

УДК 616.34-093-053.31:615.37  
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.1.27.2018.13

## РОЛЬ ПРОБІОТИКІВ У ФОРМУВАННІ МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ ГРУПИ РИЗИКУ

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,  
М.М. Чуйко\*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології  
НАМН України» (м.Київ, Україна)  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького\* (м.Львів, Україна)

**Резюме.** Представлено огляд сучасної зарубіжної наукової літератури з узагальненням даних про значення нормального складу мікробіоти кишечника, особливостей формування нормального мікробіоценозу в анте-, інтра- та постнатально у новонароджених групи ризику та з перинатальною патологією. Описано причини порушення нормального складу мікробіоти та їх вплив на стан здоров'я дітей. Наводяться актуальні дані про ефективність пробіотиків у профілактиці неінфекційних хвороб.

**Ключові слова:** новонароджені; мікробіота; пробіотики; Лінекс бебі®.

Сучасна міжнародна наукова спільнота широко обговорює стратегію попередження формування хронічних та неінфекційних хвороб, зокрема алергічних, аутоімунних, а також метаболічних синдромів, функціональних розладів шлунково-кишкового тракту в немовлят та дітей раннього віку [1, 3, 4]. Важлива роль при оцінці стану здоров'я дитини відводиться мікробіомі кишечника з урахуванням особливостей її формування, починаючи з періоду новонародженості [5].

Мікробіом людини є мікробна спільнота, найкраще описана як «сума всього мікробного життя, що живе в організмі або на організмі людини» [2]. Це суб'єкт, який має широкомасштабні метаболічні, дієтичні та імунологічні наслідки для організму і, таким чином, викликає великий інтерес у біомедичній дослідницькій спільноті. Мікробіом розвивається в межах здорового носійства від народження до смерті, постійно, ніби налаштовуючи його, щоб підтримувати гомеостатичний баланс з імунною системою господаря. Продовження еволюції мікробіому людини після народження регулюється такими факторами, як адаптаційна і вроджена імунна система, а також зовнішні фактори, такі як дієта, ліки, виявлення токсинів та захворювання [3, 4, 34].

Загальними умовами формування нормального мікробіому кишечника дитини є:

- Фізіологічний перебіг вагітності у здорової жінки, пологи в строк через природні родові шляхи, стан мікрофлори кишечника і піхви матері.
- Терміни першого прикладання до грудей і видом вигодовування. При пізньому прикладанні до грудей (після 2 годин життя) і при штучному вигодовуванні порушується мікробна колонізація кишечника, сповільнюється формування нормальної мікрофлори, переважають умовно-патогенні мікроорганізми.
- Умови навколишнього середовища (ступінь обсіменіння персоналу, предметів догляду проти здорового носійства членів родини). Показано, що якщо дитина перебуває в пологовому будинку більше 5 днів, нормальна мікрофлора закономірно витісняється умовно-патогенними мікроорганізмами [1].

Першим і найважливішим внеском у генезис мікробіому є вертикальна передача материнської мікробіоти. У даний час вважається доведеним факт внутрішньоутробного «знайомства» з мате-

ринською мікробіотою в результаті трансплацентарної передачі мікроорганізмів [6]. Як результат, молочнокислі бактерії виявляються в плаценті, пуповині, амніотичній рідині, а з 24-го тижня гестації - внутрішньоутробно в ШКТ дитини [7, 8]. Добре відомо, що, оскільки плоди стають більш неврологічно зрілими, вони з 16 тижня внутрішньоутробного розвитку починають ковтати велику кількість навколоплідних вод (приблизно до 5 мл на добу – амніотрофний тип харчування плоду), особливо протягом третього триместру вагітності. Якщо середовище матки колонізується своєю власною мікробіотою, як це пропонується в останніх дослідженнях, то кишечник плоду може у свою чергу колонізуватися цією мікрофлорою, тоді меконій не є стерильним після народження дитини [9]. Ardisonne et al. оцінювали зразки меконію в новонароджених та встановили, що бактеріальні види меконію співпадають з організмами, що знаходяться в амніотичній рідині [10, 34].

Існує гіпотеза імунологічної толерантності до нормальної мікрофлори, коли внутрішньоутробно до плоду надходять фрагменти представників нормальної мікрофлори кишечника матері, подібні зі структурами клітин організму, і до цих мікроорганізмів (у фізіологічних умовах - біфідо-і лактобактеріями) формується імунологічна толерантність (відсутність відповіді). Ось чому до даних мікроорганізмів протягом всього життя не виробляються захисні імунноглобуліни класу А. При порушенні біоценозу кишечника, піхви (наявність бактеріального вагінозу, кандидозного вульвовагініту) у матері дисбактеріоз закономірно розвивається і в дитини [9, 10].

Таким чином, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) має найбільшу різноманітність і велику кількість мікробів, і збільшуються докази того, що він стає колонізованим вже антенально. Близько 100 трильйонів організмів - що в 10 разів перевищує загальну кількість клітин в організмі людини - зазвичай містять кишкову мікробіоту і більшість з них заселяють дистальний відділ кишки та товстий кишечник. Більше 99% мікробіоти кишечника є анаеробними і тільки приблизно 1% - аеробними [11, 12].

Заселення біотопів організму дитини продовжується в процесі пологів, при проходженні через родові шляхи матері. Фізіологічне заселення

мікроорганізмами ШКТ починається від верхніх відділів до нижніх з певною послідовністю колонізації [9]. У дітей, народжених через вагінальні пологи, превалює кишкова колонізація, яка відображає материнську вагінальну флору, таку як види *Lactobacillus* та *Prevotella*. У той час діти, народжені шляхом кесарського розтину, колонізуються за рахунок епідермального, а не вагінального типу мікроорганізмів, наприклад, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium* та *Corynebacterium*. Кишечник цих новонароджених має дефіцит анаеробів - *Bacteroides* і *Bifidobacterium* у порівнянні з новонародженими після народження природнім шляхом [13–17].

Таким чином, спосіб народження впливає на різноманітність і функцію мікробіоти дитини, яка може тривати місяці і, можливо, довше після народження. Jakobsson et al. показали, що у повнолітніх дітей, народжених шляхом кесарського розтину, бракує або відмічається затримка колонізації кишечника представниками *Bacteroidetes* до 1 року з загальним мікробним різноманіттям [18]. Інші дослідження також показали стійкі розбіжності в кишковій мікробній колонізації між дітьми, що народжуються шляхом кесарського розтину і вагінально, до 7 років (20 років).

За умов фізіологічного формування мікробіому склад кишкової флори дитини після 2 років практично не відрізняється від флори дорослого: більш ніж 400 видів бактерій, причому більшість - анаероби, що погано піддаються культивуванню. Всі бактерії потрапляють до ШКТ оральним шляхом. Щільність бактерій в шлунку та на протязі травного тракту відповідно дорівнює 1 000, 10 000, 100 000 і 1 000 000 000 в 1 мл вмісту калових мас [11, 12].

Величезну роль у становленні мікробіоценозу кишечника дитини відіграє спосіб вигодовування. Критично важливим для нормальної колонізації мікроорганізмами травного тракту дитини є раннє його прикладання до грудей матері, що пов'язано зі значним вмістом молочнокислих мікроорганізмів на поверхні ареоли сосків і в молозиві у поєднанні з високим вмістом пребіотиків (олігосахаридів) [10, 11]. Олігосахариди, глікокон'югати та натуральні компоненти жіночого молока запобігають колонізації ентеропатогенів та стимулюють ріст біфідобактерій [4, 19, 20, 32].

Здорові новонароджені на грудному вигодовуванні отримують суміш поживних речовин, бактерій та антимікробних білків, таких як вуглеводи, жирні кислоти та лактоферин, які впливатимуть на середовище, в межах якого їх власна мікробіота фізіологічно розвивається [21]. Крім цього, у грудному молоці і слині новонароджених багато лізоциму з його вираженою бактерицидною дією і секреторного імуноглобуліну А, що підвищують імунний статус організму немовляти і є бар'єром на шляху патогенної флори.

Харчування, будь-то грудне молоко чи адаптована суміш, відіграє важливу роль у ранній колонізації мікробіоти неонатальної кишки. Численими дослідженнями з використанням мікробіологічних культуральних методів доведено, що в перші години і добу життя новонароджених відбувається активна колонізація і зростання кишкової палички, ентерококів, з другої доби переважає зростання лакто-, а з третьої доби - біфідобактерій [13–15].

Живі бактерії також зустрічаються в жіночому молоці (до 10 КУО в 1 мл), включаючи *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* [22]. Кілька пов'язаних факторів впливають на динамічний склад мікробіоти молочної залози, включаючи стан здоров'я матері та шлях пологів [23]. Принаймні деякі з бактерій, присутніх у материнській кишці, досягають молочної залози через ендогенний шлях, так званий ентеромолочний шлях що, ймовірно, сприяє бактеріальному складу грудного молока [24].

Пробіотики в грудному молоці підтримують нормальний баланс кишкової мікрофлори, мають антибактеріальні властивості, інгібують ряд грампозитивних та грамнегативних бактерій, властивості імуномодуляторів, сприяють формуванню харчової толерантності та, за даними літератури, профілакують ожиріння в подальшому житті дитини [5, 30, 33].

Завдяки загальним перерахованим фізіологічним процесам формується нормальний кишечний мікробіом у новонародженої дитини, який, як звісно, виконує багато важливих функцій. Мікроорганізми нормальної мікробіоти сприяють дозріванню імунної системи кишечника, моделюють цитокіновий профіль, активують синтез власного секреторного імуноглобуліну А [5]. Нормальна мікрофлора кишечника дитини в постнатальному періоді стимулює напрямок імунної відповіді Т хелперів в сторону Th1-варіанту, з подальшою рівновагою Th1, Th2, Th3 / Th1-імунних відповідей [25, 28, 30]. Захисна функція мікробіоти кишечника укладається і в формуванні колонізаційної резистентності, зміцненні кишкового бар'єру, синтезі муцину, дезкон'югації жовчних кислот, поліпшення регенерації епітелію. Представники кишкової мікробіоти прикріплюються до рецепторів епітеліальних клітин кишечника та перешкоджає колонізації екзогенних, патогенних мікроорганізмів і конкурують з умовно-патогенними бактеріями [26, 28].

Представники кишкової мукозної мікробіоти постійно взаємодіють з імунною системою кишечника через розпізнавання епітеліальними – Толл-подібні (Toll-like receptor) - рецепторами. В результаті утворюється єдиний мікробно-тканинний комплекс, до складу якого входять бактерії, епітеліальні клітки слизової оболонки і клітинні стромы, скзополісахаріди, глікокаликс, слиз. Внаслідок постійного обміну генетичним матеріалом, молекулами, плазмидами мікробіота кишечника, набуваючи антигени і рецептори, властиві макроорганізму, перестає бути чужеродною, що не відторгається і не піддається фагоцитозу [27, 28, 30].

Кишкова мікробіота, синтезуючи дисахариди, здатна розщеплювати харчові волокна, рослинні полісахариди і виробляти коротколанцюгові жирні кислоти, тим самим виконуючи не тільки травну, але й функцію «метаболічного органу» [27]. Крім того, як відомо, нормальна кишкова мікрофлора має протизапальну, синтезуючу, детоксикаційну функції, регулює обмін нутрієнтів, вітамінів, мікроелементів, рідини тощо.

До відхилень у формуванні нормальної мікробіоти кишечника можуть призводити численні фактори ризику, які в даний час є добре відомими:

- з боку матері (анте- й інтранатальні): наявність вогнищ хронічної інфекції, порушення

мікробіоценозу пологових шляхів, антибактеріальна, гормональна терапія під час вагітності, патологія вагітності (загроза переривання, раннє вилиття навколоплідних вод), акушерські втручання в пологах (огляд вагітної), медикаменти, пологи шляхом кесарєва розтину [29];

● з боку дитини (постнатальні): пізнє прикладання до грудей, передчасне народження, патологія перинатального періоду (внутрішньоутробні інфекції, респіраторний дистрес-синдром тощо), відсутність грудного вигодовування, контакту «шкіра до шкіри» з матір'ю, тривале лікування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і / або постінтенсивного догляду, антибактеріальна терапія, штучне вигодовування тощо [28, 29].

Таким чином, на відміну від дітей старшого віку і дорослих, у яких порушення стану мікробіоти завжди має вторинний генез і його основною причиною є масивна антибактеріальна терапія, у новонароджених і грудних дітей розвиток розладів стану мікробіоценозу кишечника може бути первинним, що обумовлено вище зазначеними факторами.

Тому, за рекомендаціями міжнародної наукової спільноти (Комісія Кодексу Аліментаріус (англ. Codex Alimentarius Commission, САС); Європейське товариство фахівців у галузі дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)) новонародженим з перинатальною патологією та факторами ризику щодо порушення формування нормальної мікробіоти показано призначення з перших днів життя пробіотиків.

Пробіотики – живі, непатогенні бактерії, які колонізують травний канал людини, модифікуючи його мікрофлору з користю для організму хазяїна. Пробіотики є живими мікроорганізмами, які при

введенні в адекватних кількостях, в ідеалі, надають користь для здоров'я організму - як визначено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

Дані літератури вказують на те, що призначення пробіотиків може запобігати розвитку неконтрольованого ентероколіту, сепсису і зменшувати ризик смерті через ці стани [31, 33, 34]. Крім того, пробіотики покращують толерантність до ентерального харчування і скорочують тривалість госпіталізації недоношених новонароджених. Відповідно до висновків (2010) Комітету з питань харчування ESPGHAN, наявні наукові дані не доводять потреби рутинного застосування пробіотиків у новонароджених.

Рекомендовані пробіотичні препарати повинні відповідати наступним вимогам:

- простота введення;
- рідка лікарська форма (краплі);
- мікроорганізми захищені від висушування;
- більша концентрація пробіотичних бактерій;
- містять поживні середовища, що забезпечують їх максимальну ефективність;
- пробіотик у краплях не потребує контакту зі слиною для повного розчинення;
- не осідає на стінці оро- або назогастрального зонда, не створює сприятливого середовища для його контамінації і затримки умовно-патогенних (патогенних) мікроорганізмів.

Безпечність та доцільність призначення пробіотиків за медичними показаннями новонародженим групи ризику та з перинатальною патологією доведені великою кількістю рандомізованих багаточисельних досліджень. Пробіотичні препарати, які дозволені до застосування у новонароджених та практичні рекомендації щодо їх використання представлені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

**Пробіотичні препарати, які застосовують у новонароджених**

Склад пробіотичного препарату	Форма препарату	Рекомендоване дозування
Lactobacillus reuteri Protectis	Краплі	5 крапель на добу
Lactobacillus rhamnosus GG	Пакетики	1 пакетик на добу
Lactobacillus rhamnosus GG	Капсули, пакетики, краплі	1 капсула/пакетик на добу 5 крапель на добу
Saccharomyces bc lulardi	Пакетики	1 пакетик на добу
Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium bifidum	Пакетики	1 пакетик на добу
Lactobacillus rhamnosus R-11, Lactobacillus helveticus R-5	Суспензія	1 мл суспензії на добу
Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)	Пакетики Краплі	1 пакетик на добу 6 крапель на добу
Lailahmillus rhamnosus Lcr 35, фруктоолигосахариди (ФОС)	Капсули	1 капсула на добу
Bifidobacterium breve	Краплі	3 краплі на добу

Серед рекомендованих до застосування пробіотиків є Bifidobacterium animalis subsp. Lactis, які входять до складу Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі\*\*.

Існує декілька потенційних механізмів, за допомогою яких забезпечується захисний та терапевтичний ефект Bifidobacterium animalis subsp. lactis (Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі).

Bifidobacterium animalis subsp. lactis інгібує ріст патогенних бактерій шляхом:

- зпигнення рівня рН в кишковому тракті (що є результатом здатності Bifidobacterium animalis subsp. lactis до вироблення кислот);
- вироблення метаболітів, токсичних для патогенних бактерій (вироблення H2O2);
- вироблення антибактеріальних речовин, бак-

теріонів;

- конкуренції з патогенними бактеріями за поживні речовини;
- блокування адгезивних рецепторів та, таким

чином, інгібування колонізації інших потенційно патогенних мікроорганізмів.

Лінекс® бебі також чинить стимулюючу дію на імунну систему.

Таблиця 2

### Практичні рекомендації щодо основних клінічних рішень з призначення пробіотиків

Практичні рекомендації		Ступінь доказовості
Вибір штамів	Комбінація, що містить <i>Lactobacillus</i> і щонайменше один з <i>Bifidobacterium</i> видів краще, ніж монокультура <i>Lactobacillus GG</i> (нижча ефективність) або монокультура <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	I; II; III.
Доза	$3 \times 10^{8-10}$ організмів в день, переважно у вигляді одиначної дози	I; II.
Коли розпочинати давати пробіотики?	Коли новонароджений готовий до ентерального харчування, переважно протягом перших 7 днів життя.	I; II; III.
Як довго застосовувати?	Принаймні до 35 тижнів скоригованого віку або до виписки.	II
Застосування під час гострого захворювання	Припинення застосування під час гострого захворювання, таких як сепсис, НЕК, перинатальна асфіксія.	IV

Порушення балансу мікрофлори кишечника (наприклад, внаслідок дії вірусних або плісневих кишкових інфекцій, зокрема, ротавірусних інфекцій), лікування із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії, затримка у формуванні постійної мікрофлори кишечника у немовлят можуть індукувати порушення з боку системи травлення (коліки, метеоризм, діарея та запор та atopічний дерматит).

Регулярний прийом Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі ефективно знижує частоту та важкість слабких або помірних симптомів порушень з боку системи травлення (головним чином, діареї), пов'язаних із порушенням нормальної мікрофлори кишечника та забезпечує регулярне функціонування кишечника. Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі також можна застосовувати з метою профілактики та у складі комплексної терапії atopічного дерматиту та як підтримуючий засіб для стабілізації функції імунної системи кишечника.

*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* діє місцено в шлунково-кишковому тракті. Після перорального прийому система абсорбція не спостерігається.

Резистентність *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* до кислоти шлункового соку та жовчі дає можливість забезпечити високий відсоток виживаності штаму при проходженні через шлунок та дванадцятипалу кишку. Штам може створювати щільний зв'язок зі слизом кишечника. Так само, як інші мікроорганізми, які містяться в шлунково-кишковому тракті, він поступово виводиться завдяки перистальтиці та в результаті дефекації.

Показання Лінекс Бебі® немовлятам з першого дня народження та дітям віком до 12 років:

- для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечника;
- як профілактичний та підтримуючий засіб при діареї, метеоризмі та інших порушеннях, викликаних;

- вірусними та бактеріальними інфекціями шлунково-кишкового тракту (наприклад ротавірусними інфекціями),

- лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до мальтодекстрипу.

Таким чином, позитивними якостями пробіотичних препаратів вважаються їх добра переносимість при мінімумі небажаних реакцій, що зумовлює суттєвий практичний інтерес, оскільки безпека пробіотиків дозволяє використовувати їх в неонатології, у дітей раннього віку, а також у вагітних і годуючих жінок. Препарати Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі є одними з найбільш доступних пробіотиків, що випускаються для дітей і завдяки своїй формі випуску (порошок та краплі) забезпечують легкість запропонованого дозування в залежності від віку дитини.

*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* має високу терапевтичну ефективність, сприятливі фармакокінетичні властивості, можливість використання разом з іншими ліками, високий профіль безпеки. Все вищезазначене, а також зручний режим прийому роблять Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі одними з найоптимальніших і найперспективніших препаратів, вивчення якого відкриває ще нові можливості застосування його в клінічній практиці.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

4-26-ЛИН-ОТС-0318

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я.

\* Лінекс Бебі® є лікарським засобом  
\*\* Лінекс® Дитячі краплі – є дієтичною добавкою

## Література

1. Баранов АА, Памазова-Баранова ЛС, Альбицкий ВЮ. Профилактическая педиатрия — новые вызовы. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(2):7-10.
2. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv Biomed Res.* 2014;3:3. doi: 10.4103/2277-9175.124629
3. Nestle Nutrition Institute.org [Internet]. The 3rd International Symposium «Prebiotics & Probiotics in Pediatrics», April 28–30 2016 [cited 2016 Jul 21]. Available from: [https://www.nestlenutritioninstitute.org/Events/All\\_Events/Pages/The-3rd-International-symposium-of-Prebiotics-Probiotics-in-Pediatrics-IS3P-Probiotic.aspx](https://www.nestlenutritioninstitute.org/Events/All_Events/Pages/The-3rd-International-symposium-of-Prebiotics-Probiotics-in-Pediatrics-IS3P-Probiotic.aspx).
4. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460–9. doi: 10.4065/83.4.460
5. Edwards SA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr*[Internet]. 2002;[cited 2018Feb10]88 Suppl 1:S11-8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/intestinal-flora-during-the-first-months-of-life-new-perspectives/7DEF9D4EECF881A5C492C39FB524304B>. doi: 10.1079/BJN2002625
6. Кафарская ЛИ, Ефимов БА, Постникова ЕА, Донских ЕЕ. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста. *Детские инфекции.* 2006;5(1):6-11.
7. Пикитенко ВИ, Ткаченко ЕИ, Стадников АА. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта – естественный защитный механизм. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004;1:48.
8. Урсова ПИ. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде. *Русский медицинский журнал.* 2004;12(16):957-9.
9. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *ADC Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2012[cited 2018 Jun 9];97:F456-62. Available from: <http://fn.bmj.com/content/97/6/F456.short> doi:10.1136/fetalneonatal-2011-301373.
10. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Recheigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2018 Jun 9];9:e90784. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090784> doi:10.1371/journal.pone.0090784
11. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 2009;98(2):229-38. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01060.x
12. Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;26:141-7. doi:10.1016/j.copbio.2013.12.012;
13. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(6):753-9. doi:10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8.
14. Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. *Ital J Pediatr.* 2013;39:15. doi:10.1186/1824-7288-39-15.
15. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013;40(1):93-108. doi:10.1016/j.clp.2012.12.009.
16. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-47. doi:10.1146/annurev-food-022811-101120.
17. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010;86(1):13-5. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004.
18. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559-66. doi:10.1136/gutjnl-2012-303249.
19. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr.* 1999;46:353-82.
20. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD, et al. Intestinal microbiology in early life: specific probiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013[cited 2018 Feb 3];98(2):561s-71s. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/98/2/561S/4577351>. doi:10.3945/ajcn.112.038893
21. Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 3];98(4):F286-90. Available from: <http://fn.bmj.com/content/98/4/F286.long#article-bottom> doi:10.1136/archdischild-2012-302134.
22. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe.* 2010;16(3):307-10. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.
23. Civardi E, Garofoli F, Tzialla C, Paolillo P, Bollani L, Stronati M. Microorganisms in human milk: lights and shadows. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(2):30-4. doi:10.3109/14767058.2013.829693.
24. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-47. doi:10.1146/annurev-food-022811-101120.
25. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* [Internet]. 2005 [updated 2007 Mar 1; cited 2018 Feb 10];93(1):S41-8. Available from: <https://www>.

cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/role-of-gut-associated-lymphoid-tissues-and-mucosal-defence/E61C4E67DCF148EAF5A6E1F7248868A7. doi: 10.1079/bjn20041356.

26. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine", held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):675-83.

27. Гриневич ВВ, Успенский ЮИ, Добрынин ВМ, Захарченко ММ, Богданов ИВ. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбактериоза кишечника в общестерапевтической практике. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург; 2003. 37с.

28. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489:231-41. doi:10.1038/nature11551.

29. Сидорова ИС, Воробьев ЛА, Боровкова ЕИ. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2005;2:7-9.

30. Jain N, Walker WA. Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(1):14-25. doi:10.1038/nrgastro.2014.153.

31. Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, Biavati B. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(2):563-77. doi:10.1007/s00253-013-5405-9.

32. Musilova S, Rada V, Vlkova E, Buncsova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Benef Microbes*. 2014;5:273-83. doi:10.3920/BM2013.0080.

33. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307-10. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.

34. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front Pediatr*. [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 10];3:17. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2015.00017/full>. doi: 10.3389/fped.2015.00017

#### РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА

*Т.К. Знаменская, А.В. Воробьева, М.Н. Чуйко \**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина),

Львовский национальный медицинский  
университет имени Данила Галицкого\*  
(г. Львов, Украина)

**Резюме.** Представлен обзор современной зарубежной научной литературы с обобщением данных о значении нормального состава микробиоты кишечника, особенностей формирования нормального микробиоценоза в анте, интра- и постнатальном периоде у новорожденных группы риска и с перинатальной патологией. Описаны причины нарушения нормального состава микробиоты и его влияние на состояние здоровья детей. Приводятся актуальные данные об эффективности пробиотиков в профилактике неинфекционных болезней.

**Ключевые слова:** новорожденные; микробиота; пробиотики; Липсекс беби®.

#### THE ROLE OF PROBIOTICS IN FORMATION OF MICROBIOTS IN NEWBORNS AT GROUP OF RISK

*T.K. Znamenskaya, O.V. Vorobyova, MM Chuiko \**

DU «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology, NAMS of Ukraine»  
(Kiev, Ukraine),

Lviv National Medical University  
named after Danylo Halytsky\*  
(Lviv, Ukraine)

**Summary.** The review of modern foreign scientific literature with generalization of data on the value of the normal composition of the intestinal microbiota, the features of the formation of normal microbiocenosis in the ante, intra- and postnatal period in newborns at risk and with perinatal pathology are presented. The causes of the disturbance of the normal microbiota composition and their effect on the health of children are described. Current data on the effectiveness of probiotics in the prevention of non-communicable diseases are given.

**Key words:** Newborns; Microbiota; Probiotics; Linex baby®.

**Контактна інформація:**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)

**Контактна адреса:** вул.Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ, 01011, Україна.  
**Контактний телефон:** +38(067) 4038120.  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com

**Воробйова Ольга Володимирівна** - д.мед.н., професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (м. Київ, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна.  
**Контактний телефон:** +380676243760  
**e-mail:** Vorobiova\_olga@mail.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**Чуйко Марія Миколаївна** - д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії і неонатології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Дорога Кривчицька, 68/1, м. Львів, 79014, Україна.  
**Контактний телефон:** +380971037777  
**e-mail:** drmaria@online.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>  
**Researcher ID:** Q-6735-2016

**Контактная информация:**

**Знаменская Татьяна Константиновна** - д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)

**Контактный адрес:** ул.Рибальська, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.  
**Контактный телефон:** +38 (067) 4038120.  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com

**Воробьева Ольга Владимировна** - д.м.н., профессор кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика (г.Киев, Украина.).

**Контактный адрес:** ул. Дорогожицкая, 9, Киев, 04112, Украина.  
**Контактный телефон:** +380676243760  
**e-mail:** Vorobiova\_olga@mail.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**Чуйко Мария Николаевна** - д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого (г. Львов, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Дорога Кривчицкая, 68/1, г. Львов, 79014, Украина.  
**Контактный телефон:** +380971037777  
**e-mail:** drmaria@online.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>  
**Researcher ID:** Q-6735-2016

**Contact Information:**

**Znamenska Tetiana** - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)

**Contact address:** Ribalskaya st., 11, sq. 44, Kiev, 01011, Ukraine.  
**Phone:** +38 (067) 4038120.  
**E-mail:** tkznamenska@gmail.com

**Vorobiova Olga** - MD, Professor, Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk (Kiev, Ukraine).

**Contact address:** st. Dorogozhitskaya, 9, Kyiv, 04112, Ukraine.  
**Contact phone:** +380676243760  
**e-mail:** Vorobiova\_olga@mail.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**Chuyko Mariya** - MD, Ph.D., Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Lviv National Medical University named after Danylo Haltsky (Lviv, Ukraine).

**Contact address:** Krivvytska str., 68/1, Lviv, 79014, Ukraine.  
**Contact phone:** +380971037777  
**e-mail:** drmaria@online.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>  
**Researcher ID:** Q-6735-2016