

© Нетребенко О.К., 2006

О.К. Нетребенко

РАЗВИТИЕ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Нестле, Москва

Проблема развития пищевой толерантности (ПТ) у детей стала привлекать особое внимание педиатров и ученых в последние годы в связи с существенным ростом аллергических заболеваний и учащением случаев нарушения иммунорегуляторных процессов у детей. В настоящее время аллергические состояния наблюдаются у 30% детей в развитых странах [1].

ПТ представляет собой процесс активного подавления реакции иммунной системы в ответ на пероральное поступление антигена (АГ) пищи. Способность иммунной системы кишечника отличать потенциально вредные чужеродные белки от полезных белков пищи являются необходимым элементом активной работы кишечника. Развитие ПТ — это динамический процесс, который начинается сразу после рождения ребенка и остается активным на протяжении всей жизни человека. Примерами нарушения ПТ у детей являются пищевая аллергия или воспалительные заболевания толстой кишки, когда реакция развивается на обычные пищевые белки или на собственную кишечную микрофлору.

Точное определение термина «пищевая толерантность» дано в обобщающей работе Spiekermann как «состояния системного отсутствия или снижения реакции Т- и В-клеток на АГ после его перорального поступления» [2]. Снижение или отсутствие реакции Т-клеток на внешние АГ по современным данным может быть достигнуто несколькими путями: 1) активная супрессия (подавление); 2) клональная анаergia (отсутствие реакции клеток); 3) удаление (исключение) Т-клеток [3]. Не исключено, что в конкретных условиях может быть задействован один и/или другой механизм. Так, есть данные, позволяющие предположить, что при поступлении с питанием высоких доз АГ действует механизм исключения клонов, а при повторяющемся поступлении малых доз АГ развивается процесс активной супрессии.

Инактивация Т-клеток, так называемая клональная анаergia, как механизм развития толерантности, была выявлена в исследовании тканевой культуры клонированных Т-клеток [4]. Клональная анаер-

гия определяется как обратимое индуцированное состояние толерантности, при котором Т-лимфоциты не способны к пролиферации в ответ на поступление и распознавание АГ. Биохимический анализ показал, что анаергичные Т-клетки теряют способность секретировать IL2, причем это явление не сопровождается серьезным дефектом активности клеток, так как, например, анаергичные CD4+ Т-клетки сохраняют способность секретировать IFN γ . Развитие анаергии не влияет на доставку сигналов, стимулирующих секрецию В-клетками поликлональных IgG *in vitro* [5, 6].

В последние годы появились доказательства того, что решающая роль в развитии толерантности принадлежит процессу взаимодействия Т-клеток с АГ-презентирующими клетками (АПК) и присутствию при этом взаимодействии ко-стимулирующих молекул. Контакт АПК с Т-клеткой в присутствии ко-стимулирующих факторов инициирует активный иммунный ответ с пролиферацией и дифференциацией Т-клеток в цитокин-продуцирующие активные клетки. В то же время контакт АПК с Т-клетками в отсутствие ко-стимулирующих факторов приводит к развитию толерантности и отсутствию активации Т-хелперов [3]. По-видимому, наличие ко-стимуляции, а следовательно, и развитие толерантности зависят от фенотипа и состояния АПК. В то время как активные АПК в форме активных дендритных клеток (ДК), активированных макрофагов и активированных В-клеток инициируют активный ответ Т-клеток, неактивные АПК, например, незрелые ДК, имеющие сниженный потенциал ко-стимулирующих молекул, способствуют развитию толерантности. Интересно отметить, что хотя в качестве АПК выступают различные клетки, наибольшую роль в развитии ПТ играют, по-видимому, эволюционно наиболее древние ДК. Экспериментальные исследования показали, что увеличение количества ДК усиливает активность формирования ПТ на животных моделях [7]. Следует отметить, что ДК, как АПК, особенно важны при взаимодействии с наивными Т-клетками, впервые встречающимися АГ.

Еще одним механизмом формирования ПТ является индукция активных регуляторных клеток. В исследованиях Н. Groux и соавт. [8] высказано предположение о роли регуляторных Т-клеток (Th3, Th1), способных продуцировать ингибирующие цитокины, снижающие Т1-медирированные патофизиологические процессы. Регуляторные клетки составляют 5—10% от всех циркулирующих в периферической крови Т-лимфоцитов, и многочисленные исследования доказали, что они подавляют развитие активного иммунного ответа эффекторными Т-клетками [9, 10]. По-видимому, продукция ингибирующих цитокинов в ответ на поступление белка пищи является одним из важных механизмов индукции ПТ.

Изучение факторов, влияющих на развитие ПТ, и поиск возможностей формирования ПТ у ребенка и профилактики аллергических заболеваний представляют собой одно из новейших направлений детской иммунологии.

Аллергию можно рассматривать как агрессивную избыточную реакцию на АГ (аллергены), которые являются безвредными и должны хорошо переноситься.

Учитывая тот факт, что ежедневно через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека проходит огромный объем интактных пищевых АГ, следует думать, что развитие ПТ представляет собой комплексный активный иммунный процесс, который включает взаимодействие различных компонентов иммунной системы. Индукция и поддержание системной иммунологической ПТ зависит от генетической предрасположенности и целого ряда факторов внешней среды, таких как возраст первоначальной встречи с АГ, вид АГ, доза, частота воздействия и др. [11]. Одним из важных факторов, влияющих на развитие ПТ, является микрофлора кишечника.

Кишечная микрофлора и аллергия у детей

В исследовании Sudo N. и соавт. [12] было продемонстрировано отсутствие ПТ в эксперименте у гнотобиологических (выращенных в стерильных условиях) мышей с отсутствующей колонизацией кишечника. После искусственной колонизации бифидобактериями (БФ) в неонатальном периоде удалось восстановить индукцию ПТ. Изучение состава микрофлоры у детей, здоровых и страдающих атопическим дерматитом (АД), показало достоверное снижение уровня БФ и более высокий уровень стафилококка у больных детей по сравнению со здоровыми. Снижение уровня БФ в кале коррелировало с тяжестью кожных проявлений АД [13].

Пищевые АГ и микрофлора кишечника являются основным источником АГ-стимуляции кишечника новорожденного ребенка. Формирование адекватного иммунного ответа на собственную микрофлору является одним из решающих факторов развития толерантности. В исследовании Н. Karlsson и соавт. [14] был продемонстрирован активный иммунный ответ новорожденных на нормальную микрофлору

кишечника и высказано предположение, что различные штаммы бактерий по-разному влияют на созревание иммунной системы младенцев. Более того, было доказано, что введение пробиотиков детям первого года жизни влечет за собой стабильную длительную колонизацию этими бактериями, в то время как у детей старшего возраста использование пробиотиков дает транзитный ответ [15]. К настоящему времени не вызывает сомнения тот факт, что формирование здоровой кишечной микрофлоры у младенца способствует развитию ПТ.

Дополнительным доказательством влияния характера микрофлоры на течение аллергических проявлений у детей является работа Kallomaki P. и соавт. [16], которые в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей первых 6 месяцев жизни показали, что использование пробиотиков с рождения приводит к снижению частоты и тяжести аллергических проявлений. Одной из последних работ этого направления является использование пробиотиков (*L. rhamnosus* GG) в пре- и постнатальном периоде (рис. 1). В этой работе было показано, что в группе детей, матери которых получали пробиотики в период беременности и лактации, была достоверно снижена частота развития аллергических заболеваний по сравнению с контрольной группой [17].

Важную роль в установлении нормальной микрофлоры у новорожденного ребенка играет характер вскармливания.

Роль грудного вскармливания в профилактике аллергии

Грудное вскармливание (ГВ) с рождения является важнейшим фактором развития ПТ и предотвращения аллергических заболеваний (рис. 2). Это связано не только с отсроченным поступлением чужеродных белков, прежде всего белков коровьего молока, в организм младенца. Грудное молоко содержит

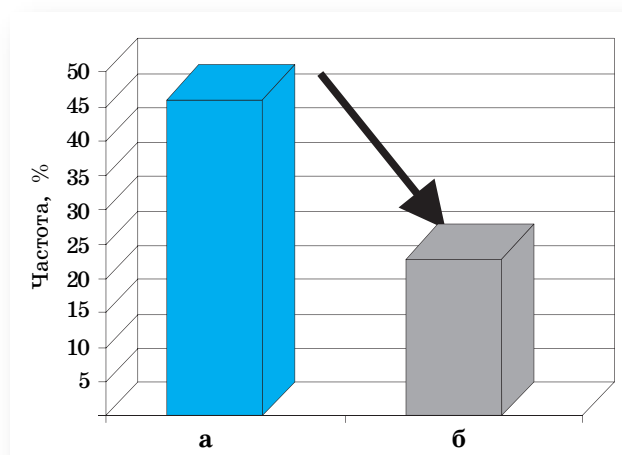


Рис. 1. Влияние пробиотиков на частоту выявления атопического дерматита у детей*.

* по данным S. Salminen (in press); а — плацебо, б — пробиотик *L. rhamnosus* GG.

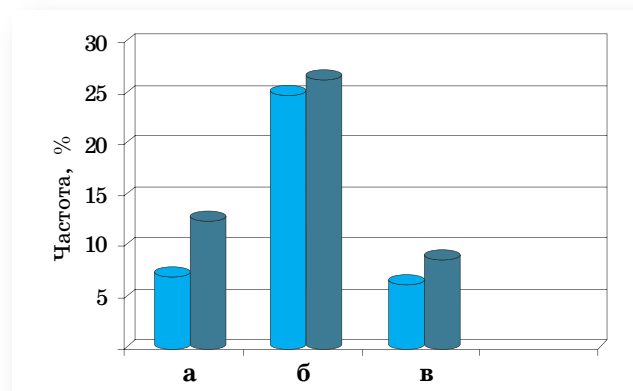


Рис. 2. Частота выявления аллергических заболеваний у детей в зависимости от продолжительности грудного вскармливания*.

1-й столбик — ГВ более 4 мес, 2-й столбик — ГВ менее 4 мес, а — бронхиальная астма, б — атопический дерматит, в — аллергический ринит; * по данным Kull I., 2002.

TGF β и IL10, которые участвуют в индукции ПТ, поскольку именно эти цитокины обладают выраженным иммуносупрессивным влиянием [18]. Известно, что TGF β усиливает барьерные функции эпителия кишечника [19, 20]. Имеются данные о том, что уровень TGF β выше в молозиве матерей, у детей которых не появляются симптомы атопической экземы в период исключительно ГВ, по сравнению с молоком матерей, для детей которых было характерно раннее появление аллергической симптоматики.

Клинические исследования показывают, что ГВ с первого дня жизни достоверно снижает риск развития аллергии не только на первом году жизни, но также и в последующие годы [21].

Развитие нормального иммунного ответа и ПТ, помимо уже упомянутых факторов, зависит от обеспеченности ребенка рядом нутриентов, играющих важную роль в реализации иммунного ответа. К таким нутриентам следует отнести прежде всего длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПНЖК).

Роль ДПНЖК в развитии нормального иммунного ответа

Наибольшее значение для организма человека имеют представители двух семей полиненасыщенных жирных кислот, а именно омега-3 и омега-6 жирные кислоты, которые отличаются по месту расположения двойных связей по отношению к концевой метильной группе. В рационе человека содержатся обычно линолевая (ЛЖ) и α -линоленовая (АЛЖ) жирные кислоты, которые синтезируются растениями и не синтезируются в организме млекопитающих. ЛЖ и АЛЖ превращаются путем реакции элонгации, добавляющей на каждом этапе два углеродных атома, и реакции десатурации, которая увеличивает количество двойных связей, в более ненасыщенные и более длинные жирные кислоты — докозагексаеновую

(ДНА) — омега-3 группы — и арахидоновую (АРА) — омега-6 жирные кислоты.

Оптимальное потребление ребенком АЛЖ с рациональным должно теоретически обеспечить адекватный синтез ДНА. Многие работы демонстрируют наличие ферментов, необходимых для элонгации и десатурации у доношенных и недоношенных новорожденных [22]. Однако, как и любая другая метаболическая реакция, конверсия АЛЖ не обладает 100%-эффективностью, особенно если принимать во внимание высокий уровень окисления, характерный для АЛЖ. Поэтому возникает вопрос об ограниченной способности новорожденных достаточно эффективно преобразовывать АЛЖ. Расчеты показали, что у новорожденного в возрасте одной недели эффективность трансформации АЛЖ в ДНА составляет всего 50% [23]. Эти цифры намного ниже по сравнению с уровнем утилизации других пищевых веществ.

В постнатальном периоде основным источником ДПНЖК является материнское молоко. В то же время в стандартных молочных смесях обычно содержатся только предшественники ДПНЖК — ЛЖ и АЛЖ. В целом ряде исследований показано, что вскармливание детей смесями, не содержащими ДПНЖК, приводит к снижению содержания ДНА в мембранах клеток нервной системы, сетчатки и иммунокомпетентных клеток. К настоящему времени удалось продемонстрировать роль ДНА в развитии мозга и зрительного анализатора [22, 23].

Одним из сложных и активно изучающихся в настоящее время вопросов является влияние ДПНЖК на иммунный статус детей. Появляется мнение, что жирнокислотный состав иммунных клеток является ключевым фактором в нормальном развитии и деятельности иммунной системы [24].

В работе С. Field и соавт. [25] изучалось влияние питания, содержащего и не содержащего ДНА и АРА, на жирнокислотный состав лимфоцитов периферической крови у доношенных и недоношенных новорожденных детей. Результаты этого исследования показали, что добавление ДПНЖК в смеси влияло на концентрацию, степень зрелости и продукцию цитокинов лимфоцитами периферической крови у детей. Обнаружено увеличение количества зрелых (CD45RO+) CD4+ Т-клеток у детей, получавших обогащенную смесь или грудное молоко, по сравнению с группой детей, получавших стандартную смесь. К 42-му дню жизни установлена более высокая степень зрелости Т-клеток в основной группе и отмечено, что продукция IL10 лимфоцитами у детей в основной группе была аналогична таковой у детей на ГВ; в то же время у детей, получавших стандартную смесь, выявлено достоверное снижение продукции IL10. Известно, что IL10 играет важную регуляторную роль в реакциях клеточного и гуморального иммунитета, так как он уменьшает синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, улучшает созревание Т-клеток, увеличивает возможность пролиферации, дифференциации и активации В-кле-

ток [4]. Механизм влияния ДПНЖК на описанные процессы у детей еще не ясен. Однако изменение жирнокислотного состава мембраны лимфоцитов, обнаруженное этим исследованием, позволяет предположить, что изменение структуры мембраны влечет за собой изменение ее функциональных свойств, то есть процессы представления АГ, экспрессию маркеров активации и некоторые другие мембранозависимые процессы. Это исследование позволяет утверждать, что отсутствие ДПНЖК в продукте снижает способность лимфоцитов периферической крови отвечать адекватно на АГ (вирусы, бактерии, паразиты) внешней среды. Не исключено, что дефицит омега-3 ДПНЖК и связанные с ним изменения иммунного статуса могут быть также фактором риска развития атопии у детей [26]. Клиническое исследование в Норвегии, в котором участвовал 2531 ребенок, показало, что включение в рацион детей первого года жизни рыбьего жира, богатого ДНА, достоверно снижало риск развития аллергического ринита и астмы по сравнению с детьми контрольной группы [25].

Экспериментальные исследования на грызунах показали, что введение АГ в дозе, достаточной для индукции ПТ у взрослых, приводило к сенсибилизации у новорожденных животных. По-видимому, аналогичная ситуация имеет место у человека, то есть пероральное введение АГ приводит к развитию сенсибилизации у новорожденных и грудных детей, особенно у детей с генетически обусловленной предрасположенностью. Эти данные позволяют считать, что время воздействия АГ играет важную роль в формировании адекватной реакции. Снижение АГ-нагрузки сразу после рождения является еще одним фактором снижения риска развития аллергии. Поэтому при невозможности ГВ в питании младенцев стали использовать смеси на основе гидролизованного белка. На рис. 3 представлен сравнительный

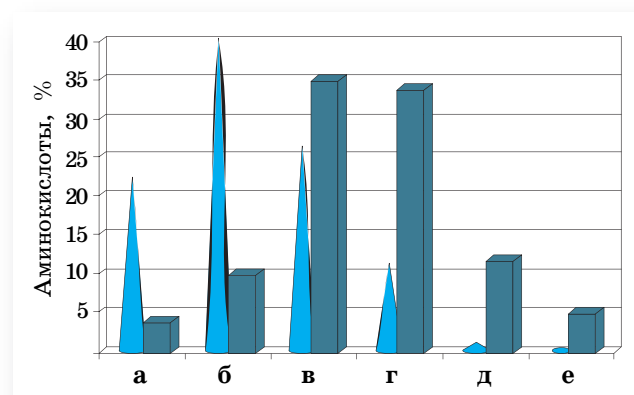


Рис. 3. Пептидный профиль молочных смесей с умеренным и высоким гидролизом.

1-й столбик — Alfare (медиана 420 Да), 2-й столбик — NAN HA (медиана 1375 Да), а — 1 аминокислота, б — 2–3 аминокислоты, в — 4–9 аминокислот, г — 10–20 аминокислот, д — 20–40 аминокислот, е — более 40 аминокислот.

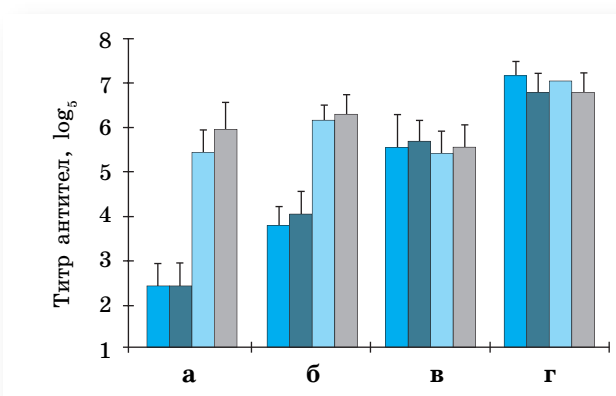


Рис. 4. Подавление выработки антител классов IgE и IgG к белкам коровьего молока (BLG) и овальбумину (OVA) при использовании частично гидролизованной в отличие от высокогидролизованной молочной смеси*.

* по данным [28], 1-й столбик — стандартная смесь; 2-й столбик — частично гидролизованная смесь, 3-й столбик — высокогидролизованная смесь, 4-й столбик — вода, а — IgE a-BLG, б — IgG a-BLG, в — IgE a-OVA, г — IgG a-OVA.

состав пептидов смесей с умеренным и высоким гидролизом.

Смеси на основе гидролизованного белка для профилактики аллергии у детей

Первые смеси, содержащие высокогидролизированный белок, появились еще в 50-х годах XX века. Эти продукты использовались в основном в качестве диетотерапии детей с пищевой аллергией в грудном и раннем возрасте. Средняя молекулярная масса пептидов в этих продуктах варьировала от 400 до 600 Д. Использование этих продуктов для профилактики пищевой аллергии было одобрено Американской академией педиатров, однако лимитирующими факторами стали очень неприятный вкус этих продуктов, высокая стоимость и отсутствие лактозы, что значительно нарушало характер микрофлоры у детей.

Кроме того, очевидно, что питание, не содержащее АГ, не будет вызывать аллергию, но такое питание не будет способствовать развитию ПТ в жизненно необходимом направлении (например, по отношению к белкам коровьего молока, которые являются первыми чужеродными пищевыми белками, попадающими в наш организм), что, собственно, и является целью профилактических мероприятий.

В исследовании Fritsche и соавт. [28] на экспериментальной модели животного показана возможность развития специфической ПТ при вскармливании смесью, содержащей частично гидролизованные белки (ЧГС) коровьего молока (НАН ГА), таким же образом, как она развивается естественным путем при вскармливании стандартной смесью с интактным белком [29–33] (рис. 4). В этом исследовании было продемонстрировано отсутствие развития ПТ (тест подавления выработки IgE) при использовании в

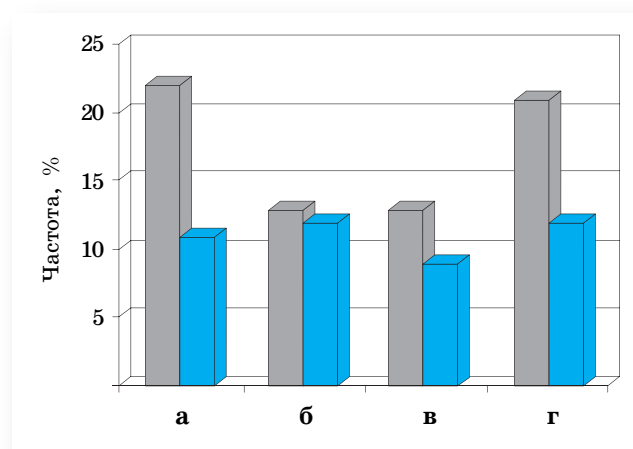


Рис. 5. Кумулятивная частота выявления атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей 3 лет, получавших различное питание*.

* по данным A.von Berg, 2004; 1-й столбик — атопический дерматит, 2-й столбик — бронхиальная астма, а — стандартная молочная смесь, б — частично гидролизованная смесь, в — высокогидролизованная смесь с казеином, г — высокогидролизованная смесь с белками молочной сыворотки.

рационе животных смеси на основе высокогидролизованного белка [28]. Впоследствии эффект ЧГС (НАН ГА) изучали в более чем 20 исследованиях [29—33]. Был проведен мета-анализ данных 15 наиболее важных исследований с участием новорожденных с наследственной отягощенностью аллергической патологией. Как результаты мета-анализа, так и данные отдельных исследований показывают, что

смесь ЧГС предупреждает развитие аллергии не только в период вскармливания в первые 6 месяцев жизни, но также в возрасте 3—5 лет.

Прежде всего, это относится к кожным реакциям, но в ряде исследований наблюдали также снижение частоты респираторных аллергических проявлений в старшем возрасте. Поскольку в некоторых случаях для участия в исследованиях отбирались только те дети, которые находились целиком на искусственном вскармливании с применением исследуемой смеси, наблюдаемый профилактический эффект у детей в возрасте до 3—5 лет можно рассматривать как свидетельство в пользу теории индукции ПТ (рис. 5).

Последнее исследование было проведено в Сингапуре с участием детей, у которых по крайней мере один из родителей страдал аллергией [34]. В течение первых 4 месяцев жизни дети находились на исключительно искусственном вскармливании с использованием гипоаллергенной смеси. Исследователи отметили снижение частоты АД у детей на протяжении первых лет жизни. Эффект был статистически значимым до достижения детьми возраста 2,5 лет [34]. После этого возраста эффект уже не был статистически значимым, но тем не менее имел клиническое значение. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении такого аллергического заболевания, как астматический бронхит.

Таким образом, развитие ПТ с помощью адекватного питания является новым перспективным направлением профилактики аллергических заболеваний у детей.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2006, приложение № 10.

РЕФЕРАТЫ

СЕМЕЙНАЯ ПСИХИАТРИЯ — ОТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИКЕ

Представлен обзор данных последних научных исследований для практических врачей, которые для оценки состояния больного и для его лечения используют работу с семьями. Автором сделан обзор исследований относительно влияния поддержки семьи на исход заболевания и обзор результатов семейно-ориентированного лечения в терапии, педиатрии и психиатрии. Исследования во многих областях медицины показывают, что семья оказывает очень мощное влияние на состояние здоровья, равное или даже превосходящее воздействие других факторов риска, и что доверительные отноше-

ния в семье хронического больного улучшают состояние его здоровья и снижают риск обострений. Исследования в области психиатрии подтверждают, что близкие отношения в семье снижают частоту рецидивов, ускоряют процесс выздоровления и улучшают качество жизни семьи в целом. Современные данные подтверждают необходимость акцента на семейно-ориентированной психиатрической практике.

Heru A.M. // *Am. J. Psychiatry.*— 2006.— Vol. 163, № 6.— P. 962—968.

О.К. Нетребенко

ЛИТЕРАТУРА

1. European Allergy White paper. Allergic diseases as a public health problem. / Eds. De Weck A., Proost P.H.— UCB Institute of health.— Brussels, 1997.— P. 14 — 35.
2. Spiekermann G.M., Walker W.A. // J. of Pediatr. Gastroent. and Nutr. — 2001. — Vol. 32.— P. 237 — 255.
3. Smith K.M., Eaton A.D., Finlayson L.M. et al. // Am. J. Respir. and Crit. Care Med.— 2000.— Vol. 162, № 4.— S175 — 178.
4. Mowat A.M., Weiner H.L. // Handbook of Mucosal Immunology. / Eds. P.L. Ogra, J. Mestecky.— 2nd ed.— Academic Press.— San Diego, 1999.— P. 587 — 617.
5. Murch S.H. // Lancet.— 2001.— Vol. 357.— P. 1057 — 1059.
6. Mowat A.M., O'Malley J.M. et al. // J. of Immun.— 1998.— Vol. 160.— P. 5815 — 5825.
7. Viney J.L., Mowat A.M., O'Malley J.M. et al. // J. Immunol.— 1998.— Vol. 160.— P. 5815 — 5825.
8. Groux H.A., O'Garra M., Bigler M. et al. // Nature.— 1997.— Vol. 389.— P. 737 — 742.
9. Dubois B., Chapat L., Goubier A. et al. // Blood.— 2003.— Vol. 102.— P. 3295 — 3301.
10. Shevach E.M. // Nat. Rev. Immunol.— 2002.— Vol. 2.— P. 389 — 400.
11. Strobel S. // Oral tolerance. Annals of the New York Academy of Science.778. / Eds. Weiner H.L., Mayer L.A.— New York Academy of Science, 1996.— P. 88 — 102.
12. Sudo N., Sawamura S.A., Tanaka L. et al. // J. Immunol.— 1997.— Vol. 159.— P. 1739 — 1745.
13. Watanabe S., Narisawa Y., Arase S. et al. // The J. of Clin. Allergy and Immunol.— 2003.— Vol. 3.— A 111.
14. Karlsson H., Hessle C., Rudin A. // Infection and Immunity— 2002.— № 12.— P. 6688 — 6696.
15. Murch S.H. // Lancet .— 2001.— Vol. 357.— P. 1057— 1059.
16. Kalliomaki P., Isolauri E. // Curr. Opin. Allergy.— 2003.— Vol. 3.— P. 15 — 20.
17. Salminen S. Intestinal colonization microbiota and probiotics. (In press).
18. Ishizaka S., Kimoto T., Tsuin T. // Cell Imuunol.— 1994.— Vol. 159.— P. 77— 84.
19. Kalliomaki P., Ouwehand A., Arvilommi P. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1999. — Vol. 104.— P. 1251 — 1257.
20. Planchon S.M., Martins C.A., Roche J.K. // J. Immunol.— 1994.— Vol. 153.— P. 6730 — 6739.
21. Hanson L.A., Silferdal S.A., Stromback L. et al. // Pediatric Allergology and Immunol.— 2001.— Vol. 12.— Suppl. 14.— P. 15 — 19.
22. Lauritzen L., Hansen H., Jorgensen M., Michaelsen K. // Progress in Lipid Res.— 2001.— Vol. 40.— P. 1 — 94.
23. Salem N., Wegher B., Mena P., Uauy R. // Proc. Nat. Acad. Sci.— 1996.— Vol. 93.— P. 49—54.
24. Cannington-Rundles S. // Am. J. Clin. Nutr.— 2003.— Vol. 77.— P. 1096 — 1097.

25. Field C., Thomson C., van Aerde J. et al. // *J. Ped. Gastr. Nutr.*— 2000.— Vol. 39.— P. 291— 299.
26. Kankaanpaa P., Nurmela K., Erkkila A. et al. // *Allergy*.— 2001.— Vol. 56, № 7.— P. 633—638.
27. Nafstad P., Nystad W., Magnus P. et al. // *J. Asthma*.— 2003.— Vol. 40, № 4.— P. 343 — 348.
28. Fritsche R., Pfeifer A. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1997.— Vol. 100.— P. 266 — 273.
29. Exl B.M., Deland U., Secretin M.C. et al. // *Eur. J. Nutrition*.— 2000.— Vol. 39.— P. 89 —102.
30. Exl B.M., Deland U., Secretin M.C. et al. // *Eur. J. Nutrition*.— 2000.— Vol. 39.— P. 145 —156.
31. Exl B.M., Fritsche R. // *Int. J. Nutr.*— 2001.— Vol. 17.— P. 642 — 651.
32. Vandenlas Y., Hauser B., Van den Borre C. et al. // *Eur. J. Pediatr.*— 1995.— Vol. 154.— P. 488 — 494.
33. Marini A., Agosti M., Motta G., Mosca F. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1996.— Vol. 85.— Suppl. 414.— P. 1 — 22.
34. Chan Y.H., Shek L.P.C., Aw M. et al. // *J. Pediatric Child. Health*.— 2002.— Vol. 38.— P. 84 — 88.