

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

УДК: 616-053.3:579.61+615.33

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.23

ДО ПИТАННЯ ВИКОРИСТАННЯ  
ПРОБІОТИЧНИХ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК  
У НЕМОВЛЯТ

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»  
(м. Київ, Україна)**Резюме**

Було доведено, що рід *Bifidobacterium* переважає в мікробіоті кишечника немовлят на грудному вигодовуванні і приносить користь організму, прискорюючи дозрівання імунної відповіді, збалансовуючи імунну систему для зменшення запалення, покращуючи бар'єрну функцію кишечника і збільшуючи продукцію ацетату. Мікрофлора дітей на грудному вигодовуванні переважно складається з цих бактерій та їх наявність вважається важливою в ранньому дитинстві, оскільки вони підтримують здоровий кислотно-лужний баланс, необхідний для нормального функціонування травних ферментів, запобігають розвитку шкідливих бактерій, впливають на моторику кишечника (перистальтику) і сприяють нормальній роботі імунної системи. *Bifidobacterium* добре пристосований до кишечника немовлят і еволюціонував разом з мікробіомом кишечника, частково завдяки своїй здатності споживати складні вуглеводи, що містяться в людському молоці.

Щоб забезпечити переваги, пов'язані з *Bifidobacterium*, для всіх немовлят, за останні десятиліття було розроблено низку комерційних штамів. Оскільки нові інгредієнти стають доступними, їх безпечність та придатність необхідно оцінювати в доклінічних та клінічних дослідженнях. Розгляд повних клінічних даних щодо використання *Bifidobacterium* у дитячому харчуванні має вирішальне значення для кращого розуміння його потенційного впливу на здоров'я і розвиток немовлят. У цій статті ми починаємо підсумовувати нещодавні клінічні дослідження з використанням окремих штамів комерціалізованого *Bifidobacterium*.

**Ключові слова:** *Bifidobacterium*; пробіотики; здоров'я кишечника; мікробіом; немовлята.

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає пробіотики як «живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях приносять користь для здоров'я людини». Це визначення підкреслює важливість пробіотиків як живих клітин. Пробиотичні організми підтримують корисні бактерії, які вже живуть у травній системі. Ці мікроорганізми необхідні для засвоєння поживних речовин і підтримання балансу мікрофлори кишечника. Більша частина пробіотиків представлена саме бифідобактеріями.

Що відомо про ці мікроорганізми? Як саме вони пов'язані з мікробіотою людини від народження? На усі питання були вже отримані відповіді, підтвердженні багаточисельними науковими доклінічними та клінічними дослідженнями.

Біфідобактерії – це грампозитивні, гетероферментативні, анаеробні бактерії з характерною бифідоподібною (тобто «Y») формою [1,2]. Рід *Bifidobacterium* був вперше виділений із калу немовлят на грудному вигодовуванні у 1899 році Анрі Тіссє [3]. Біфідобактерії колонізують кишечник новонароджених протягом перших днів і тижнів після народження і є найпоширенішим родом бактерій, що становить від 40 % до 80 % загальної мікробіоти кишечника [4, 14]. Доведено вертикальну передачу біфідобактерій від матері (піхва, шлунково-кишковий тракт або грудне молоко) [5]. Вагінальні пологи забезпечують більшу кількість *Bifidobacterium* spp. у немовлят порівняно з пологам шляхом кесаревого розтину (КР) [6]; однак відмінності у мікробіомах кишечника новонароджених, народжених шляхом КР, та дітей, народжених вагінальним шляхом, не є очевидними до п'ятої доби життя [7,9]. Крім того, відмінності

у колонізації *Bifidobacterium* spp. між вагінальними пологами та кесаревим розтином зменшуються до 30-денного віку [8], підкреслюючи, що перший місяць життя є критичним періодом для встановлення колонізації. Зменшення кількості *Bifidobacterium* spp. у немовлят корелює з хронічними захворюваннями, включаючи астму та ожиріння [5], а також зі зниженою реакцією на вакцинацію [10]. Henrick та його колеги припустили, що втрата *Bifidobacterium* spp. у кишечнику немовлят у популяціях розвинених країн пов'язана з підвищеною частотою алергічних та аутоімунних захворювань [1, 14]. На чисельність *Bifidobacterium* spp. можуть додатково впливати харчування, застосування антибіотиків та статеве дозрівання [1]. Зокрема, *Bifidobacterium longum* підвид *infantis* домінує в мікробіоті кишечника немовлят на грудному вигодовуванні і приносить користь організму, прискорюючи дозрівання імунної відповіді, балансує імунну систему для зменшення запалення, покращуючи бар'єрну функцію кишечника і збільшуючи продукцію ацетату [6, 10, 14]. Ці симбіотичні відносини є прикладом сумісної еволюції (людини і *Bifidobacterium*) для захисту доношених новонароджених і живлення здорової мікробіоти кишечника до відлучення від грудей [11].

Тобто, біфідобактерії (пробиотичні бактерії), зазвичай, присутні у шлунково-кишковому тракті. Вони входять до складу нормальної кишкової мікрофлори. Мікрофлора дітей на грудному вигодовуванні переважно складається з цих бактерій та їх наявність вважається важливою в ранньому дитинстві, оскільки вони підтримують здоровий кислотно-лужний баланс, необхідний для нормального функціонування травних ферментів,

запобігають розвитку шкідливих бактерій, впливають на моторику кишечника (перистальтику) і сприяють нормальній роботі імунної системи.

Здоровий баланс мікрофлори кишечника може порушуватись під дією ряду факторів, таких як вірусні та бактеріальні кишкові інфекції (наприклад, інфекції ротавірусу), лікування антибіотиками або неправильне харчування. Фахівцям відомо, що саме інфекції дихальних шляхів (ІДШ) та вірусні гастроентерити є найбільш поширеними захворюваннями у ранньому дитинстві [12]. У розвинених країнах немовлята протягом першого року життя переносять кілька гострих вірусних захворювань, а чверть з них страждають від рецидивуючих або затяжних інфекцій респіраторного тракту [12]. Лікування антибіотиками може призвести до розвитку стійкості до антибіотиків і порушити нормальний баланс мікробиоти організму, що сприяє колонізації патогенами [13]. З іншого боку, загальні ІДШ на початку життя впливають на формування імунітету, отже, можуть як захистити дітей та їх схильність до повторних інфекцій, так і спричиняти розвиток запальних та алергічних захворювань у подальшому житті [5,10]. Вважається, що місцева кишкова мікробиота, основне джерело мікробного впливу, відіграє важливу роль у забезпеченні стимулів для дозрівання імунної системи [11]. Це створює основу для концепції пробіотиків, яка визначається як «живі мікроорганізми, які при введенні в достатній кількості приносять користь для здоров'я господаря» [1]. Пробиотики мають кілька корисних ефектів, включаючи нормалізацію складу мікробиоти кишечника і взаємодію з вродженою та адаптивною імунною системою дитини, що може сприяти підвищенню стійкості до патогенних мікроорганізмів [10,11,12].

Найпоширеніші види пробіотиків, які належать до родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, продемонстрували клінічно значущі переваги в лікуванні та профілактиці дитячих діарейних та алергічних захворювань у групах ризику, таких як сім'ї, що мають алергічні захворювання, госпіталізовані пацієнти або діти в дитячих садках [12-14]. Останнім часом все більше уваги приділяється ефектам пробіотиків у профілактиці ІДШ, причому в 15 рандомізованих дослідженнях були отримані суперечливі результати [13, 14].

Існує багато причин, що ускладнюють використання пробіотиків у дітей. По-перше, спосіб застосування пробіотиків у загальній дитячій популяції є складним. По-друге, вибір конкретного пробіотичного штаму або пробіотичної суміші має вирішальне значення для можливого позитивного ефекту. Більше того, тривалість грудного вигодовування та використання дитячих сумішей впливають на результат.

Останні дослідження свідчать про те, що колонізація *Bifidobacterium* може мати потенційний позитивний вплив на немовлят і дітей, добре пристосована до дитячого кишечника, частково завдяки своїй здатності споживати складні вуглеводи, що містяться в людському молоці. Одним із найбільш відомих і досліджених представників пробіотиків роду *Bifidobacterium* є штаму ВВ-12®, описаний приблизно у 400 наукових публікаціях та підтверджений більш ніж у 200 публікаціях, що

описують клінічні дослідження. За результатами наукових досліджень було встановлено, що ВВ-12® позитивно впливає на здоров'я шлунково-кишкового тракту та імунітет. Штаму ВВ-12® був випробований на великій кількості людей різних вікових груп, включаючи недоношених дітей та осіб похилого віку; при цьому дослідження проводилося для різних напрямків сфери охорони здоров'я.

Лабораторні дослідження показали, що штаму ВВ-12® добре зберігається як у розчині шлункової кислоти при рН 2,5, так і в 1 % розчині свинячої жовчі. Дані характеристики дозволяють пробіотичному штаму зберігатися при проходженні через шлунково-кишковий тракт.

Штаму ВВ-12® має 100 % стабільність геному протягом десятиліть, залишається стабільним протягом трьох років у складі продуктів при температурі 30 градусів, демонструє чудову стабільність при використанні, терmostійкість при введенні та стійкість при зберіганні. Він отримав статус GRAS Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) як для немовлят, так і для інших вікових груп населення.

У 2007 році Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (EFSA) надало *Bifidobacterium animalis* статус QPS (Кваліфікована презумпція безпеки) – статус, що надається на рівні видів. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ВВ 12® включений до клінічних рекомендацій Європейської Асоціації педіатрів, гепатологів та нутриціологів, а також рекомендації Польської асоціації неонатологів. Додавання до раціону харчування біфідобактерій ВВ-12® є корисним для підтримки фізіологічного балансу мікрофлори кишечника, а також відновлення її природного балансу.

У майбутніх публікаціях ми представимо поточний стан знань і рекомендацій щодо використання у немовлят *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ВВ 12®, включаючи сучасні доклінічні та клінічні дані.

**Джерело фінансування.** Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

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

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 44 4952866 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літера Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

ВВ-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія

## Література

1. Hiraku A, Nakata S, Murata M, Xu C, Mutoh N, Arai S, et al. Early Probiotic Supplementation of Healthy Term Infants with *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 Is Safe and Leads to the Development of *Bifidobacterium*-Predominant Gut Microbiota: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2023[cited 2023 Dec 7];15(6):1402. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/6/1402> doi: 10.3390/nu15061402
2. Arboleya S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. Gut *Bifidobacteria* Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol* [Internet]. 2016[cited 2023 Dec 7];7:1204. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01204/full> doi: 10.3389/fmicb.2016.01204
3. O'Neill I, Schofield Z, Hall LJ. Exploring the role of the microbiota member *Bifidobacterium* in modulating immune-linked diseases. *Emerg Top Life Sci*. 2017;1(4):333-49. doi: 10.1042/ETLS20170058
4. Ling X, Linglong P, Weixia D, Hong W. Protective Effects of *Bifidobacterium* on Intestinal Barrier Function in LPS-Induced Enterocyte Barrier Injury of Caco-2 Monolayers and in a Rat NEC Model. *PLoS One* [Internet]. 2016[cited 2023 Dec 7];11(8): e0161635. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161635> doi: 10.1371/journal.pone.0161635
5. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1510-14.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.044
6. Imoto N, Morita H, Amanuma F, Maruyama H, Watanabe S, Hashiguchi N. Maternal antimicrobial use at delivery has a stronger impact than mode of delivery on *bifidobacterial* colonization in infants: a pilot study. *J Perinatol*. 2018;38(9):1174-81. doi: 10.1038/s41372-018-0172-1
7. Henderickx JGE, Zwiitink RD, van Lingen RA, Knol J, Belzer C. The Preterm Gut Microbiota: An Inconspicuous Challenge in Nutritional Neonatal Care. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019[cited 2023 Dec 7];9:85. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00085/full> doi: 10.3389/fcimb.2019.00085
8. Makino H, Martin R, Ishikawa E, Gawad A, Kubota H, Sakai T, et al. Multilocus sequence typing of *bifidobacterial* strains from infant's faeces and human milk: are *bifidobacteria* being sustainably shared during breastfeeding? *Benef Microbes*. 2015;6(4):563-72. doi: 10.3920/BM2014.0082
9. Duranti S, Lugli GA, Mancabelli L, Armanini F, Turrone F, James K, et al. Maternal inheritance of *bifidobacterial* communities and *bifidophages* in infants through vertical transmission. *Microbiome* [Internet]. 2017[cited 2023 Dec 7];5(1):66. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40168-017-0282-6.pdf> doi: 10.1186/s40168-017-0282-6
10. Milani C, Mancabelli L, Lugli GA, Duranti S, Turrone F, Ferrario C, et al. Exploring Vertical Transmission of *Bifidobacteria* from Mother to Child. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(20):7078-87. doi: 10.1128/AEM.02037-15
11. Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A, Muller EEL, Narayanasamy S, Laczny CC, et al. Colonization and Succession within the Human Gut Microbiome by Archaea, Bacteria, and Microeukaryotes during the First Year of Life. *Front Microbiol* [Internet]. 2017[cited 2023 Dec 7];8:738. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00738/full> doi: 10.3389/fmicb.2017.00738
12. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):229-35. doi: 10.1038/pr.2014.156
13. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*. 2011;105(3):409-16. doi: 10.1017/S0007114510003685
14. Chichlowski M, Shah N, Wampler JL, Wu SS, Vanderhoof JA. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (*B. infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2023 Dec 7];12(6):1581. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1581> doi: 10.3390/nu12061581

## ON THE QUESTION OF THE USE OF PROBIOTIC DIETARY SUPPLEMENTS IN INFANTS

T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova

«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

## Summary.

The genus *Bifidobacterium* has been shown to predominate in the gut microbiota of breastfed infants and to benefit the body by accelerating maturation of the immune response, balancing the immune system to suppress inflammation, improving intestinal barrier function, and increasing acetate production. The microflora of breastfed infants consists mainly of these bacteria, and their presence is considered important in early childhood because they maintain a healthy acid-alkaline balance necessary for the normal functioning of digestive enzymes, prevent the development of harmful bacteria, influence intestinal motility (peristalsis), and promote normal functioning of the immune system. *Bifidobacterium* is well adapted to the infant gut and has evolved with the gut microbiome, in part due to its ability to consume the complex carbohydrates found in human milk.

In order to provide the benefits associated with *Bifidobacterium* to all infants, a number of commercial strains have been developed over the past decades. As new ingredients become available, their safety and suitability must be evaluated in preclinical and clinical studies. A review of the complete clinical data on the use of *Bifidobacterium* in infant formula is essential to better understand its potential impact on infant health and development. In this article, we begin to summarize recent clinical trials using selected commercial strains of *Bifidobacterium*.

**Key words:** *Bifidobacterium*; Probiotics; Gut Health; Microbiome; Babies.

**Контактна інформація:**

**Знаменська Т. К.** – доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН України, професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», завідувач відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м.Київ, Україна).

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

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Воробйова О. В.** – д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, (м. Київ, Україна).

**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

**Contact Information:**

**Tetiana Znamenska** – Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Deputy Director for Perinatal Medicine SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», President of the All-Ukrainian Public Organization «Association of Neonatologists of Ukraine» (Kiyv, Ukraine).

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

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**O. Vorobiova** – MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 12.08.2023 р.

Підписано до друку 10.10.2023 р.

