

УДК 616-053.3:613.221  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.12С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська,  
М.С. Яцула, М.І. ГородиловськаНОВІТНІ КОНЦЕПЦІЇ ДИТЯЧОГО  
ХАРЧУВАННЯ: ПОСТБІОТИКИ  
Й ДОВГОЛАНЦЮГОВІ ПОЛІНЕНАСИЧЕНІ  
ЖИРНІ КИСЛОТИЛьвівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького  
(м. Львів, Україна)

**Резюме.** Харчування у ранньому дитинстві суттєво впливає на ріст і розвиток в цілому, а також на здоров'я, в т.ч. у старшому віці. Постбіотики – це сполуки, що продукуються мікроорганізмами й виділяються з харчових або мікробних компонентів, включаючи нежиттєздатні клітини, які при введенні у достатній кількості в організм зміцнюють здоров'я хазяїна. До постбіотиків належать з'єднання, отримані в результаті бактеріального метаболізму, такі як екзополісахариди, вітаміни, молочна кислота, бактеріоцини, ферменти, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти й коротколанцюгові жирні кислоти; складні молекули, що виділяються з харчових сполук (ферментативно утворюються під час бродіння їжі), такі як пептиди й галактоолігосахариди, наприклад, 3- і 6-галактозиллактоза; компоненти, що виділяються з лізованих клітин, включаючи ДНК, РНК, клітинні стінки та, можливо, інші цитоплазматичні компоненти й білки поверхневого шару. Нещодавно розроблено нову технологію ферментації, що використовується при виготовленні дитячих сумішей. У ній задіяно два типи мікроорганізмів, які продукують молочну кислоту (*Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065), що забезпечує отримання природних постбіотиків. Поліненасичені жирні кислоти з довгим ланцюгом відіграють важливу роль у регуляції імунної системи, утворенні тромбів, нейро-медіаторів, метаболізм холестерину, а також у структурі мембранних фосфоліпідів у мозку й сітківці ока. З лютого 2020 року в Європейському Союзі діють нові стандарти щодо дитячих сумішей. Вони передбачають обов'язкове додавання докозагексаєнової кислоти у концентраціях, що в два-три рази перевищують звичайні концентрації у грудному молоці. Першими і на даний час єдиними на ринку України ферментованими сумішами, що містять пребіотики коротколанцюгові галакто- і довголанцюгові фруктоолігосахариди (9:1, 0,8 г/100 мл), постбіотик 3-галактозиллактозу й належну кількість омега-3 жирних кислот, є нові рецептури сумішей *Nutrilon Premium+* для вигодовування дітей раннього віку.

**Ключові слова:** мікробіота; постбіотики; діти раннього віку; дитяча ферментована суміш; омега-3.

Харчування у ранньому дитинстві суттєво впливає на ріст і розвиток в цілому, а також на здоров'я, в т.ч. у старшому віці [1, 2]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує виключно грудне вигодовування (ГВ) протягом перших шести місяців життя з подальшим його продовженням і введенням прикорму на термін до двох років або більше [3]. ГВ допомагає запобігти розвитку як інфекційних, так і неінфекційних захворювань у дитинстві й у більш пізні роки [1,2].

Здоровий розвиток кишечника має найважливіше значення у ранньому дитинстві. Це сприяє зростанню й розвитку організму шляхом забезпечення травлення й засвоєння поживних речовин і рідини. Кишечник також є ключовим фактором у розвитку імунітету – завдяки кишковому бар'єру дитина має захист від інфекційних збудників, крім того кишечник взаємодіє з імунною системою, викликаючи слизову й системну толерантність до продуктів харчування, що запобігає розвитку алергії. Крім того, кишечник подає сигнали мозку для підтримання здорового стану організму [1, 4].

Одним з основних факторів, що забезпечує належну роботу й розвиток кишечника, є збалансована мікробіота [5]. Деякі пренатальні й перинатальні фактори (спосіб розродження, використання антибіотиків, дієта), фактори навколишнього середовища, включаючи географічний регіон, можуть впливати на мікробну колонізацію немовляти і, у свою чергу, на дозрівання імунної системи [1,6]. Отже загальноновизнано, що мікро-

біота кишечника здорового доношеного, народженого через природні пологові шляхи, немовляти і його ГВ є золотим стандартом для сприятливого мікробного складу в ранньому віці [1, 7]. Оскільки грудне молоко сприяє розвитку збалансованої мікробіоти кишечника, серед багатьох інших переваг для здоров'я, – є дуже важливим, щоб дитячі суміші (у випадку неможливості ГВ) були якомога ближчими за складом до грудного молока, забезпечуючи дитину біоактивними речовинами, які сприятимуть здоров'ю кишечника й імунітету [1,8].

Два олігосахариди грудного молока (ОГМ) – 2-фукозиллактоза (2-FL) і лакто-N-неотетраоза (LNnT) є прикладами тих необов'язкових інгредієнтів, які додаються до дитячих сумішей [9-12]. Однак поки що мало уваги приділяється 3-галактозиллактозі (3-GL), яка є ОГМ й також може природно міститися у сумішах для ентерального вигодовування немовлят, отриманих при ферментації молока [13,14].

«Біотики»: схожість дитячих сумішей і грудного молока.

Проводиться все більше досліджень щодо харчових постнатальних втручань з використанням пребіотиків, пребіотиків, синбіотиків і постбіотиків для сприяння формуванню корисної мікробіотії позитивного впливу на здоров'я новонароджених (рис. 1). У той час як дитячі суміші можуть забезпечувати лише статичний набір цих речовин, у грудному молоці їхня кількість і склад

є дуже динамічними й індивідуальними [15-17]. Це може бути проілюстровано різноманітністю олігосахаридних структур у грудному молоці, яке змінюється залежно від генетичних факторів, географічних регіонів та, ймовірно, прийому пробіотиків вагітною жінкою на пізніх термінах вагітності [15, 18, 19]. Наприклад, у жінок з активним

геном фукозилтрансферази-2 (FUT2 секретири) 2-FL на сьогоднішній день є найпоширенішим ОГМ, із середньою концентрацією 2,7 г / л, що становить майже 24% від усіх ОГМ [20]. Однак у молоці жінок, які не мають активного гену FUT2 (несекретири), а кількість таких випадків становить 21%, 2-FL не виявляється [17, 20, 21].

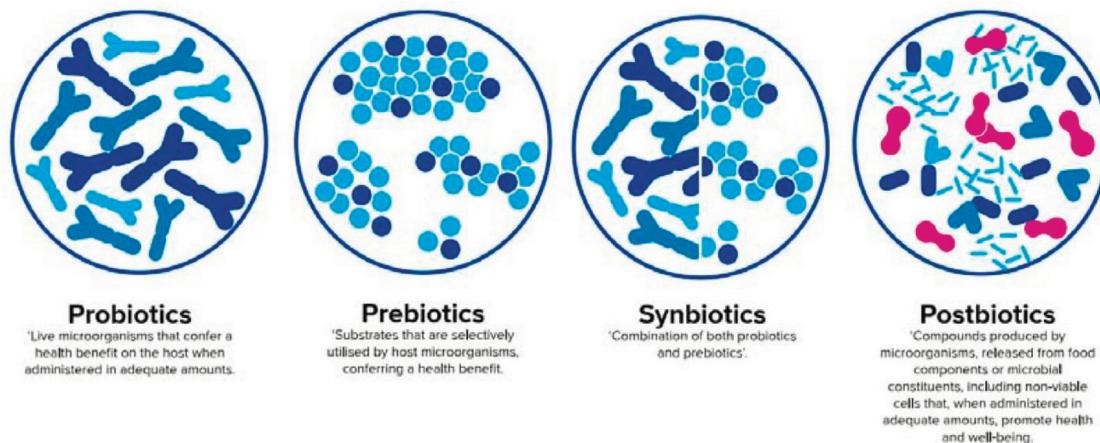


Рис. 1. Визначення пробіотиків [22], пребіотиків [23], синбіотиків [24] і постбіотиків [25] (адаптоване Salminen і співавт. [26])

Відповідно до останнього визначення, пробіотики – це живі мікроорганізми, які надають користь організму хазяїна при введенні у достатній кількості [22], тоді як пребіотики визначаються як субстрати, які вибірково використовуються мікроорганізмами хазяїна, приносячи користь для здоров'я [23]. Офіційне визначення синбіотиків, які є комбінацією як про-, так і пребіотиків [24], буде незабаром опубліковано Міжнародною науковою асоціацією пробіотиків і пребіотиків (ISAPP). На відміну від пре- і пробіотиків, загальноприйняте визначення постбіотиків все ще очікується, – у даний час ISAPP формулює консенсусне визначення щодо постбіотиків [27]. Нещодавно було сформульовано тимчасове визначення, яке передбачає, що постбіотики – це сполуки, що продукуються мікроорганізмами й виділяються з харчових або мікробних компонентів, включаючи нежиттєздатні клітини, які при введенні у достатній кількості в організм зміцнюють здоров'я хазяїна [25].

Узагальнені приклади постбіотиків [25]:

- сполуки, отримані в результаті бактеріального метаболізму, такі як екзополісахариди, вітаміни, молочна кислота, бактеріоцини, ферменти, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти й коротколанцюгові жирні кислоти;

- складні молекули, що виділяються з харчових сполук (ферментативно утворюються під час бродіння їжі), такі як пептиди і галактоолігосахариди, наприклад, 3-GL і 6-GL;

- компоненти, що виділяються з лізованих клітин, включаючи ДНК, РНК, клітинні стінки та, можливо, інші цитоплазматичні компоненти й білки поверхневого шару.

На відміну від пробіотиків, життєздатність яких є основною вимогою щодо користі для здоров'я, до постбіотиків, як продуктів ферментації, подібних вимог немає. Це є підставою для потенційної можливості використання постбіотиків у будь-яких формах продуктів дитячого харчуван-

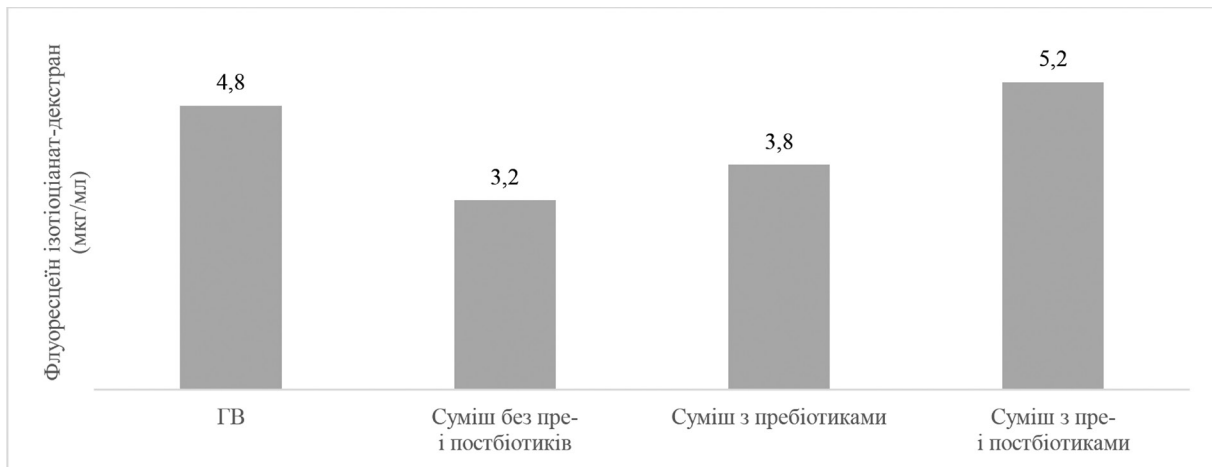
ня, зокрема тих, що не можуть містити життєздатних бактерій (наприклад, рідкі суміші для немовлят) [28]. Наразі більшість відомих постбіотиків походять зі штамів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, які також, як правило, є пробіотиками, що використовуються найбільш часто [25].

Нещодавно розроблена нова технологія ферментації, що використовується при виготовленні дитячих сумішей. У ній задіяні два типи мікроорганізмів, які продукують молочну кислоту (*Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065), що забезпечує отримання природних постбіотиків [13, 29, 30].

Переваги наявності постбіотиків у дитячих сумішах.

На моделі з мишами, яким давали дитячу суміш для немовлят, що містить постбіотики, отримані в результаті спеціального процесу ферментації, у поєднанні з коротколанцюговими галакто- (scGOS) і довголанцюговими фруктоолігосахаридами (lcFOS) у співвідношенні 9:1, стимулювали морфологічне (наприклад, довжину ворсинок крипти в клубовій кишці) й функціональне (наприклад, активність клубової сахарази, проникність кишечника) дозрівання кишечника. Це імітувало ситуацію з мишами, які годувалися матір'ю, на відміну від тих, які споживали дитячу суміш без пре- та/або постбіотиків [31]. Проникність кишечника, що вимірювалася за допомогою флуоресцеїну ізотіоціанат-декстрану, була схожою у мишей, які отримували пре- і постбіотики, й у мишей, яких годували їхні матері, тоді як у мишей, які отримували контрольну суміш для немовлят без пре- або постбіотиків, вона була значно нижчою (рис. 2). Раннє зниження проникності, яке спостерігалось у контрольній групі, може мати тривалий згубний вплив на здоров'я, змінюючи дозрівання імунної системи [32].

Перше клінічне дослідження з ферментованою сумішшю для немовлят, яке виявило позитивний ефект на функцію кишечника, було опублікова-



**Рис. 2. Проникність кишечника, виміряна за допомогою флуоресцеїну ізотіоціанат-декстрану у мишей, яких годували різними сумішами**

но ще в 1989 році [33]. Останнім часом доведено, що постбіотики, отримані в результаті ферментації, позитивно впливають не тільки на мікробіоту кишечника, а також на метаболічні процеси й імунні реакції [5, 34, 35]. Зокрема, суміш для немовлят, ферментована *Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065, з пребіотиками scGOS / lcFOS (9:1) і без них, продемонструвала свою здатність впливати на імунну систему й кишечник у здорових немовлят у ряді досліджень.

Martine Morisset і співавт. [36] визначали вплив негідролізованої дитячої суміші, ферментованої штамами *Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065 (НКВВСТ), на частоту алергоподібних явищ протягом перших 2 років життя у дітей з високим ризиком розвитку atopії. Основною метою цього багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого контрольованого дослідження було визначити вплив суміші НКВВСТ на частоту виникнення проявів алергії до білка коров'ячого молока (БКМ) і сенсibilізації до нього у дітей з високим ризиком atopії. Вторинними цілями було визначити вплив суміші НКВВСТ на частоту сенсibilізації та / або алергії на інші алергени, крім БКМ, і частоту виникнення алергічних симптомів протягом періоду дослідження. Для немовлят, які брали участь у дослідженні, використовувалися НКВВСТ або стандартна дитяча суміш з моменту народження до 1 року. Контроль проводився на 4, 12 і 24 місяці життя. Систематично проводили шкірні прик-тести до шести харчових продуктів і шести аероалергенів. Діти, які мали позитивну провокаційну пробу з БКМ, розцінювалися як діти з алергією до БКМ. Діти вважалися чутливими до харчового алергену у разі позитивних шкірних проб або позитивних специфічних IgE незалежно від алергічних симптомів.

Дослідження включало 129 дітей, з них 63 дитини отримували стандартну суміш, 66 – ферментовану. Через 4 місяці спостерігалася тенденція до зниження частки позитивних прик-тестів до БКМ у групі НКВВСТ порівняно з групою контролю (1,6% проти 7,9%;  $p = 0,06$ ). Достовірної відмінності між групами щодо сенсibilізації до БКМ, інших продуктів харчування й аероалергенів виявлено не було. Оральна провокаційна проба не проводилася до 6-місячного віку, тому діагноз алергії до БКМ не був діагностований у віці 4 місяців.

Через 12 місяців відмінностей у частоті роз-

витку алергії до БКМ у групах не спостерігалось, проте частка позитивних прик-тестів до БКМ значно зменшилась у групі НКВВСТ порівняно з групою контролю (1,7% проти 12,5%;  $p = 0,03$ ). При визначенні специфічних IgE для харчових продуктів (не БКМ) у дітей з групи НКВВСТ була більша частка з його негативним значенням порівняно з групою контролю (90,9% проти 33,3%;  $p = 0,01$ ).

Вживання НКВВСТ не змінило частки дітей з алергією до коров'ячого молока через 24 місяці, але зменшило частку дітей з позитивним шкірним прик-тестом до нього (1,7% проти 12,5%,  $p = 0,03$ ), що свідчить про те, що оральна толерантність до коров'ячого молока у немовлят з високим ризиком розвитку atopії може бути підвищена за допомогою негідролізованих ферментованих дитячих сумішей.

Alfonso Rodriguez-Herrera і співавт. [37] вивчали вплив ферментованої суміші із scGOS / lcFOS при синдромі малюкових колек. У дослідження було включено 200 дітей, які мали від народження  $\leq 28$  днів життя. Порівнювали 30% ферментовану суміш з пребіотиками scGOS / lcFOS (0,8 г / 100 мл, 9:1) і стандартну суміш без scGOS / lcFOS. Також була включена референтна група на грудному вигодовуванні ( $n = 100$ ). Спостереження проводилось протягом 17 тижнів. Дані щодо тривалості й частоти плачу збирали щодня за допомогою модифікованого щоденника дня немовлят протягом усього періоду спостереження. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що достовірно рідше спостерігалися кольки (діагностовані згідно офіційних критеріїв) у групі дітей, які отримували 30% ферментовану суміш з scGOS / lcFOS порівняно із групою, яка отримувала стандартну суміш без scGOS / lcFOS (відповідно 1,1% і 8,7%,  $p = 0,020$ ) та практично так само, як у дітей на ГВ (1%).

У іншому дослідженні Alfonso Rodriguez-Herrera і співавт. [38] вивчали вплив ферментованої суміші на консистенцію випорожнень у дітей. У дослідженні взяли участь 200 немовлят, які були розподілені на 2 групи. Порівнювали 30% ферментовану суміш з пребіотиками scGOS / lcFOS і стандартну суміш без scGOS / lcFOS. Ферментована суміш була отримана в результаті процесу фермен-

тації двома штамами бактерій – Bifidobacterium breve C50 і Streptococcus thermophilus 065, в результаті чого утворюються біоактивні сполуки. Однією з них є 3-GL – олігосахарид, вміст якого у грудному молоці сягає ~ 25 мг / 100 мл. Контрольна суміш не містила пребіотиків і не піддавалася процесу ферментації. Референтну групу складало 100 немовлят на ГВ. Встановлено, що консистенція стулу у немовлят, які споживали ферментовану суміш, була ближчою до такої, як у дітей на ГВ. Немовлята, які отримували стандартну суміш, мали достовірно більш тверді випорожнення ( $p < 0,05$ ).

Загальна частота випадків гастроінтестинальних симптомів (принаймні один раз за період дослідження) не була статистично значущою й становила 85,7% в експериментальній групі, 86,0% у контрольній групі та 84,4% у немовлят на ГВ.

При динамічному спостереженні результати фізичного розвитку немовлят в обох групах на сумішах були близькі до результатів немовлят на ГВ референтної групи. Більше того, середні z-оцінки всіх груп були в межах  $\pm 0,5$  SD від стандартів ВООЗ щодо маси, росту й окружності голови, що вказує на відповідний розвиток малюків.

Yvan Vandendplas і співавт. [39] вивчали вплив ферментованої суміші на гастроінтестинальні симптоми у немовлят. У дослідження було включено 432 здорових, доношених немовлят віком від 0 до 28 днів, батьки яких вирішили не починати або припинити ГВ. Досліджували декілька дитячих сумішей: ферментовану на 50% з scGOS / IcFOS, ферментовану на 15% з scGOS / IcFOS, ферментовану на 50% без scGOS / IcFOS і неферментовану суміш з scGOS / IcFOS. Батьки вели стандартизовані семиденні щоденники щодо симптоматики – неспокій (плач), сон і стул. Дослідження тривало 17 тижнів. Єдиним гастроінтестинальним симптомом, для якого було виявлено достовірну різницю між групами, був метеоризм. У віці восьми тижнів щодо метеоризму критерій Вілкоксона показав, що група, яка отримувала ферментовану на 50% суміш з scGOS / IcFOS (медіана 1,2), демонструє вищий середній бал, ніж група, яка отримувала ферментовану на 15% суміш з scGOS / IcFOS (медіана 1,0,  $p = 0,017$ ), і група, що отримувала неферментовану суміш з scGOS / IcFOS (медіана 1,0,  $p = 0,01$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей для будь-якого іншого симптому з оцінкою симптомів вище одиниці.

Встановлено, що через 4 тижні малюкові кольки відзначалися достовірно рідше (8%) у дітей, які отримували ферментовану на 50% суміш з scGOS

/ IcFOS, порівняно з дітьми, які отримували неферментовану суміш з scGOS / IcFOS (20%,  $p = 0,034$ ) або ферментовану на 50% суміш без scGOS / IcFOS (20%,  $p = 0,036$ ). Також встановлено, що у дітей, які отримували ферментовану на 50% суміш з scGOS / IcFOS, були достовірно нижчими частота й тривалість щоденного плачу, а їхні випорожнення наближалися до таких, як у дітей на ГВ.

Підводячи підсумки результатів клінічних досліджень, можна зробити висновок, що ферментована суміш з додаванням scGOS / IcFOS достовірно краще наближує функціональні показники немовлят до таких, як у дітей на ГВ. Ферментована суміш з додаванням пребіотиків є оптимальним на даний час варіантом харчування для дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні. Правильне харчування є фундаментальним у будь-якому віці як для фізичного, так і для психічного здоров'я, але особливо важливим воно є для немовлят і дітей раннього віку, оскільки перші кілька років життя є критичною стадією розвитку [40].

Нові стандарти щодо довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у дитячих сумішах

Життєвоважливими компонентами раціону дітей раннього віку є омега жирні кислоти. Поліненасичені жирні кислоти з довгим ланцюгом відіграють важливу роль у регуляції імунної системи, утворення тромбів, нейромедіаторів, метаболізм холестерину, а також у формуванні структур мембранних фосфоліпідів у мозку й сітківці ока [41]. Особлива увага приділяється арахідоновій кислоті (AA) і докозагексаєновій кислоті (DHA), що обумовлено їх ключовим значенням щодо підтримання здоров'я, розвитку мозку й зору протягом внутрішньоутробного й раннього постнатального життя [42]. Грудне молоко, як правило, є єдиним зовнішнім джерелом AA і DHA для немовлят протягом перших місяців життя [43, 44]. Коли грудне вигодовування є неможливим, немовлятам потрібні заміники грудного молока [45], які зазвичай доповнюються поживними речовинами, щоб відповідати складу грудного молока [46]. Однак досі існують суперечки й різні думки щодо добавок DHA і AA у дитячих сумішах. EFSA [47] визначили DHA як обов'язковий компонент для дитячих сумішей. Відмічено, що у випадку отримання немовлятами як AA, так і DHA, відмічаються кращі результати розвитку когнітивних функцій у порівнянні з тими дітьми, що отримують лише DHA [48]. Інші дослідники виявили, що DHA сама по собі взагалі не впливає на когнітивний розвиток [49].

Таблиця 1

Рекомендований вміст DHA у дитячих сумішах [51, 52]

DHA	
Minimum	Maximum
4,8 мг /100 кДж	12 мг /100 кДж
20 мг /100 ккал	50 мг /100 ккал

З лютого 2020 року в Європейському Союзі діють нові стандарти щодо дитячих сумішей. Вони передбачають обов'язкове додавання DHA у концентраціях, що у два-три рази перевищують зви-

чайні концентрації в грудному молоці (табл. 1) [50].

Чим важливі омега-3 жирні кислоти? DHA здатна продукувати інші похідні, які мають на-

зву «резольвіни» – вони беруть активну участь у розрішенні запалення. Це пояснює, чому омега-3 можуть допомогти зменшити ризик алергічних і інших запальних розладів [53]. Інші речовини, які мають назву «докозаноїди», синтезуються також з ДНА. До них належать «нейропротектини», які допомагають захистити мозок і нервові клітини від пошкодження [54]. ДНА використовується для продукції різних «ендоканабіноїдів» – потужних місцевих сигнальних молекул, які впливають на апетит, регулювання температури, настрою, пізнання й поведінку, а також на сприйняття і чутливість до болю. Ендоканабіноїд, синтезований з ДНА, називають «синаптамідом», оскільки ця речовина сприяє утворенню синапсів, тобто зв'язків між клітинами мозку [53].

ДНА допомагає формувати мікроархітектуру мозку під час внутрішньоутробного розвитку [54], а також посилює ріст клітин мозку й зв'язок між ними [55]. ДНА особливо концентрується у синапсах (де нервові клітини з'єднуються між собою) та у фоторецепторах, де вона становить 30-50% сітківки ока [56]. Унікальні властивості омега-3 мають вирішальне значення для швидкої

електрохімічної сигналізації, необхідної для підтримки зору й багатьох аспектів пізнання, допомагаючи пояснити, чому ДНА становить понад 95% омега-3, що міститься у мозковій і нервовій тканинах [57].

Враховуючи усі позитивні ефекти омега-3, вона повинна міститися і в дитячих сумішах, оскільки суміш – це єдине джерело усіх нутрієнтів для дитини раннього віку на штучному вигодовуванні.

Першими і на даний час єдиними на ринку України ферментованими сумішами, що містять пребіотики scGOS / lcFOS (9:1, 0,8 г / 100 мл), постбіотик 3-GL і належну кількість омега-3 жирних кислот (ДНА 16,5-17,0 мг/100 мл суміші, що відповідає 25,0-25,8 мг/100 ккал), є нові рецептури сумішей Nutrilon Premium<sup>+</sup> для вигодовування здорових дітей раннього віку. Вони забезпечують повноцінний ріст і містять усі необхідні нутрієнти для повноцінного розвитку імунної системи, нервової системи, головного мозку, сітківки ока й покращення емоційного стану.

**Матеріал статті підготовлено за підтримки компанії Nutricia.**

### Література

1. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2020 Aug 12];12(7):1952. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1952> doi: 10.3390/nu12071952.
2. Thurow R. The First 1,000 Days: A Crucial Time for Mothers and Children-And the World. *Breastfeed Med.* 2016;11:416-8. doi: 10.1089/bfm.2016.0114.
3. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Krusevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
4. Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011 Mar 14;9:24. doi: 10.1186/1741-7015-9-24.
5. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367-82. doi: 10.3920/BM2010.0027.
6. Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci (Basel).* 2018;6(3):56. doi: 10.3390/medsci6030056.
7. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, Vento M, Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes.* 2012;3(4):352-65. doi: 10.4161/gmic.21215.
8. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, Knol J, Blaut M, Khlebnikov A, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103(10):1539-44. doi: 10.1017/S0007114509993400.
9. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2016;146(12):2559-66. doi: 10.3945/jn.116.236919.
10. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(6):649-58. doi: 10.1097/MPG.0000000000000889.
11. Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients.* 2018;10(10):1346. doi: 10.3390/nu10101346.
12. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, Wernimont S, Egli D, Gosoni L, Steenhout P. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):624-31. doi: 10.1097/MPG.0000000000001520.
13. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, Muñoz A, Agosti M, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2019[ cited 2020 Jul 5];11(7):1530. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1530> doi: 10.3390/nu11071530.
14. Perrin V, Fenet B, Praly JP, Lecroix F, Ta CD. Identification and synthesis of a trisaccharide produced from lactose by transgalactosylation. *Carbohydr Res.* 2000;325(3):202-10. doi: 10.1016/S0008-6215(99)00309-2.
15. Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Br J Nutr.* 2010;104(9):1261-71. doi: 10.1017/S0007114510002072.
16. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe.* 2019;25(2):324-35. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.011.
17. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 20];12(1):266. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/266> doi: 10.3390/nu12010266.
18. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(430):89-94. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01307.x.
19. Seppo AE, Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E, Yonemitsu C, Bode L, et al. Association of Maternal Probiotic

- Supplementation With Human Milk Oligosaccharide Composition. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):286-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4835.
20. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017;75(11):920-33. doi: 10.1093/nutrit/nux044.
21. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14(7):795-9. doi: 10.1023/a:1018529703106.
22. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
23. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
24. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66. doi: 10.1007/10\_2008\_097.
25. Collado MC, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Benef Microbes.* 2019;10(7):711-9. doi: 10.3920/BM2019.0015.
26. Salminen S, Szajewska H, Knol J, editors. *The Biotics Family in Early Life* [Internet]. John Wiley and Sons Ltd: Chichester; 2019 [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.essentialknowledgebriefings.com/downloads/the-biotics-family-in-early-life/>
27. Sanders ME. Defining Emerging 'Biotics' [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://isappscience.org/defining-emerging-biotics/>
28. Aguilar-Toala JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, Gonzalez-Cordova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol.* 2018;75:105-14. doi:10.1016/j.tifs.2018.03.009.
29. Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, Simeoni U, Beley G, Savagner C, et al. Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 18];63(4):e43-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051523/> doi: 10.1097/MPG.0000000000001360.
30. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-8. doi: 10.1111/apa.13844.
31. Mischke M, Vincent A, Duchene B. Combination of Specific Preand Postbiotics in Infant Formula Induces Gut Barrier Maturation Closer to Mother's Milk and Supports Gut Functionality in Mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:N-O-011.
32. Sureda EA, Gidlund C, Weström B, Prykhodko O. Induction of precocious intestinal maturation in T-cell deficient athymic neonatal rats. *World J Gastroenterol.* 2017;23(42):7531-40. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7531.
33. Brunser O, Araya M, Espinoza J, Guesry PR, Secretin MC, Pacheco I. Effect of an acidified milk on diarrhoea and the carrier state in infants of low socio-economic stratum. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78(2):259-64. doi: 10.1111/j.1651-2227.1989.tb11066.x.
34. 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.
35. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013 Mar 1;4(1):101-7. doi: 10.3920/BM2012.0046.
36. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):175-83. doi: 10.1038/ejcn.2010.250.
37. Rodriguez-Herrera A, Ludwig T, Bouritius H, Mulder KA, Porcel R, Munoz A, et al. A Partly Fermented Infant Formula Combined with Scgos/Lcfos Resulted in a Lower Incidence of Investigator-Reported Infantile Colic in Healthy Term-Born Infants. In: 9th Excellence in Pediatrics (EIP) Conference [Internet]. 2017 Dec 7-9; Vienna. *Cogent Medicine.* 2017 [cited 2020 May 4];4(1):1408251. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2331205X.2017.1408251> doi: 10.1080/2331205X.2017.1408251.
38. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, Muñoz A, Agosti M, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2019;11(7):1530. doi: 10.3390/nu11071530.
39. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-8. doi: 10.1111/apa.13844.
40. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):614S-20S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.614S.
41. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr.* 2014;2(5):443-63. doi: 10.1002/fsn3.121.
42. Richard C, Lewis ED, Field CJ. Evidence for the essentiality of arachidonic and docosahexaenoic acid in the postnatal maternal and infant diet for the development of the infant's immune system early in life. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(5):461-75. doi: 10.1139/apnm-2015-0660.
43. Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(2):28-40. doi: 10.1159/000452819.
44. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(2):250-6. doi: 10.1038/ejcn.2015.162.
45. How to Prepare Powdered Infant Formula in Care Settings Formula Is Not Sterile [Internet]. 2007[cited 2020 Aug 1]. Available from: <https://docplayer.net/20847224-How-to-prepare-powdered-infant-formula-in-care-settings.html>
46. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1457-64. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1457.
47. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014;12(7). Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2014.3760> doi: 10.2903/j.efsa.2014.3760.

48. Liao K, McCandliss BD, Carlson SE, Colombo J, Shaddy DJ, Kerling EH, et al. Event-related potential differences in children supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids during infancy. *Dev Sci.* 2017;20(5):10.1111/desc.12455. doi: 10.1111/desc.12455.

49. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(3):174-81. doi: 10.1017/s001216220000311.

50. Should infant and follow-on formula continue to contain arachidonic acid in the future? EFONI [Internet]. 2019 [cited 2020 May 27]. Available from: <https://www.efcni.org/news/should-infant-and-follow-on-formula-continue-to-contain-arachidonic-acid-in-the-future/>

51. Regulations commission delegated regulation (EU) 2016/127. Supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union [Internet]. 2015 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0127&from=EN>

52. Brown N. NEW Delegated Regulation for Infant and Follow-on Formula. What you need to know. BSNA [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 10];19(1):61-2. Available from: [https://bsna.co.uk/uploads/banners/Regulatory-changes\\_FOF.pdf](https://bsna.co.uk/uploads/banners/Regulatory-changes_FOF.pdf)

53. The importance of long chain polyunsaturates for infant health and development [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://eln.nutricia.co.uk/infants-feeding/the-important-of-long-chain-polyunsaturates-for-infant-health-and-development/>

54. Yavin E, Himovichi E, Eilam R. Delayed cell migration in the developing rat brain following maternal omega 3 alpha linolenic acid dietary deficiency. *Neuroscience.* 2009;162(4):1011-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.012.

55. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2004;90(4):979-88. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x.

56. Litman BJ, Niu SL, Polozova A, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways: visual transduction. *J Mol Neurosci.* 2001;16(2-3):237-42. doi: 10.1385/JMN:16:2-3:237.

57. Carver JD, Benford VJ, Han B, Cantor AB. The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects. *Brain Res Bull.* 2001;56(2):79-85. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00551-2.

#### НОВЕЙШІЕ КОНЦЕПЦІЇ ДЕТСЬКОГО ПІТАННЯ: ПОСТБІОТИКИ І ДЛИННОЦЕПОВІ ПОЛІЕНАСАЩЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ

*С.Л. Няньковський, Е.С. Няньковська,  
М.С. Яцула, М.І. Городиловська*

Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького  
(г. Львів, Україна)

#### THE NEWEST INFANT NUTRITION CONCEPTS: POSTBIOTICS AND LONG-CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS

*S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska,  
M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska*

Danylo Halytskyi Lviv  
National Medical University  
(Lviv, Ukraine)

**Резюме.** Питання в ранньому дитинстві суттєво впливає на ріст і розвиток в цілому, а також на здоров'я, в т.ч. в старшому віці. Постбіотики – це сполуки, продуцуються мікроорганізмами і виділяються із їжі або мікробних компонентів, включаючи нежиттєздатні клітини, які, при введенні в достатній кількості в організм, зміцнюють здоров'я господаря. До постбіотиків відносять сполуки, отримані в результаті бактеріального метаболізму, такі як екзополісахариди, вітаміни, молочна кислота, бактеріоцини, ферменти, поверховно-активні речовини, антиоксиданти і короткоцепочкові жирні кислоти; складні молекули, виділяються із їжі (ферментативно утворюються в час бродіння їжі), такі як пептиди і галактоолігосахариди, наприклад, 3- і 6-галактозил-лактоза; компоненти, виділяються із лізисованих кліток, включаючи ДНК, РНК, клітковні стінки і, можливо, інші цитоплазматичні компоненти і білки поверховного шару. Недавно розроблена нова технологія ферментації, що використовується при виготовленні дитячих сумішей. В ній задіяні два типи мікроорганізмів, що продуцують молочну кислоту (*Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065), що забезпечує отримання природних постбіотиків. Поліненасичені жирні кислоти з довгою ланкою грають важливу роль в регуляції імунної системи, утворенні тромбів, нейромедіаторів, метаболізму холестерину, а також в структурі мембранних фосфоліпідів в мозку і сітчатці ока. З лютого 2020 року в Європейському Союзі діють нові стандарти

**Summary.** Early life nutrition significantly impacts on growth and development as well as on health including elder ages. Postbiotics are compounds produced by microorganisms and released from food components or microbial constituents, including non-viable cells that, when administered in adequate amounts, promote health and well-being. Postbiotics: compounds deriving from bacterial metabolism, such as exopolysaccharides, vitamins, lactic acid, bacteriocins, enzymes, surfactants, antioxidants, and SCFAs; complex molecules released from food compounds (enzymatically produced during food fermentation), such as peptides and GOS, e.g., 3'GL and 6'GL; components released from lysed cells including DNA, RNA, cell walls and, perhaps, other cytoplasmic components, and surface layer proteins. Recently, a new fermentation technology has been developed for infant nutrition manufacturing. It uses two types of food-grade lactic acid producing microorganisms (*Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* 065) that naturally delivering postbiotics. LCPUFAs have an important role in the immune system regulation, blood clots, neurotransmitters, cholesterol metabolism, and in the structure of membrane phospholipids in the brain and the retina. From February 2020, the new infant formulas standards have been in force in the European Union. They require the mandatory addition of docosahexaenoic acid at concentrations in two to three times higher than normal concentrations in human milk. New recipes of Nutrilon Premium<sup>+</sup> infant milk formulas are the first and only fermented formulas that contains scGOS / lcFOS prebiotics (9:1, 0.8g / 100 ml), 3'GL postbiotic and the appropriate amount of omega-3

детских смесей. Они предусматривают обязательное добавление докозагексаеновой кислоты в концентрациях, в два-три раза превышающих обычные концентрации в грудном молоке. Первыми и в настоящее время единственными на рынке Украины ферментированными смесями, содержащими пребиотики короткоцепочечные галакто- и длинноцепочечные фруктоолигосахариды (9:1, 0,8 г / 100 мл), постбиотик 3-галактозиллактозу и надлежащее количество омега-3 жирных кислот, являются новые рецептуры смесей Nutrilon Premium<sup>†</sup> для вскармливания детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** микробиота; постбиотики; дети раннего возраста; детская ферментированная смесь; омега-3.

fatty acids in Ukraine's market at the present time.

**Key words:** Microbiota; Postbiotics; Infants; Fermented Infant Formula; Omega-3.

**Контактна інформація:**

**Няньковський Сергій Леонідович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, (м. Львів, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79059, Україна.

**Контактний телефон:** +380677734744

**e-mail:** nianksl@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-0658-9253

**ResercherID:** G-3059-2019

**ScopusAuthorID:** 55884241000

**Контактная информация:**

**Няньковский Сергей Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г. Львов, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79059, Украина

**Контактный телефон:** +380677734744

**e-mail:** nianksl@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-0658-9253

**Resercher ID:** G-3059-2019

**ScopusAuthorID:** 55884241000

**Contact Information:**

**Serhiy Nyankovskyy** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

**Contact address:** 69 Pekarska str., Lviv, 79059, Ukraine

**Contact phone:** +380677734744

**e-mail:** nianksl@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-0658-9253

**Resercher ID:** G-3059-2019

**ScopusAuthorID:** 55884241000

© С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська, М.С. Яцула,  
М.І. Городиловська, 2020

© S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula,  
M.I. Horodylovska, 2020

Надійшло до редакції 12.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р.