

О.К. Нетребенко

АЛЛЕРГИЯ ИЛИ ПИЩЕВАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ: ДВА ПУТИ РАЗВИТИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

Рост аллергических заболеваний в современном мире вызывает глубокую обеспокоенность медицинской общественности. Развитие аллергии связано с нарушением нормального развития и становления иммунитета ребенка, с невозможностью выработать толерантность к обычным пищевым белкам. В последние годы появились новые гипотезы, предполагающие, что факторы риска развития аллергии лежат в раннем младенчестве и связаны прежде всего с неадекватной колонизацией кишечника младенца вследствие оперативного родоразрешения, широкого использования антибиотикотерапии и искусственного вскармливания. Рассматриваются современные данные по возможностям снижения риска развития аллергии у детей с помощью продуктов питания.

Ключевые слова: младенцы, пищевая аллергия, толерантность, детские смеси, пробиотики.

Increasing incidence of allergic diseases in all the world provokes the concern of medical community. Allergy development is due to disorders of normal immunity development in a child, to inability of working out tolerance to ordinary food proteins. New hypotheses were outworked recently, and they suppose that risk factors of allergy spring from infancy and are due to, first of all, inadequate intestinal colonization because of operative delivery, intensive usage of antibiotic therapy and formula feeding. Author reviews current data about possibilities to decrease risk of allergy development thank to new food products.

Key words: infants, food allergy, tolerance, children milk formula, probiotics.

К настоящему времени изучены и неплохо представлены основные факторы, увеличивающие риск развития аллергии у детей. К ним относятся генетическая предрасположенность, искусственное вскармливание, оперативное родоразрешение, неблагоприятные экологические факторы и многие другие. Современные научные исследования позволяют по-новому оценить эти и другие факторы, определить их значимость и разработать основные подходы к профилактике аллергии.

В последние годы появились данные о том, что события ранних этапов развития могут перманентно изменять метаболизм и увеличивать риск развития таких заболеваний, как ожирение, диабет, аллергическая патология. Ученые многих стран участвуют в разработке концепции DOHAD (developmental origins of health and disease), соглас-

но которой и состояние здоровья, и многие заболевания взрослых людей закладываются на ранних этапах развития, т.е. во внутриутробном периоде и на первом году жизни. По мнению ученых, эти возрастные периоды представляют «критические окна» или те временные периоды жизни, воздействия в которые могут увеличить или снизить риск тех или иных заболеваний. В эти критические периоды факторы питания и окружающей среды, такие как уровень холина, фолиевой кислоты, цинка, некоторых витаминов в питании, а также наличие поллютантов (табачный дым и др.) могут изменять экспрессию генов, ответственных за продукцию сигнальных молекул, белков-энзимов, цитокинов и других важных биологических молекул. Реализация программирования выражается в изменении экспрессии генов, увеличивающих

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. детских болезней № 2
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 725-70-67, E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Статья поступила 12.11.09, принята к печати 23.11.09.

продукцию, например, инсулиноподобного фактора роста, уровень которого остается повышенным на долгие годы, стимулируя адипогенез, а также сигнальных белков, участвующих в формировании иммунного ответа и предшествующих развитию аллергии или пищевой толерантности (ПТ).

Процесс ПТ является динамичным активным процессом, развитие которого начинается во внутриутробном периоде и продолжается на протяжении всей жизни человека.

К настоящему времени стали известны некоторые факторы, способствующие развитию ПТ. К ним относятся прежде всего оптимальная колонизация кишечника, которая определяет целостность кишечного барьера, степень его зрелости, уровень рН. Большое значение имеет характер поступления аллергена, что включает время/возраст поступления, дозу, интервалы поступления. Кроме того, большую роль играют все остальные иммуномодулирующие факторы: наличие грудного вскармливания, поступление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК), уровень гормонов, наличие контаминантов и др. Следует отметить, что практически все контакты с этими веществами происходят на уровне кишечника.

Именно эти факторы можно использовать для развития адекватной ПТ в критические периоды развития иммунитета.

На первое место можно поставить адекватную колонизацию кишечника, так как комменсальные бактерии являются первым стимулом для созревания и развития иммунной системы кишечника. Отсрочка адекватной колонизации нарушает формирование ПТ и является фактором риска развития пищевой аллергии (ПА).

По данным E. Forno и соавт. [1], снижение числа и разнообразия кишечной микробиоты (КМБ) у младенцев в возрасте 1 месяца являлось фактором развития атопии на протяжении пер-

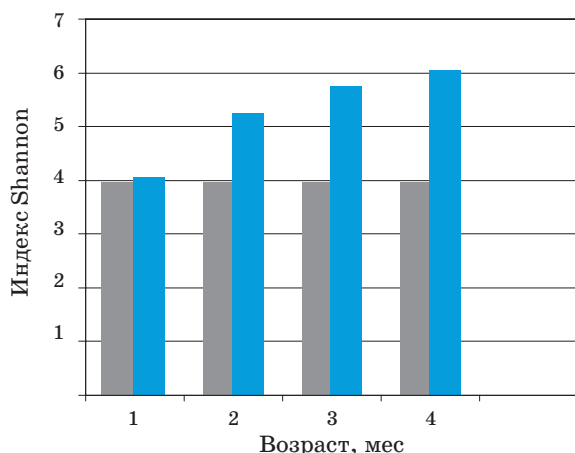


Рис. 1. Кишечная микробиота и профилактика аллергии у детей*.

* по данным [1], 1-й столбик – дети с атопическим дерматитом, 2-й столбик – контроль.

вого года жизни (рис. 1). Авторы показали, что у детей с низким разнообразием КМБ достоверно чаще развивались признаки атопии (атопический дерматит) по сравнению с детьми, имевшими более высокий индекс разнообразия (Shannon index).

Экспериментальные исследования показали, что при отсутствии нормальной кишечной микрофлоры (КМФ) у животных снижается число Пейеровых бляшек в кишечнике, практически в 10 раз уменьшается число IgA-продуцирующих В-клеток, снижается уровень специфических антител, становится более сильным ответ на воспалительные процессы в организме и нарушается формирование ПТ [2, 3]. В работе Sudo N. и соавт. [4] был показан механизм влияния КМФ на риск развития аллергии: отсутствие нормальной микрофлоры у животных нарушает выработку Th1-ответа, снижает продукцию $IFN\gamma$ и IgG_{2a} и одновременно активизирует Th2-ответ, стимулируя продукцию IgE, IgG_1 , IL4, участвующих в реализации аллергического воспаления.

S. Romagnani [5] выдвинул гипотезу, что недостаточное количество микробных стимулов при снижении числа и разнообразия комменсальных бактерий снижает возможность развития Th1-ответа и продукцию $IFN\gamma$, увеличивая таким образом продукцию Th2-цитокинов, участвующих в реализации аллергического воспаления. С другой стороны, снижение количества микробных стимулов уменьшает одновременно продукцию регуляторных клеток (Ureg) и сбалансированность иммунного ответа [5]. Экспериментальное доказательство этой гипотезы было получено в работе A.C. Lundell и соавт. [6], которые изучали реакцию моноцитов и дендритных клеток пуповинной крови на действие различных бактерий. В контакте со здоровой КМФ дендритные клетки и моноциты способны продуцировать белки (sCD14 и sCD83), обладающие иммуномодуляторными свойствами. Оба белка способны ингибировать Th2-дифференциацию в ответ на контакт с пыльцевым аллергеном за счет ингибирования продукции и снижения экспрессии генов, ответственных за синтез IL13. Авторы высказывают предположение, что эти белки являются медиаторами, индуцированными комменсальными бактериями, ответственными за снижение активности иммунного ответа, приводящего к аллергическим заболеваниям у детей. Клинический пример доказательства роли Treg-клеток в формировании ПТ был получен в работе M. Karlsson и соавт. [7], которые наблюдали группу детей в возрасте 6–56 месяцев с аллергией к белкам коровьего молока, получавших элиминационный рацион. На фоне отсутствия клинических проявлений ПА дети получили провокационную пробу с коровьим молоком, далее были взяты анализы крови. У 52% детей клинической симптоматики не было, что подтвердило факт развития ПТ, у остальных появились

клинические признаки ПА. В анализах крови у толерантной группы детей выявлено повышение уровня Treg-лимфоцитов. Удаление Treg-клеток приводило к 5-кратному увеличению активности пролиферации эффекторных клеток при контакте с бычьим сывороточным альбумином.

Формирование адекватного иммунного ответа на собственную микрофлору является одним из решающих факторов развития толерантности. Особую роль в развитии иммунитета младенца играют бифидобактерии (ББ). В отличие от патогенов и других комменсальных бактерий именно ББ наиболее активны в переключении поляризации Th-клеток из направления Th2, характерного для внутриутробного периода, в направление Th1. Можно отметить важную роль первого контакта ББ с основными антиген-презентирующими клетками кишечника младенца – дендритными клетками в развитии толерантности. В экспериментальном исследовании R. Rigby и соавт. [8] было показано, что инкубация дендритных клеток с пробиотиком (*B. longum*) повышает с высокой степенью достоверности продукцию IL10, обладающего регулирующими свойствами, в отличие от реакции дендритных клеток на контакт с *Str. faecum*.

Что мешает адекватной колонизации кишечника новорожденного ребенка?

По мнению многих педиатров, на первое место можно поставить весь современный образ жизни, что включает характер питания матери со сниженным потреблением кисломолочных продуктов, стерильные условия ведения родов и проживание в условиях современного мегаполиса.

Особую роль играет оперативное родоразрешение (кесарево сечение), которое применяется в России в 16% случаев. По данным Grunland и соавт. [9], интенсивность колонизации ББ в первые 6 месяцев жизни была достоверно ниже в группе детей, рожденных кесаревым сечением. Для этих детей также была характерна достоверно более высокая колонизация *Clostridia perfringens* [9]. В работе V. Laubereau и соавт. [10] было доказано, что у детей, рожденных кесаревым сечением, достоверно выше вероятность развития диареи и сенсибилизации к пищевым антигенам по сравнению с детьми, родившимися вагинальными родами. В работах других исследователей была продемонстрирована достоверно более высокая частота всех аллергических проявлений, включая аллергический ринит и астму [11].

Другой серьезной причиной нарушения состава КМБ и увеличения риска атопии является использование антибиотикотерапии. Клинические исследования демонстрируют, что использование антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин) у детей в постнатальном периоде приводит к значительному снижению вплоть до полного исчезновения ББ и лактобацилл (ЛБ), замещению здоровой КМФ антибиотикорезистентными штам-

мами, повышению активности тучных клеток, продукции IL4, IgE [12].

Несомненно, определяющую роль в развитии КМБ играет характер вскармливания новорожденного. Грудное вскармливание является оптимальным питанием, способствующим адекватной колонизации кишечника младенца с преобладанием ББ. Грудное молоко (ГМ) содержит невысокий уровень белка и фосфора, что препятствует росту бактерий-протеолитиков и благоприятно для роста ББ и ЛБ. Кроме того, к настоящему времени удалось доказать наличие некоторого количества ББ и ЛБ в составе ГМ [13]. Все эти факторы способствуют оптимальной колонизации кишечника ребенка первого года жизни.

В отсутствие грудного вскармливания необходимо использовать детские смеси, оптимально приближенные по бифидогенности к ГМ, то есть смеси со сниженным уровнем белка, фосфора и содержащие пробиотики с доказанным действием в отношении КМБ. В исследованиях Kuitunen M. и соавт. [14] и Abrahamssot T. и соавт. [15] было показано, что включение пробиотиков в рацион питания младенцев позволяло снизить частоту развития атопии у детей, родившихся кесаревым сечением и имевших неблагоприятный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям.

В работах E. Ziegler и соавт. [16] было показано, что включение *B. lactis* в состав детских смесей повышает уровень ББ и sIgA (рис. 2), а также снижает проницаемость кишечной стенки [16, 17]. По данным Rautava и соавт. [18], пробиотики (*B. lactis*, *L. rhamnosus*) стимулируют активность IgA-секретирующих клеток и увеличивают число клеток, продуцирующих специфические IgA против белков коровьего молока (рис. 3).

Таким образом, первым шагом развития толерантности является обеспечение адекватной колонизации кишечника младенца.

Вторым шагом развития толерантности является снижение аллергенного потенциала детской смеси. Следует отметить, что поступление аллергена еще не означает развитие аллергии. Наоборот, толерантность – это процесс, который начинается с момента первой встречи с аллергеном, при этом активность этого процесса зависит от многих других факторов. Снижение аллергенности детской смеси достигается гидролизом (расщеплением) белка, входящего в состав продукта. Были сделаны многочисленные попытки снизить риск развития аллергии, используя в питании детей смеси с высокогидролизованным белком. В некоторых случаях получены благоприятные результаты, однако, эти смеси обладают неприятным вкусом и высокой стоимостью, поэтому они редко используются в профилактических целях. Кроме того, смеси, содержащие высокогидролизованный белок, хотя и предупреждают попадание аллергенов в организм ребенка, но не способны формировать и развивать

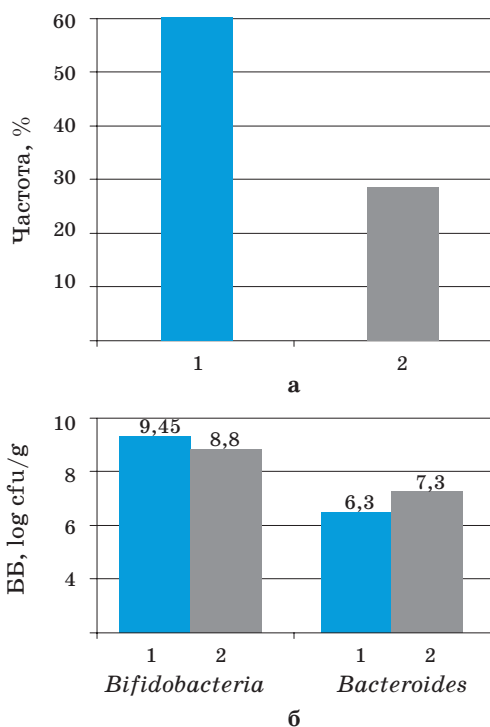


Рис. 2. Влияние включения *B. lactis* в состав детских молочных смесей на состав кишечной микрофлоры детей*.

* по данным [16]; на рис. 2а: по оси ординат – % детей с наличием ББ в кале; на рис. 2а и 2б: 1 – детская молочная смесь с *B. lactis*, 2 – детская молочная смесь без *B. lactis*.

ПТ, так как для этого необходимо попадание аллергенов в желудочно-кишечный тракт младенца.

Между тем, развитие ПТ невозможно без контакта с аллергеном, причем этот контакт должен происходить в период так называемого «критического окна», то есть в первые 4–6 месяцев жизни. При грудном вскармливании в молоке матери присутствует некоторое количество белка коровьего молока, который имеется в ее рационе и при наличии здоровой КМБ ребенок формирует адек-

ватный иммунный ответ в виде развития ПТ. При искусственном вскармливании роль толерогенных пептидов выполняет умеренно гидролизованный белок детской молочной смеси.

Смесь олигопептидов нужной длины получают в результате мягкого гидролиза тщательно отобранных фракций сывороточного белка. Это позволяет добиться снижения риска сенсибилизации и стимулировать развитие ПТ к пище без ухудшения питательных характеристик продукта. Технология гидролиза, разработанная и запатентованная Исследовательским центром компании Нестле, предполагает два этапа: тепловая обработка в щадящем режиме для развертывания исходных молекул белка и ферментный гидролиз в присутствии трипсина для «резки» длинных белковых молекул на более короткие пептидные фрагменты [19].

В сочетании эти два процесса позволяют в значительной степени снизить аллергенность коровьего молока при сохранении его питательных свойств. Кроме того, таким образом удается избежать горького вкуса, характерного для смесей на основе высокогидролизованного белка.

Молекулярная масса двух основных белковых составляющих коровьего молока – β -лактоглобулина и α -лактальбумина составляет соответственно около 60 000 и 14 000 дальтонов, тогда как уникальная технология, используемая при производстве смесей НАН ГА (Нестле), позволяет получить олигопептиды с медианой молекулярной массы на уровне 1100 дальтон. Умеренно гидролизованный белок (смесь НАН ГА) содержит значительно больше иммунологически компетентных олигопептидов с молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10 000 дальтонов, считающимися оптимальными для формирования ПТ, чем высокогидролизованные смеси (которые фактически не содержат таких пептидов), и в силу этого превосходят их в индукции ПТ (см. таблицу) [19]. По данным A. von Berg и

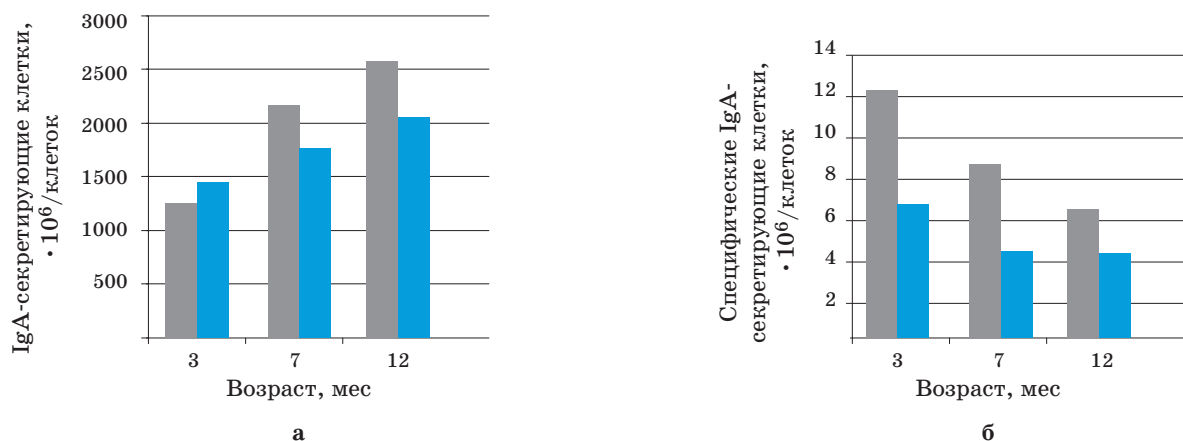


Рис. 3. Влияние *L. rhamnosus+B. lactis* на защиту слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни: число IgA-секретирующих клеток (а) и специфических IgA-секретирующих клеток против белков коровьего молока (б)*.

* по данным [18], 1-й столбик – *L. rhamnosus+B. lactis*, 2-й столбик – плацебо.

Таблица

Сенсибилизация и ПТ в эксперименте*

| Белок смеси | Сенсибилизация | Тест высвобождения серотонина | Индукция толерантности (подавление выработки антител) – цель профилактики сенсибилизации |
|----------------------------------|----------------|-------------------------------|--|
| Стандартная молочная смесь | +++ | +++ | +++ |
| НАНГА – умеренный гидролиз белка | – | + | +++ |
| Смесь с высоким гидролизом белка | -- | – | – |

* по данным [19].

соавт. [20], использование умеренно гидролизованной смеси у детей на первом году жизни способствовало снижению сенсибилизации и развитию ПТ в возрасте 1 года (рис. 4).

Таким образом, сочетание иммуномодулирующего действия здоровой КМБ и толерогенных пептидов смеси позволяет увеличить возможность формирования ПТ у грудных детей.

К другим иммуномодулирующим факторам можно отнести обеспеченность младенца достаточным количеством ДЦПНЖК.

ДЦПНЖК обладают целым рядом важных биологических функций, среди которых ключевым является их иммуномодулирующее действие.

К числу ДЦПНЖК, имеющих наибольшее значение, относят арахидоновую (АРА) и докозагексаеновую (ДНА) кислоты. АРА (С20:4 ω-6) встречается во всех клеточных мембранах, является важной составляющей большинства периферических тканей (например, сердца, печени) и в больших количествах присутствует в нервных тканях. Кроме того, она является предшественником эйкозаноидов – простагландинов (P_g), лейкотриенов и тромбоксанов, которые участвуют в иммунорегуляции, воспалительных процессах и других биологических процессах. P_g, в частности, участвуют в моду-

лировании интенсивности и продолжительности воспалительных и иммунных реакций.

Обе ДЦПНЖК входят в состав всех иммунокомпетентных клеток, обеспечивая определенную направленность иммунного ответа. Наличие ДЦПНЖК в мембранах иммунокомпетентных клеток может влиять на взаимодействие клеток и характер иммунного ответа. Например, текучесть мембран является важнейшим регулятором фагоцитоза. Структура мембраны влияет на активность белков, служащих переносчиками металлов, рецепторов, сигнальных молекул, энзимов. При активизации иммунные клетки высвобождают содержащиеся в них жирные кислоты, которые в дальнейшем перерабатываются и подвергаются метаболизму. При употреблении пищи, богатой АРА, в составе фосфолипидов мембран клеток кишечника повышается уровень АРА, которая обеспечивает выработку P_gE₂ и, как результат, развитие воспалительных реакций. ДНА (С22:6 ω-3), в противоположность АРА, составляет лишь небольшой процент от общего количества жирных кислот, содержащихся в тканях, за исключением структур мозга и сетчатки. ДНА, в противовес АРА, подавляет выработку P_gE₂, а также продукцию провоспалительных цитокинов: IL6, IL8, IL12, IFNα. Другими словами, ДНА обладает мощным противовоспалительным действием [21].

Оптимальным источником ДЦПНЖК для младенца является ГМ, так как пути синтеза из предшественников у детей первого года снижены. В ряде работ показано, что увеличение количества α-линоленовой жирной кислоты (предшественника ДНА) не приводило к увеличению количества ДНА в крови у детей. Только 1% ДНА жирной кислоты у детей синтезируется из α-линоленовой жирной кислоты, и в ряде работ показано снижение уровня ДЦПНЖК в строме эритроцитов у детей, получающих детские смеси, не содержащие ДЦПНЖК [22]. Интересно, что содержание ДЦПНЖК в молоке зависит от характера питания матерей и включение рыбьего жира в питание матерей с атопией позволило повысить уровень ДНА в молоке. В этой работе также было показано, что уровень ДНА в молоке коррелировал с уровнем IgA, IL10 [23].

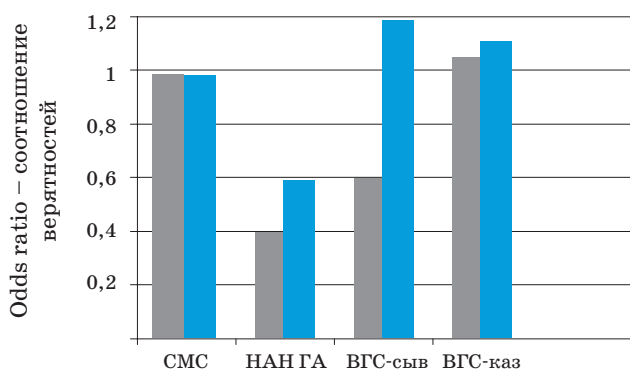


Рис. 4. Сенсибилизация к пищевым аллергенам в возрасте 1 года*.

* по данным [20], 1-й столбик – белки коровьего молока, 2-й столбик – 5 пищевых аллергенов, СМС – стандартная молочная смесь, ВГС-сыв – высокогидролизованная молочная смесь (сывороточный альбумин), ВГС-каз – высокогидролизованная молочная смесь (казеин).

Большой интерес у исследователей вызывает поиск механизмов влияния ДЦПНЖК на иммунную систему младенца. В исследовании С. Field и соавт. [24] изучалось влияние ДЦПНЖК на развитие иммунных функций у здоровых доношенных детей, получавших в первый месяц жизни стандартную или обогащенную ДЦПНЖК молочную смесь.

Известно, что ребенок рождается с преобладающим Th2-ответом, то есть с предрасположенностью при неблагоприятных условиях развить аллергическую реакцию. Своевременное переключение ответа Th2 на Th1 и сбалансированность этих реакций определяют адекватность иммунного ответа ребенка. С. Field и соавт. [24] показали, что включение ДНА в детскую молочную смесь способствует увеличению продукции Th1-цитокинов (IFN γ , TNF α) и снижению продукции Th2-цитокинов. Интересно, что влияние ДЦПНЖК на иммунный ответ наблюдается и у детей более старшего возраста. В работе W. Mazurak и соавт. [25] было показано изменение фенотипа иммуноком-

петентных клеток в ответ на обогащение рациона ДНА, что определялось по снижению основных маркеров воспаления. Эти изменения были выявлены у здоровых детей и, возможно, закладывают основу для дальнейших работ в ведении детей с различными иммунозависимыми заболеваниями.

В двух недавно проведенных исследованиях было показано, что добавка ДНА в рацион питания детей первого года жизни снижает частоту аллергических манифестаций в более старшем возрасте. Продемонстрировано, что включение в рацион питания детей из группы риска, начиная с 6 месяцев, рыбьего жира, богатого ДНА, достоверно снижает частоту ранних симптомов аллергических заболеваний [26].

Таким образом, оптимальным питанием ребенка первого полугодия жизни является материнское молоко. Однако в отсутствие грудного вскармливания в рацион детей, особенно с неблагоприятным аллергологическим анамнезом, необходимо включать гипоаллергенные смеси, содержащие пробиотики с доказанным действием и ДЦПНЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forno E, Onderdonk A, VcCracken J et al. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clinical and Molecular Allergy*. 2008; 6: 11–20.
2. Berg RD, Savage DC. Immune responses of specific pathogen-free and gnotobiotic mice to antigens in indigenous and non-indigenous microorganism. *Infect. Immun.* 1975; 11: 320–329.
3. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *AJCN*. 1999; 69 (Suppl.): 1046S–1051S.
4. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J. Immunol.* 1997; 159: 1739–1745.
5. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression or both? *Immunology*. 2007; 112: 352–363.
6. Lundell AC, Andersson K, Josefsson E et al. Soluble CD14 and CD83 from human neonatal antigen-presenting cells are inducible by commensal bacteria and suppress allergen-induced human neonatal Th2 differentiation. *Infection and Immunity*. 2007; 9: 4097–4104.
7. Karlsson M, Strober W, Fussi I. Insights into the mechanism of oral tolerance derived from the study of models of mucosal inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 2004; 1029: 115–131.
8. Rigby R, Knight S, Kamm M et al. Production of interleukin IL-10 and IL-12 by murine colonic dendritic cells in response to microbial stimuli. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 139: 245–256.
9. Gronlund MM, Lehtonen OP, Erkk E et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. *JPGN*. 1999; 28: 19–25.
10. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis and sensitization during the first year of life. *Arch. Dis. in Childhood*. 2004; 89: 993–997.
11. Renz-Polster, David MR et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin. Exp. Allergy*. 2005; 35: 1466–1472.
12. Nutten S, Schumann A, Donnicola D et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clin. and Vaccine Immunol.* 2007; 2: 190–197.
13. Guemonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007; 92: 64–66.
14. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children, but not in the total population. *Allergy and Clin. Immunol.* 2008; online doi: 10.1016/j.jaci.2008.1.019
15. Abrahamsson T, Jacobsen T, Bottcher M et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Allergy and Clin. Immunol.* 2007; 119: 1174–1180.
16. Ziegler E, Enslein M, Hager-Joerin C et al. A low protein hypoallergenic formula with added *B. lactis*; heads to gut colonization with bifidobacteria. Nestle internal report (in press).
17. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S et al. The effect of bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Human Dev.* 2007; 83: 575–579.
18. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr. Research*. 2006; 60: 221–224.
19. Fritsche R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunological tolerance to beta lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 266–273.
20. Berg A von, Koletzko S, Grubl A et al. GINI. German International Nutrition Intervention Study. Nestle Nutrition Workshop series, 2003; 53: 285–300.
21. Calder P, Field C. Fatty acids, inflammation and immunity. In *Nutrition and immune function*. Eds. H.C. Calderm, C.J. Field, H.S. Gill. CABI publishing, 2002.
22. Brenna T. Dietary omega-3 PUFAs and DHA status. On line 2009. www.fatsoflife.com.article
23. Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants. *J. Nutr.* 2008; 138: 1807S–1812S.
24. Field C, Van Aerde J, Robinson L, et al. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br. J. Nutrition*. 2008; 99: 91–99.
25. Mazurak V, Lien V, Field C et al. Long-chain polyunsaturated fat supplementation in children with low docosahexaenoic acid intakes alters immune phenotypes compared with placebo. *JPGN*. 2008; 46: 570–579.
26. Auestad N, Halter R, Hall RT et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics*. 2001; 108: 372–381.