

Роль пробиотиков в формировании микрофлоры у детей, вскармливаемых искусственными смесями

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(7):865-872. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.118604

Резюме. В статье даны современные представления о значении грудного молока в процессе первичного бактериального заселения пищеварительного тракта у детей. Отражены особенности девиации¹ становления микробиоты кишечника при вскармливании детей искусственными смесями и риск возникновения ассоциированных с микробиотой нарушений состояния здоровья у детей. Представлены доказательства профилактического действия бактерий *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12, предупреждающего возникновение острых инфекционных заболеваний респираторного и пищеварительного тракта и аллергических заболеваний.

Ключевые слова: дети; грудное вскармливание; молочные смеси; микробиота; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12

Введение

Микробиота пищеварительного тракта человека является сверхсложной биологической экосистемой, организованной различными бактериями, число которых достигает 10^{13} – 10^{14} [3, 50]. Бактериальное представительство в организме человека в 10 раз больше числа его собственных клеток, а размер общего генома микробиоты превосходит геном человека более чем в 150 раз. По предварительной оценке, общий геном микробиоты содержит около 3,3 млн микробных генов [35]. Количество колонизирующих микроорганизмов зависит от места расположения бактериальной колонии. В одном грамме содержимого ротовой полости содержится 10^{12} , желудка — 10^3 – 10^4 , тощей кишки — 10^5 – 10^6 , подвздошной кишки — 10^8 – 10^9 бактерий. Наибольшее количество бактериальных микроорганизмов находится в содержимом толстого кишечника — приблизительно 10^{11} в одном грамме кишечного сока. В одном грамме кала человека содержится примерно 10^{12} бактерий [48].

В микробиоте сосуществуют как минимум 1800 родов и примерно 15 000–36 000 видов бактерий. Подавляющее большинство микробиоты (> 99 %) представлено бактериями: *Firmicutes* (64 %) (в основном клостридии и эубактерии), *Bacteroidetes* (23 %), *Proteobacteria* (8 %), *Actinobacteria* (3 %), *Fusobacteria* (менее 2 %), *Verrucomicrobiaphyla* (менее 1 %) (рис. 1).

Около 80 % бактерий микробиоты пищеварительного тракта человека не растут на питательных средах, и поэтому они не могут быть идентифицированы обычными культуральными методами [31]. Каждый взрослый человек имеет свой собственный уникальный профиль микрофлоры кишечника, для которого характерна устойчивая стабильность доминирования определенной активной группы комменсалов. В отличие от микрофлоры кишечника взрослых людей микробиота кишечника детей первого года жизни является менее стабильной и быстро изменяемой системой. До недавнего времени было принято считать, что люди рождаются со стерильным пищеварительным трактом. Однако на сегодняшний день появи-

¹Девиация — отклонение параметров от нормы.

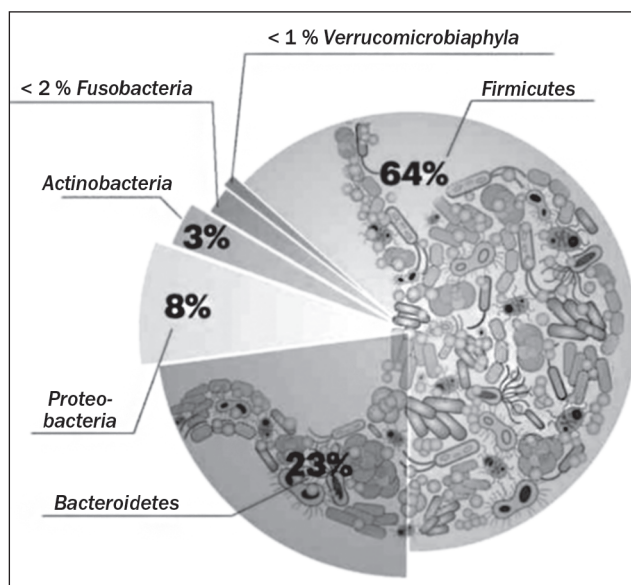


Рисунок 1. Бактеріальний склад мікробіоти

лись фактичні доказателі його мікробної колонізації в внутрішньому періоді життя з моменту початку глотання амніотичної рідини плодом [32].

Kjersti Aagaard і соавт. [4] показали, що профіль мікробіоти плаценти характеризується наявністю непатогенних комменсальних¹ бактерій *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* і *Fusobacteria* філюмів і нагадує склад мікробіоти ротової порожнини людини. Показано, що мікрофлора траварильного тракту новонароджених, знаходячись на грудному вигодовуванні, представлена переважно *Bifidobacterium* spp. [7]. Поступово на першому році життя траварильний тракт дитини досягає високої ступеня бактеріальної колонізації, яка дуже близька за складом до мікробіоти кишечника дорослих людей [5].

Припускають, що первинна бактеріальна колонізація грає основну роль в визначенні траєкторії сукцесії², метою якою є досягнення стабільної бактеріальної екосистеми [14].

Значення естественного вигодовування в процесі становлення мікробіоти кишечника у дитини

Первинний склад кишкової мікробіоти траварильного тракту залежить від мношества різних ендо- і екзогенних факторів, сре-

ди яких харчування дитини на першому році життя займає особливе місце, так як в відміння від молочних сумішей грудне молоко містить не тільки харчові речовини, імуніцити, антитіла, але й різноманітні комменсальні материнські бактерії, включаючи бифідобактерії і лактобактерії [2, 20, 53].

Грудне молоко є найважливішим джерелом комменсальних бактерій для новонародженого і грудного дитини. Показано, що грудне молоко, асептично зібране у здорових матерей, містить життєспроможні різноманітні комменсальні бактерії в концентрації 10^3 КОЕ/мл. На сьогоднішній день з людського молока було виділено більше 200 видів бактерій (табл. 1) [15, 20, 40].

Секвенування MiSeq показало, що основними бактеріальними групами в зразках молока були філюми *Proteobacteria*, *Firmicutes* і роди *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Мікробне ядро, що складається з 12 родів, становило 81 % всього бактеріального представництва в зразках молока на 1, 3 і 6-й тижні лактації. Представляє інтерес той факт, що бактеріальна структура мікробіоти грудного молока і фекалій дитини збігалася на 70–88 %, підтверджуючи гіпотезу вертикального переносу бактерій з молока в кишечник дитини.

По всій ймовірності, вертикальна передача бактерій від матері дитині через грудне молоко є найважливішим механізмом, який сприяє первинному становленню мікробіоти в розвиваючомуся кишечнику новонародженого [34].

Ted Jost і соавт. [20] вважають, що бактерії, присутні в материнському молоці, виживають в траварильному тракті і виступають як бактерії, формуючі мікробіоту кишечника у дітей. Автори підкреслюють, що дане твердження вірно для факультативних анаеробів (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Rothia*, *Escherichia* і *Enterococcus* spp.) і, що більш важливо, облигатних анаеробів, асоційованих зі слизовим кишечником (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Blautia*, *Clostridium*, *Collinsella* і *Veillonella* spp.).

Грудне вигодовування асоціюється з більш низькою частотою виникнення некротизуючого ентероколіту і гострих діарей в неонатальний і ранній період дитинства і з більш низьким

¹Комменсализм (от лат. *com* — с, вместе и *mensa* — стол, трапеза; буквально — у стола, за одним столом; раннее — сотрапезничество) — способ совместного существования (симбиоза) двух разных видов живых организмов, при котором один из партнеров этой системы (комменсал) возлагает на другого (хозяина) регуляцию своих отношений с внешней средой, но не вступает с ним в тесные взаимоотношения. При этом популяция комменсалов извлекает пользу от взаимоотношения, а популяция хозяев не получает ни пользы, ни вреда, то есть метаболические взаимодействия и антагонизм между такими партнерами чаще всего отсутствуют.

²Сукцессия (от лат. *successio* — преемственность, наследование) — последовательная закономерная смена одного биологического сообщества (фитоценоза, микробного сообщества и т.д.) другим на определенном участке среды во времени в результате влияния природных факторов (в том числе внутренних сил) или воздействия человека.

Таблица 1. Бактериальный спектр грудного молока у здоровых матерей [20]

Наименование бактерии		
Род бактерии	Идентифицированные культуральным методом исследования	Идентифицированные при помощи молекулярных методов исследования
1	2	3
Actinobacteriac		
<i>Actinomyces</i>	<i>A.neuii</i> , <i>A.odontolyticus</i>	<i>A.spp.</i>
<i>Arthrobacter</i>	<i>A.spp.</i>	–
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B.adolescentis</i> , <i>B.angulatum</i> , <i>B.bifidum</i> , <i>B.breve</i> , <i>B.dentium</i> , <i>B.longum</i> , <i>B.pseudocatenulatum</i>	<i>B.adolescentis</i> , <i>B.animalis</i> , <i>B.bifidum</i> , <i>B.breve</i> , <i>B.catenulatum</i> , <i>B.dentium</i> , <i>B.longum</i> , <i>B.pseudocatenulatum</i>
<i>Collinsella</i>	–	<i>C.spp.</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>C.amicolatum</i>	<i>C.spp.</i>
<i>Kocuria</i>	<i>K.rhizophila</i>	–
<i>Microbacterium</i>	–	<i>M.spp.</i>
<i>Micrococcus</i>	<i>M.luteus</i> , <i>M.roseus</i>	–
<i>Parascardovia</i>	<i>P.denticolens</i>	–
<i>Propionibacterium</i>	<i>P.acnes</i> , <i>P.avidum</i> , <i>P.aranulosum</i>	<i>P.acnes</i>
<i>Rhodococcus</i>	–	<i>R.spp.</i>
<i>Rothia</i>	<i>R.mucilaginoso</i>	<i>R.spp.</i>
Bacteroidetes		
<i>Bacteroides</i>	–	<i>B.group</i> , <i>B.spp.</i>
<i>Flavobacterium</i>	<i>F.spp.</i>	<i>F.spp.</i>
<i>Pedobacter</i>	–	<i>P.spp.</i>
<i>Prevotella</i>	–	<i>P.spp.</i>
Firmicutes		
<i>Bacillus</i>	<i>B.sphaericus</i>	–
<i>Blautia</i>	–	<i>B.spp.</i>
<i>Carnobacterium</i>	–	<i>C.spp.</i> 38
<i>Clostridium</i>	–	<i>Clostridium clusters IV and XIVa-XIVb.C.spp.</i>
<i>Coprococcus</i>	–	<i>C.spp.</i>
<i>Dorea</i>	–	<i>D.spp.</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E.spp.</i>	–
<i>Enterococcus</i>	<i>E.faecalis</i> , <i>E.faecium</i> , <i>E.durans</i> , <i>E.hirae</i> , <i>E.mundtii</i> , <i>E.gallinarum</i> , 1820	<i>E.faecalis</i> , <i>E.faecium</i>
<i>Eubacterium</i>	–	<i>E.spp.</i>
<i>Faecalibacterium</i>	–	<i>F.spp.</i>
<i>Finepoldia</i>	<i>F.magna</i>	–
<i>Granulicatella</i>	–	<i>G.spp.</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>L.acidophilus</i> , <i>L.animalis</i> , <i>L.brevis</i> , <i>L.casei</i> , <i>L.crispatus</i> , <i>L.curvatus</i> , <i>L.fermentum</i> , <i>L.gasseri</i> , <i>L.gastricus</i> , <i>L.helveticus</i> , <i>L.oris</i> , <i>L.paracasei</i> , <i>L.peores</i> , <i>L.plantarum</i> , <i>L.reuteri</i> , <i>L.rhamnosus</i> , <i>L.salivarius</i> , <i>L.vaginalis</i>	<i>L.fermentum</i> , <i>L.plantarum</i> , <i>L.rhamnosus</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L.lactis</i>	<i>L.lactis</i>
<i>Leuconostoc</i>	<i>L.mesenteroides</i>	<i>L.citreum</i> , <i>L.fallax</i>
<i>Lysinibacillus</i>	–	<i>L.spp.</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P.pentosaceus</i>	–
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P.spp.</i>	–
<i>Roseburia</i>	–	<i>R.spp.</i>
<i>Ruminococcusa</i>	–	<i>R.spp.</i>

Окончание табл. 1

1	2	3
Staphylococcus	S.aureus, S.capitis, S.epidermidis, S.haemolyticus, S.hominis, S.lugdunensis, S.pasteuri	S.epidermidis, S.hominis
Streptococcus	S.agalactiae, S.anginosus, S.australis, S.galloyticus, S.lactarius, S.mitis, S.parasanguinis, S.peroris, S.pneumoniae, S.oralis, S.salivarius, S.vestibularis	S.mitis, S.parasanguinis, S.pneumoniae, S.salivarius
Subdoligranulum	–	S.spp.
Veillonella	V.spp.	V.spp.
Weissella	–	W.cibaria, W.confusa
Proteobacteria		
Acinetobacter	A.johnsonii	A.calcoaceticus
Alcaligenes	A.spp.	–
Bradyrhizobium	–	B.spp.
Brevundimonas	–	B.spp.
Burkholderia	B.spp.	B.spp.
Citrobacter	C.spp.	C.spp.
Dyella	–	D.spp.
Enterobacter	E.spp.	–
Escherichia	E.coli	E.coli
Gemella	G.haemolysans	G.haemolysans
Klebsiella	K.pneumoniae	–
Kluyvera	K.cryoescens	–
Mesorhizobium	–	M.spp.
Moraxella	M.spp.	–
Ochrobactrum	–	O.spp.
Pseudomonas	P.fluorescens	P.synxantha
Ralstonia	–	R.spp.
Salmonella	S.enterica	–
Serratia	–	S.proteomaculans
Shigella	S.spp.	–
Sphingomonas	–	S.spp.
Stenotrophomonas	–	S.spp.
Verrucomicrobia		
Akkermansia	–	A.municiphila

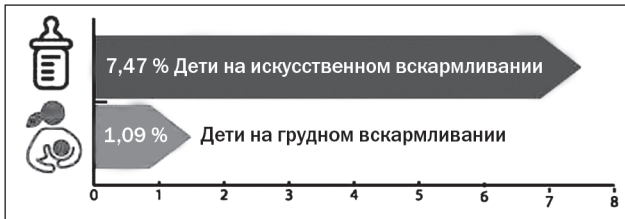
риском развития воспалительных заболеваний кишечника, диабета 2-го типа и ожирения в более поздних возрастных периодах жизни [26].

Влияние искусственных смесей на микробиоту кишечника у ребенка

У детей вне зависимости от вида вскармливания представительство бифидобактерий, идентифицируемых с помощью зонда Bif 164, всегда доминирует над содержанием других видов бактерий. Отсутствие в диете грудного молока кардинально влияет на микробиоту кишечника.

Дети, получающие искусственные смеси, по сравнению с грудными детьми, находившимися на грудном вскармливании, отличаются более высо-

ким содержанием *Atopobium* (7,47 % при вскармливании смесями и 1,09 % при грудном вскармливании) в сочетании с более низким содержанием *Bifidobacterium* (рис. 2). Исследования интраиндивидуальных отличий бифидобактериальной популяции показали, что у новорожденных при естественном вскармливании наблюдается более стабильная и однородная бактериальная структура микробиоты по сравнению с новорожденными, получающими искусственные смеси [8, 13]. Согласно представлениям Martin F. Laursen и соавт. [25], ограниченность разнообразия микробиоты пищеварительного тракта, которая обусловлена грудным вскармливанием, у детей раннего возраста является признаком здорового кишечника.

Рисунок 2. Содержание *Atoprobium*

По всей вероятности, компоненты и соотношение их содержания в материнском молоке (высокое содержание лактозы и низкое казеина, наличие олигосахаридов, фосфата кальция, его низкая буферная способность, комменсальных бактерий и др.) благоприятствуют росту бифидобактерий, которые подавляют рост представителей других филоумов [9].

Нарушения состава микробиоты и состояние здоровья у детей

Особенности состава микробиоты пищеварительного тракта у детей раннего возраста определяют состояние здоровья и вероятность развития различных заболеваний в последующие периоды жизни. Постнатальный период раннего возраста считается критическим для становления микробиоты у детей [25].

Продemonстрировано, что постнатальное развитие и функционирование кишечника и иммунной системы в значительной степени зависят от состояния кишечной микробиоты [6, 17]. Изменения состава кишечной микробиоты ассоциированы с повышенным риском развития некоторых патологических состояний [19, 22, 33]. Так, низкий уровень микробного разнообразия кишечной микробиоты, не ассоциированный с приемом грудного молока, ассоциирован с риском последующего развития аллергических заболеваний [52]. Показано, что нарушение функционирования микробиоты ассоциировано с развитием функциональных и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта [45], болезни Крона [27], бронхиальной астмы [42, 50], атопического дерматита [28], ожирения [11, 24], диабета 1-го [23] и 2-го типа [12], аутоиммунных заболеваний [36], неоплазм толстого кишечника [29, 49], расстройств аутистического спектра [39].

Предупреждение неблагоприятных эффектов, ассоциированных с нарушением состояния микробиоты у детей

Детям, которые вскармливаются преимущественно искусственными смесями, учитывая высокую вероятность развития у них клинически значимых нарушений состояния микробиоты, рекомендуется назначение пробиотических препаратов.

В настоящее время одной из наиболее исследованных пробиотических бактерий явля-

ется *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, эффективность и безопасность клинического применения которой была подтверждена результатами более 300 исследований. Данная пробиотическая бактерия входит в состав препаратов Линекс Беби® и Линекс® Детские капли (10⁹ КОЕ в каплях), присутствующих на фармацевтическом рынке Украины. Пробиотики, созданные на основе данного пробиотического штамма, используются в клинической практике на протяжении более 30 лет [1].

Микроорганизм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 представляет собой каталазанегативную палочковидную бактерию, которая была зарегистрирована в банке клеточных культур Chr. Hansen в 1983 году. Продemonстрировано, что при приеме внутрь бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 не только хорошо выживают в пищеварительном тракте, но и транзитно колонизируют толстый кишечник. Прием пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, способствует увеличению общего количества бифидобактерий и подавлению патогенных бактерий в пищеварительном тракте. В частности, показано, что *in vitro* бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ингибируют *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* type A, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *S. enterica* subsp. *Enterica* serovar *Typhi*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans* [21].

Клинические исследования назначения пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, продемонстрировали достоверное благоприятное их влияние на состояние здоровья детей.

Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, ежедневный прием йогурта с бактериями *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 способствует снижению частоты заболевания острыми инфекциями и повышению качества жизни у детей [37].

Дети, которые вскармливались искусственными смесями, подвержены частым респираторным и кишечным инфекциям, а назначение пробиотиков снижает риск повторных инфекций [18]. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании установлено, что назначение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, снижает риск развития инфекционных заболеваний [47]. Также бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 улучшают функционирование кишечника, препятствуют развитию диареи и уменьшают побочные эффекты антибиотикотерапии [21]. Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 повышают устойчивость орга-

низма ребенка к респираторным и кишечным инфекциям.

Становление кишечной микробиоты в период раннего детства необходимо для обеспечения созревания иммунной системы и баланса эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов [16]. Нарушение состава микробиоты ассоциировано с вероятностью развития Т-клеточного воспалительного процесса и ассоциированных с ним бронхиальной астмы [30, 44] и атопического дерматита [51].

Пробиотические бактерии обладают способностью изменять баланс Th-хелперных субпопуляций, направляя воспалительный процесс. Anne Dorte Bjerkenes и соавт. [38] показали, что прием пробиотического препарата, содержащего бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, в перинатальный период приводит у детей в трехмесячном возрасте к снижению содержания Th₂₂-клеток на фоне сохраненного содержания Treg, Th₁-, Th₂-, Th₉- и Th₁₇-клеток. Известно, что Th₂₂-клетки играют ключевую роль в развитии бронхиальной астмы и атопического дерматита [10, 43]. Прием пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, женщинами во время беременности способствует снижению риска развития атопического дерматита у детей в первые шесть лет жизни [41]. Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, ингибируя пролиферацию Th₂₂-клеток, препятствуют развитию аллергических заболеваний, которые часто проявляются у детей, вскармливаемых искусственными смесями.

Также показано, что применение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, у детей в раннем детском возрасте предупреждает развитие кариеса [46].

Заключение

Постнатальная физиологическая микробная колонизация пищеварительного тракта, ассоциированная с грудным вскармливанием, играет ключевую роль в морфофункциональном созревании кишечника и иммунной системы ребенка. Вертикальная передача микроорганизмов во время лактации от матери ребенку способствует становлению микробиоты. Вскармливание молочными смесями приводит к нарушению состояния микробиоты пищеварительного тракта и повышению риска возникновения инфекционных, воспалительных и аллергических заболеваний как в раннем детстве, так и в последующие возрастные периоды детства. Пробиотические бактерии, представляющие собой живые микроорганизмы, способствуют поддержанию общего состояния здоровья и предохраняют от развития некоторых заболеваний. Первый год жизни является предпочтительным временем для проведения пробиотической терапии. Одной из наиболее безопасных пробиотических бактерий, предназначенных для терапевтического использования у детей, явля-

ется *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Применение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, способствует предупреждению возникновения острых инфекционных заболеваний респираторного тракта и кишечника, профилактирует развитие хронических аллергических заболеваний (бронхиальной астмы и атопического дерматита). Назначение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, детям, вскармливаемым искусственными смесями, позволяет избежать некоторых неблагоприятных эффектов, ассоциированных с отменой грудного вскармливания, в частности повышенной восприимчивости к инфекционным патогенам.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Berezchnoy VV, Mamenko ME. Microbiota of the intestine of a newborn child: the effect on the state of health and physiological approaches to the correction of disorders. *Dytjachyj likar*. 2016;3(48):14-20. (in Russian).
2. Berezchnoy VV, Kramarev SA, Shunko EE. Human microflora and the role of modern probiotics in its regulation. *Health of Woman*. 2004;1(17):134-139. (in Ukrainian).
3. Maidannik VG. Clinical recommendations for the use of probiotics in pediatric work. Kyiv; 2013. 30 p. (in Russian).
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
5. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014 Sep 5;5:427. doi: 10.3389/fimmu.2014.00427.
6. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017 Apr 18;46(4):562-576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
7. Bezirtzoglou E, Romond C. Effect of the feeding practices on the establishment of bacterial interactions in the intestine of the newborn delivered by cesarean section. *J Perinat Med*. 1990;18(2):139-43. PMID: 2366135.
8. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011 Dec;17(6):478-82. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
9. Chichlowski M, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2:331-51. doi: 10.1146/annurev-food-022510-133743.
10. Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA) (+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA (+) TH22/TC22 cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):941-951. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.049.
11. Dahiya DK, Renuka, Puniya M, et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic 30. *Fibers and Probiotics: A Review*. *Front Microbiol*. 2017 Apr 4;8:563. doi: 10.3389/fmicb.2017.00563.
12. de Mello VD, Paananen J, Lindstrom J, et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep*. 2017 Apr 11;7:46337. doi: 10.1038/srep46337.
13. de Moraes MB, Mello CS, Carmo-Rodrigues MS, et al. Microbiota, Environment and Diet J *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jul;65(1):e24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001605.
14. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
15. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JJ, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutr Clin Pract.* 2017 Jun;32(3):354-364. doi: 10.1177/0884533616670150.
 16. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):539-44. doi: 10.1126/science.aad9378.
 17. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015 Aug;73 Suppl 1:32-40. doi: 10.1093/nutrit/nuv039.
 18. Hetzner NM, Razza RA, Malone LM, Brooks-Gunn J. Associations among feeding behaviors during infancy and child illness at two years. *Matern. Child Health J.* 2009 Nov;13(6):795-805. doi: 10.1007/s10995-008-0401-x.
 19. Iebba V, Aloï M, Civitelli F, Cucchiara S. Gut microbiota and pediatric disease. *Dig Dis.* 2011;29(6):531-9. doi: 10.1159/000332969.
 20. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(7):1253-62. doi: 10.1017/S0007114513000597.
 21. Jürgensen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (®). *Microorganisms.* 2014 Mar 28;2(2):92-110. doi: 10.3390/41.microorganisms2020092.
 22. Khan I, Yasir M, Azhar EI, et al. Implication of gut microbiota in human health. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(8):1325-33. doi: 10.2174/1871527313666141023153506.
 23. Kugelberg E. Microbiota: Diet can protect against type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2017 May;17(5):279. doi: 10.1038/nri.2017.40.
 24. Laforluna CL, Tovar AR, Rastelli F, et al. Clinical, functional, behavioural and epigenomic biomarkers of obesity. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017 Jun 1;22:1655-1681. PMID: 28410138.
 25. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol.* 2017 Mar 6;8:356. doi: 10.3389/fmicb.2017.00356.
 26. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast-v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010 Jun;23(1):23-36. doi: 10.1017/S0954422410000065.
 27. Li Y, Tian Y, Zhu W, et al. Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jul;49(7):834-44. doi: 10.3109/00365521.2014.910834.
 28. Lindberg M, Soderquist B. Atopic dermatitis and gut microbiota. *Br J Dermatol.* 2017 Feb;176(2):297-298. doi: 10.1111/bjd.15276.
 29. Ma N, Tian Y, Wu Y, Ma X. Contributions of the Interaction between Dietary Protein and Gut Microbiota to Intestinal Health. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(8):795-808. doi: 10.2174/1389203718666170216153505.
 30. Moldaver DM, Larche M, Rudulier CD. An update on lymphocyte subtypes in Asthma and Airway Disease. *Chest.* 2017 May;151(5):1122-1130. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.038.
 31. Morgan XC, Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1437-1448.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
 32. Mshvildadze M, Neu J. The infant intestinal microbiome: friend or foe? *Early Hum Dev.* 2010 Jul;86 Suppl 1:67-71. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.018.
 33. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond.).* 2015 Apr;39(4):665-70. doi: 10.1038/ijo.2014.180.
 34. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, et al. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep.* 2017 Jan 17;7:40597. doi: 10.1038/srep40597.
 35. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
 36. Raghunath P. Role of Gut Microbiota and Infectious Burden in the Development of Autoimmune and Allergic Diseases. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2017 Feb;16(1):77-78. PMID: 28417628.
 37. Ringel-Kulka T, Kotch JB, Jensen ET, Savage E, Weber DJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children. *J Pediatr.* Jun;166(6):1475-81. e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.038.
 38. Ro AD, Simpson MR, Ro TB, et al. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clin Exp Allergy.* 2017 Aug;47(8):1014-1021. doi: 10.1111/cea.12930.
 39. Rosenfeld CS. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metab Dispos.* 2015 Oct;43(10):1557-71. doi: 10.1124/dmd.115.063826.
 40. Sakwinska O, Moine, Delley M, et al. Microbiota in Breast Milk of Chinese Lactating Mothers. *PLoS One.* 2016 Aug 16;11(8):e0160856. doi: 10.1371/journal.pone.0160856.
 41. Simpson MR, Dotterud CK, Storr O, Johnsen R, Øien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol.* 2015 Aug 1;15:13. doi: 10.1186/s12895-015-0030-1.
 42. Singanayagam A, Ritchie AJ, Johnston SL. Role of microbiome in the pathophysiology and disease course of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2017 Jan;23(1):41-47. doi: 10.1097/MCP.0000000000000333.
 43. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol.* 2010 Dec;22(6):821-6. doi: 10.1016/j.coi.2010.10.013.
 44. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 Jan 6;13:3. doi: 10.1186/s13223-016-0173-6.
 45. Sundin J, Ohman L, Simren M. Understanding the Gut Microbiota in Inflammatory and Functional Gastrointestinal Diseases. *Psychosom Med.* 2017 Oct;79(8):857-867. doi: 10.1097/PSY.0000000000000470.
 46. Taipale T, Pienihakkinen K, Alanen P, Jokela J, Söderling E. Administration of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12in early childhood: a post-trial effect on caries occurrence at four years of age. *Caries Res.* 2013;47(5):364-72. doi: 10.1159/000348424.
 47. Taipale TJ, Pienihakkinen K, Isolauri J, Jokela JT, Söderling EM. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res.* 2016 Jan;79(1-1):65-9. doi: 10.1038/pr.2015.174.
 48. Tsakalova-Hogenova H, Stepankova R, Kozakova H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011 Mar;8(2):110-20. doi: 10.1038/cmi.2010.67.
 49. Tomkovich S, Yang Y, Winglee K, et al. Locoregional effects of microbiota in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 2017 May 15;77(10):2620-2632. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3472.
 50. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:36-45. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.001.
 51. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):336-49. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
 52. West CE. Gut microbiota and allergic disease: new findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 May;17(3):261-6. doi: 10.1097/MCO.0000000000000044.
 53. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr.* 2015 Jan;113 Suppl:S1-5. doi: 10.1017/S0007114514004127.

Абатуров О.Є.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Роль пробіотиків у формуванні мікрофлори в дітей, що вигодовуються штучними сумішами

Резюме. У статті представлені сучасні уявлення про значення грудного молока в процесі первинного бактеріального заселення травного тракту в дітей. Відображено особливості девіації становлення мікробіоти кишечника при вигодовуванні дітей штучними сумішами і ризик виникнення асоційованих із мікробіотою порушень стану здоров'я у дітей. Представлені докази профілактичної

дії бактерій *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, що запобігає виникненню гострих інфекційних захворювань респіраторного і травного тракту і алергічних захворювань.

Ключові слова: діти; грудне вигодовування; молочні суміші; мікробіота; *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12

A.E. Abatur

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The role of probiotics in the formation of microflora in infants fed with formulas

Abstract. The article gives modern ideas about the importance of breast milk in the process of primary bacterial colonization of the digestive tract in children. The features of the deviation in the formation of intestinal microbiota when feeding children with formulas and the risk of microbiota-associated health disorders in children are described. The

evidence of preventive action of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, which prevents the emergence of acute infectious diseases of the respiratory and digestive tract and allergic diseases, is given.

Keywords: children; breastfeeding; infant formula; microbiota; *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12