организм пищевых белков [6]. Дефензины, лактоферрин и другие блокируют патогены, внося свой вклад в развитие микробиоты [7]. Влияние грудного молока на формирующуюся после рождения кишечную микробиоту предотвращает в более позднем возрасте проявление таких иммуноопосредованных заболеваний, как бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, диабет 1-го типа, АтД и пищевая аллергия [8].

Дефензины – факторы врожденного иммунитета, представляющие собой эндогенные пептиды [1] с широкой антибактериальной активностью против грамположительных бактерий, грибов и вирусов [2]. В зависимости от структуры выделяют дефензины типов  $\alpha$  (вырабатываются нейтрофилами) и  $\beta$  (вырабатываются в основном эпителиальными клет-

ками) [1]. Среди факторов врожденного иммунитета у детей грудного возраста наибольшее значение имеют дефензины типа  $\beta$ 2 (HBD2) [9]. Негативные изменения отмечаются и со стороны местного иммунитета, что определяется уровнем и активностью секреторного иммуноглобулина A (sIgA), лизоцима, антимикробных пептидов (дефензина, лактоферрина) [9, 10]. Они формируют барьер, препятствуя колонизации кожи и кишечника патогенной и условно-патогенной флорой.

Часть дефензинов продуцируют эпителиальные клетки защитных барьеров, другую часть ребенок получает с молоком матери. Чем меньше времени прошло после рождения, тем выше титр HBD2 в раннем грудном молоке [11]. При снижении фоновой концентрации дефензинов типа  $\beta$  в молоке уменьшается их уровень на поверхности защитных барьеров. Отсутствие контроля за колонизацией условно-патогенной и патогенной флоры приводит к разрушению эпителия с развитием под влиянием бактерий локального воспаления. Несостоятельность барьерной функции кожи и кишечника может приводить к сенсibilизации организма ребенка к чужеродным белкам с развитием таких заболеваний, как пищевая аллергия и АтД (рис. 1) [12, 13].

В настоящее время проведено много исследований, в которых установлена эффективность применения пробиотиков в предупреждении развития пищевой аллергии и АтД у младенцев [14, 15]. В то же время до сих пор нет достаточного числа исследований, посвященных роли лактобактерий в формировании кишечного барьера ребенка через грудное молоко матери [16].

**Цель** настоящего исследования состояла в изучении влияния *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 на уровень дефензина- $\beta$ 2 в грудном молоке матерей детей с АтД и динамики выраженности у них воспалительного кожного процесса.

## Материалы и методы

В качестве пробиотика применяли лиофилизированную биомассу живых культур *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 «НАРИНЭ» со специфической активностью не менее  $1,0 \times 10^9$  КОЕ в 1 г продукта (номер свидетельства: RU.77.99.11.003.E.016329.05.11 от 23.05.2011), допущенном к обращению на территории Российской Федерации.

В состав пробиотика входит чистая культура *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402. Эффект препарата связан с по-

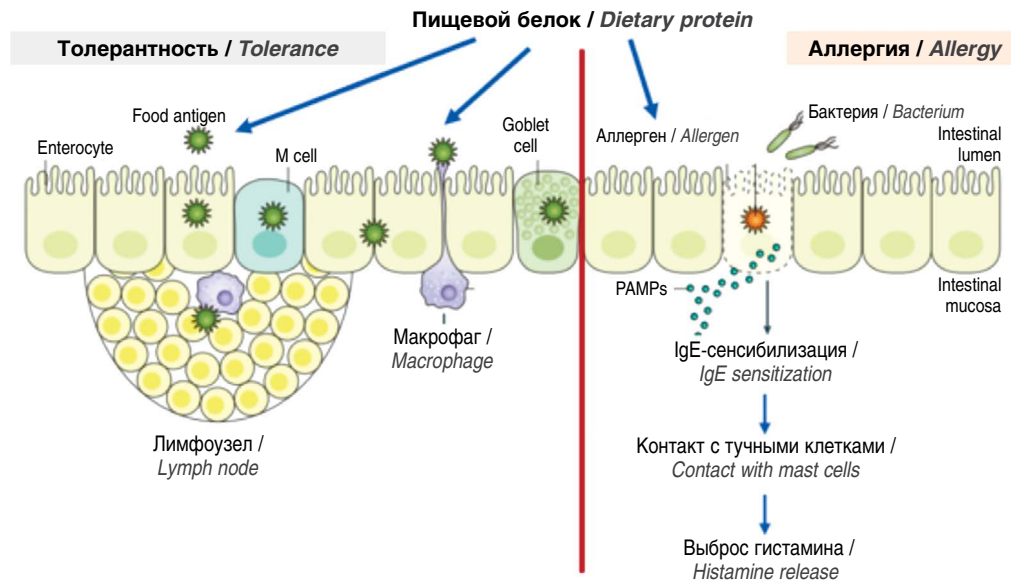


Рис. 1. **Пищевая толерантность и пищевая аллергия.** При повреждении эпителия токсинами патогенных и условно-патогенных бактерий экспрессируются ИЛ-25, ИЛ-33 и тимусный стромальный лимфопоэтин. При индуцировании пищевыми антигенами (аллергенами) дендритных клеток активируются Т-хелперы 2-го типа (Th2). В свою очередь, Th2 продуцируют ИЛ-4, в результате приводя к продукции иммуноглобулина Е. При повторном воздействии пищевых аллергенов активированные ими тучные клетки, находящиеся в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, становятся важным источником ИЛ-4.

Fig. 1. **Food tolerance and food allergy.** Epithelial damage induced by bacterial toxins results in the release of IL-25, IL-33 and thymic stromal lymphopietin. The interaction between food antigens (allergens) and dendritic cells activates type 2 helper cells (Th2 cells), which in turn produce IL-4 followed by immunoglobulin E production. Repeated exposure to food allergens activates mast cells located in the mucous membrane of the gastrointestinal tract, making them an important source of IL-4.

вышением колонизации кишечной стенки полезными и непатогенными микроорганизмами, бактериями. Компоненты устойчивы к действию соляной кислоты и желчи в желудочно-кишечном тракте, обладают высокой антагонистической активностью по отношению к условно-патогенной и патогенной микрофлоре, что указывает на возможность применения препарата при острых и хронических кишечных инфекциях, вызванных клебсиеллой, протеем, стафилококком, патогенной кишечной палочкой, шигеллой, сальмонеллой и др., а также при диспепсии различной этиологии.

Для достижения поставленной цели были отобраны образцы грудного молока матерей детей с АтД до и на фоне приема *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ер 317/402 «НАРИНЭ», образцы грудного молока матерей контрольной группы, имеющих здоровых детей.

В работе исследовали образцы грудного молока матерей детей с верифицированным диагнозом АтД на основании критериев Hanifin & Rajka (1980).

**Критерии включения в исследование**

В исследование были включены матери, дети которых находились исключительно на грудном вскармливании с дебю-

том АтД в течение последних 6 мес. В контрольную группу были включены матери детей, не имеющих каких-либо патологических изменений со стороны кожных покровов.

**Критерии исключения из исследования**

В исследование не были включены матери, получающие системную антибактериальную терапию на момент исследования и в течение последних 6 мес., а также если на момент взятия молока у них отмечались клинические симптомы мастита.

Все стадии исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Перед началом исследования все участники заполнили информированное добровольное согласие.

В результате в основную группу было включено 26 образцов грудного молока от матерей детей с АтД. Средний возраст детей этой группы составил  $9,0 \pm 2,9$  мес. В основном дети имели среднетяжелое течение АтД, индекс SCORAD составил в среднем  $34,5 \pm 13,4$ . Контрольная группа включала в себя образцы грудного молока от 11 матерей здоровых детей (средний возраст  $11,5 \pm 3,5$  мес.) (табл. 1).

Таблица 1. **Демография пациентов с АтД и без него**  
 Table 1. **Demographics parameters of patients with and without AD.**

	Контрольная группа матерей – соматически здоровые дети / Control group: mothers of healthy infants	Основная группа матерей – дети с установленным диагнозом АтД / Experimental group: mothers of infants diagnosed with AD
Средний возраст детей, мес. / Mean age of infants, months	11,5 ± 3,5	9,0 ± 2,9
Число образцов грудного молока / Number of breast milk samples	11	26
Средний возраст дебюта АД, мес. / Mean age at AD onset, months	–	5,6 ± 1,9
SCORAD	0	34,5 ± 13,4

Для оценки влияния *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 на выработку дефензина HBD2 (дефензин-β2) участники исследования, кормящие матери, были разделены на 3 группы: 1-ю группу ( $n = 17$ ) составили матери, получающие *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 «НАРИНЭ» по 2 капсулы (180 мг в одной капсуле) 2 раза в сутки в течение 20 дней, во 2-ю группу вошли матери, получающие плацебо по 2 капсулы 2 раза в день в течение 20 дней ( $n = 9$ ), в контрольную группу – матери здоровых детей, не получающие пробиотик ( $n = 11$ ). Во время проведения исследования из 1-й и 2-й групп было исключено по 4 пробы грудного молока, из группы контроля – 1, данные которых вызывали сомнения.

Для оценки динамики показателей экспрессии на фоне приема *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 «НАРИНЭ» и плацебо образцы были взяты дважды: до начала исследования и по окончании курса лечения – на 21-й день.

Все дети из основной группы получали стандартную наружную терапию АТД, рекомендованную последними клиническими рекомендациями по лечению этого заболевания, 2020 г. [17] – местную терапию глюкокортикостероидами среднего класса биологической активности в течение 5 дней на пораженные участки, увлажнение кожи эмолянтами, при признаках вторичного инфицирования очагов поражения – местную терапию 1%-м раствором метиленовой сини 2 раза в день в течение 3 дней до лечения наружными глюкокортикостероидами.

Путем ручного сцеживания (врачом или матерью) в стерильный контейнер получали около 5 мл грудного молока с обеих молочных желез. Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения дефензинов типа β2 проводился с помощью набора ELISA Kit for Defensin Beta 2 (DEFb2) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Все анализы проводились строго по прилагаемой к набору методике (ELISA Kit for Defensin Beta 2 (DEFb2), Cloud-Clope Corp., США). В случае необходимости приготовления дополнительных растворов, используемых при постановке реакций, их подготовка осуществлялась в день эксперимента с соблюдением температурного режима.

При постановке реакций наряду с образцами и стандартными образцами учитывалась нулевая концентрация.

После проведения процедуры протокола в течение 10 последующих минут плашку с образцами и стандартами помещали в ИФА-ридер ELX800 (BIO-TEK INSTRUMENTS INC.) для получения первичных данных – значений длин волн (в диапазоне 450–620 нм).

Для образцов молока проводилась дополнительная стандартизация по общему белку в пробе. Для этого до анализа измерялась общая концентрация белка в пробе на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Далее учитывались пересчитанные данные.

В программе Excel (Microsoft Office) проводилось построение калибровочной кривой, исходя из полученных первичных данных для стандартных образцов. На основании калибровочной кривой определялись значения концентраций для исследуемых образцов (пг/мл).

Все пробы грудного молока были проанализированы на рост в них *Staphylococcus* spp. Исследования проведены в лаборатории микробиологии ФГБУ «Центральный научно-

исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России. Посев молока брали до начала лечения путем сцеживания его чистыми руками в стерильную пробирку. В дальнейшем производился посев материала на кровяной агар. Полученные изоляты идентифицировали до вида по общепринятым методикам с использованием автоматического микробного анализатора Walkaway 96 plus (Siemens Healthcare Diagnostics®, Германия).

Статистическая обработка материала произведена с помощью непарного t-критерия Стьюдента и t-теста Уэлча. Достоверность отличия определяли по критерию Стьюдента. Различия определяли значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel.

### Результаты исследования и их обсуждение

Для исключения возможного влияния патогенной и условно-патогенной микрофлоры на концентрацию дефензина в грудном молоке был проведен анализ на выявление в нем *Staphylococcus* spp. Установлено, что в 80% случаев молоко было стерильно. В 11,5% случаев и 18% в основной группе и группе контроля был выявлен *Staphylococcus epidermidis*. Роста штаммов *Staphylococcus aureus* не было (рис. 2).

В группе матерей, имеющих детей с АТД, до начала приема пробиотика (основная группа), уровень HBD2 (дефензинов типа β2) был достоверно ниже, чем у матерей здоровых детей контрольной группы:  $1,29 \pm 0,29$  пг против  $3,21 \pm 1,16$  пг относительно белка (1 мг) ( $p < 0,05$ ).

На фоне приема *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 (табл. 2) в грудном молоке участников 1-й группы, по сравнению с группой плацебо, отмечено значимое повышение уровня HBD2 ( $p < 0,05$ ). Так, уровень дефензина изучаемого типа в этой группе повышался в 5,2 раза (6,67 vs 1,29); при применении плацебо показатель в сравнении с данными до начала терапии увеличивался лишь в 2,4 раза (3,07 vs 1,29) (табл. 2).

Также было исследовано изменение уровня изучаемого дефензина при приеме *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 и плацебо по сравнению с данными, полученными при оценке уровня HBD2 у матерей здоровых детей. Так, на фоне приема *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня дефензина (табл. 3), при

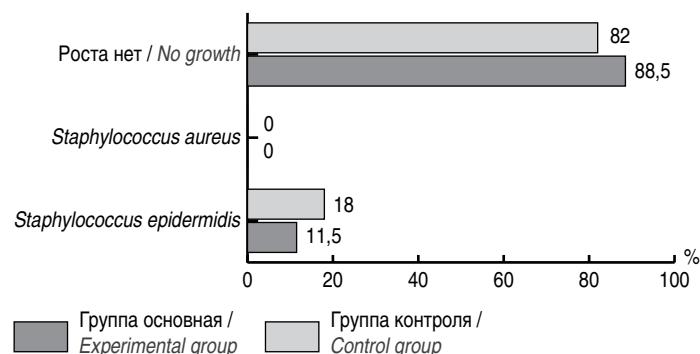


Рис. 2. Частота обнаружения штаммов стафилококка в грудном молоке матерей основной и контрольной групп, %.

Fig. 2. Frequency of detection of *Staphylococcus* strains in breast milk of mothers from the experimental and control groups, %.



Таблица 2. Изменение уровня HBD2 в грудном молоке на фоне приема пробиотика  
Table 2. Changes in the HBD2 level in breast milk in response to probiotic intake

Группы обследованных матерей / Groups of mothers	До лечения, 1-я и 2-я группы / Before treatment; groups 1 and 2 (n = 18)	1-я группа во время лечения <i>Lactobacillus</i> sp. штамм n.v. Ep 317/402 / Group 1 during treatment with <i>Lactobacillus</i> sp. strain n.v. Ep 317/402 (n = 13)	2-я группа во время приема плацебо / Group 2 during treatment with placebo (n = 5)
Уровень HBD2, пг отн. белка (1 мг) / HBD2 level, pg (per 1 mg of protein)	1,30 ± 0,35	6,51 ± 1,27	3,10 ± 0,72
Стандартное отклонение / Standard deviation	0,74	2,38	0,74

Таблица 3. Изменение уровня HBD2 в грудном молоке в группах, получающих пробиотик или плацебо, в сравнении с данными контрольной группы  
Table 3. Changes in the HBD2 level in breast milk in women receiving probiotic or placebo compared to the control group

Группы обследованных матерей / Groups of mothers	1-я группа во время лечения <i>Lactobacillus</i> sp. штамм n.v. Ep 317/402 / Group 1 during treatment with <i>Lactobacillus</i> sp. штамм n.v. Ep 317/402 (n = 13)	2-я группа во время приема плацебо / Group 2 during treatment with placebo (n = 5)	Контрольная группа / Control group (n = 10)
Уровень HBD2, пг отн. белка (1 мг) / HBD2 level, pg (per 1 mg of protein)	6,51 ± 1,27	3,10 ± 0,72	3,35 ± 0,87
Стандартное отклонение / Standard deviation	2,38	0,74	1,34

приеме плацебо он достигал значений, полученных в контрольной группе, но достоверность не подтверждена ( $p > 0,05$ ).

Помимо оценки изменения концентрации дефензинов в грудном молоке матерей, в рамках проведенного исследования особое внимание уделялось динамике клинической картины АТД у детей. На фоне использования добавки не отмечено случаев обострения заболевания. Использование *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 в дополнение к наружной противовоспалительной терапией привело к достижению полной ремиссии в основной группе пациентов.

В литературе крайне мало данных о влиянии пробиотиков на уровень дефензинов в грудном молоке матерей детей, попадающих в группу риска развития аллергических заболеваний или уже имеющих пищевую аллергию или АТД. Мы нашли лишь одно исследование возможного влияния на активность факторов врожденного иммунитета пробиотика, в состав которого входили *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103)  $5 \times 10^9$ , *L. rhamnosus* LC705 (DSM 7061)  $5 \times 10^9$ , *Bifidobacterium breve* Bb99 (DSM 13692)  $2 \times 10^8$  и *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS (DSM 7076)  $2 \times 10^9$ . В данном исследовании препарат получала мать во время беременности и ребенок в первые 6 мес. жизни в профилактических целях. В результате не было отмечено значимого изменения уровней антимикробных пептидов в грудном молоке матерей детей группы высокого риска и не было обнаружено профилактического влияния пробиотика на снижение риска развития аллергии в дальнейшем [2].

В наше исследование были включены дети, уже страдающие АТД. Мы изучали изменение уровня HBD2 в грудном молоке на фоне приема пробиотика матерью, выявляя дефицит дефензина до начала терапии со значимым его увеличением после 3-недельного приема препарата.

### Заключение

Таким образом, нами было отмечено положительное влияние пробиотика, в состав которого входят *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402, на выработку антимикробного пептида HBD2 эпителиальными клетками молочных желез. Применение пробиотика приводило к статистически значимо-

му повышению концентрации HBD2 в грудном молоке, что указывало на возможность его использования в качестве средства, способного влиять на становление микробиоты кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании. Возможно, назначение *Lactobacillus* sp. штамм n.v. Ep 317/402 «НАРИНЭ» способно предупреждать развитие или облегчать течение АТД, в основе патогенезе которого лежит сенсibilизация к пищевым белкам, возникающая из-за несостоятельности кишечного барьера ребенка.

### Информация о финансировании

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

### Financial support

There was no financial support in this article.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

### Литература / References

- Metz-Boutigue MH, Shooshtarizadeh P, Prevost G, Haikel Y, Chich JF. Antimicrobial peptides present in mammalian skin and gut are multifunctional defence molecules. *Curr Pharm Des.* 2010;16(9):1024-39. DOI: 10.2174/138161210790963823
- Savilahti EM, Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E. Soluble CD14,  $\alpha$ - and  $\beta$ -defensins in breast milk: association with the emergence of allergy in a high-risk population. *Innate Immun.* 2015 Apr;21(3):332-7. DOI: 10.1177/1753425914541560
- Кудрявцева АВ, Гележе КА, Фарбер ИМ. Атопический дерматит: патогенетические механизмы, функционирование кожного барьера, бактерии-комменсалы и золотистый стафилококк. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;

- 14(4):51-57. / Kudryavtseva AV, Gelezhe KA, Farber IM. Atopic dermatitis: pathogenetic mechanisms, skin barrier function, commensal bacteria and *Staphylococcus aureus*. *Vopr. prakt. pediatri*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2019;14(4):51-57. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-4-51-57 (In Russian).
4. Hakansson AP. Protective effects of human milk antimicrobial peptides against bacterial infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Jan-Feb;91(1):4-5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.10.001
5. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014 Jun;41(2):423-35. DOI: 10.1016/j.clp.2014.02.011
6. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):220-8. DOI: 10.1038/pr.2014.160
7. Wu J, Gong RL, Hu QF, Chen XT, Zhao W, Chen TX. Immunoregulatory effect of human  $\beta$ -defensin 1 on neonatal cord blood monocyte-derived dendritic cells and T cells. *Mol Immunol*. 2019 May;109:99-107. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.03.007
8. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Jan;1(1):29-36. DOI: 10.1016/j.jaip.2012.09.003
9. Baricelli J, Rocafull MA, Vázquez D, Bastidas B, Báez-Ramírez E, Thomas LE.  $\beta$ -defensin-2 in breast milk displays a broad antimicrobial activity against pathogenic bacteria. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Jan-Feb;91(1):36-43. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.05.006
10. Зайнуллина ОН, Печкуров ДВ, Хисматуллина ЗР, Мирхайдарова КР. Human  $\beta$ -defensin 2, секреторный иммуноглобулин А и лизоцим в разных биологических средах у детей с atopическим дерматитом. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):45-51. / Zaynullina ON, Pechkurov DV, Khismatullina ZR, Mirkhaidarova KR. Human beta-defensin 2, secretory immunoglobulin A, and lysozyme in different specimens of children with atopic dermatitis. *Vopr. prakt. pediatri*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(6):45-51. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-45-51 (In Russian).
11. Колыганова ТИ, Арзуманян ВГ, Хорошко НВ, Зверев ВВ. Различия гуморальных факторов иммунной защиты грудного молока и молозива. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(2):33-40. / Kolyganova TI, Arzumanyan VG, Khoroshko NV, Zverev VV. Differences in the humoral factors of the immune defence of breast milk and colostrum. *Vopr. det. dietol*. (Pediatric Nutrition). 2021;19(2):33-40. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-33-40 (In Russian).
12. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 4;4:17098. DOI: 10.1038/nrdp.2017.98
13. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Dec;28(6):748-753. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000427
14. Carucci L, Nocerino R, Paparo L, De Filippis F, Coppola S, Giglio V, et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Aug;33(8):e13836. DOI: 10.1111/pai.13836
15. Bai J, Zhao X, Zhang M, Xia X, Yang A, Chen H. Gut microbiota: A target for prebiotics and probiotics in the intervention and therapy of food allergy. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022 Oct 11:1-15. DOI: 10.1080/10408398.2022.2133079
16. Munblit D, Treneva M, Peroni DG, Colicino S, Chow LY, Dissanayake S, et al. Immune Components in Human Milk Are Associated with Early Infant Immunological Health Outcomes: A Prospective Three-Country Analysis. *Nutrients*. 2017 May 24;9(6):532. DOI: 10.3390/nu9060532
17. Atopический дерматит. Клинические рекомендации, 2020. / Atopicheskiy dermatit. *Klinicheskie rekomendatsii*, 2020. (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Свитич Оксана Анатольевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А.Воробьева НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова  
E-mail: svitichoa@yandex.ru  
ORCID 0000-0003-1757-8389

Соболева Виктория Александровна, ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета

им. И.И.Мечникова (Сеченовский Университет), младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова  
E-mail: vasoboleva@list.ru  
ORCID 0000-0003-1758-5909

Быстрицкая Елизавета Петровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова  
E-mail: lisabystritskaya@gmail.com  
ORCID 0000-0001-8430-1975

#### Information about co-authors:

Oxana A. Svitich, MD, PhD, DSc, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Head, Molecular Immunology Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Erismann Institute of Public Health, Sechenov University  
E-mail: svitichoa@yandex.ru  
ORCID 0000-0003-1757-8389

Victoria A. Soboleva, MD, Assistant Professor, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); junior researcher, Molecular Immunology Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera  
E-mail: vasoboleva@list.ru  
ORCID 0000-0003-1758-5909

Elizaveta P. Bystritskaya, Junior Researcher, Molecular Immunology Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera  
E-mail: lisabystritskaya@gmail.com  
ORCID 0000-0001-8430-1975



- уникальный пробиотик – лиофилизированная биомасса живых культур *Lactobacillus sp.* штамм Ер. 317/402 «Наринэ» со специфической активностью не менее  $1.0 \cdot 10^9$  КОЕ в 1 г продукта
- при аллергических заболеваниях
- при различных формах дисбактериоза, нарушении равновесия кишечной микрофлоры
- при кишечных инфекциях (стафилококковые инфекции, колибактериоз, сальмонеллез, дизентерия, клебсиеллез, иерсиниоз и т.п.) и отравлениях
- для нормализации деятельности кишечника (нарушение пищеварения, запоры, диарея и т.п.)
- во время и после применения антибиотиков, химиотерапевтических и гормональных препаратов
- как иммуностимулятор при вирусных и соматических заболеваниях
- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- в период беременности и лактации

Реклама. «БАД. Не является лекарством»  
СГР № RU.77.99.11.003.E003751.08.16 от 25.08.16  
Производитель: ООО «НАРЭКС», Республика Армения  
Россия, Москва, тел. (495) 744-38-16; probivit@mail.ru; Сайт: narine.su