

УДК 616.34-002.2-008.87-053.2:615.37

**Т.О. Крючко, І.М. Несіна**

## Пробіотична корекція у дітей: фокус на моноштамні препарати\*

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):11-16

В статті викладені сучасні погляди на становлення мікробіоти шлунково-кишкового тракту у дитячому віці. Детально висвітлюються питання взаємодії пробіотичних препаратів з клітинами макроорганізму. Проаналізовані дані рандомізованих досліджень вивчення клінічної ефективності моноштамних пробіотичних препаратів, що містять бактерії BB-12. Висока ефективність і безпечність препаратів з вмістом пробіотичних біфідобактерій BB-12 Лінекс Бебі® і Лінекс® Дитячі краплі дозволяє рекомендувати їх застосування у дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами.

**Ключові слова:** мікробіом, біфідобактерії BB-12, діти, функціональні гастроінтестинальні розлади.

### The probiotic correction among children: the focus on monostrain medicaments

**T.O. Kriuchko, I.M. Nesina**

HSEE of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

In this article modern views on development of children's microbiota of the gastro-intestinal tract were set out. Interaction of drugs with probiotic microorganism cells highlighted in detailed data from randomized trials studying of the clinical efficacy of monostear probiotic preparations containing bacteria BB-12. High efficacy and safety of drugs containing the probiotic Bifidobacterium BB-12 Linex Bebi and Linex children drops allows us to recommend their usage among children with functional gastrointestinal disorders.

**Key words:** microbe, Bifidobacterium BB-12, children, functional gastrointestinal disorders.

### Пробиотическая коррекция у детей: фокус на моноштамные препараты

**Т.А. Крючко, И.Н. Несина**

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

В статье изложены современные взгляды на становление микробиоты желудочно-кишечного тракта у детей. Подробно освещаются вопросы взаимодействия пробиотических препаратов с клетками макроорганизма. Проанализированы данные рандомизированных исследований изучения клинической эффективности моноштамных пробиотических препаратов, содержащих бактерии BB-12. Высокая эффективность и безопасность препаратов с содержанием пробиотических бифидобактерий BB-12 Линекс Беби® и Линекс® Детские капли позволяет рекомендовать их применение у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами.

**Ключевые слова:** микробиом, бифидобактерии BB-12, дети, функциональные гастроинтестинальные расстройства.

Дослідження останніх десятиліть показали, що система травлення характеризується складними взаємовідносинами в екологічних нішах, які її населяють. Глобальна зміна поглядів на функціонування мікрофлори, передусім кишкової, лягла в основу відносно нової концепції в патофізіології гастроінтестинальних розладів. Сьогодні вже визнаним є факт, що функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ФР ШКТ) є результатом взаємодії між психологічними факторами і зміненою кишковою фізіологією через вісь «головний мозок—кишечник» [1,2].

В підтвердження цього останній римський консенсус визнав, що надалі коректною буде наступна термінологія: «порушення церебро-інтестинальної взаємодії» (*disorders of gut-brain interaction*), тобто порушення взаємодії кишечника і головного мозку [3].

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР), класифіковані за шлунково-кишковими симптомами, насамперед пов'язані з будь-якою комбінацією певних функцій (моторика,

порушення вісцеральної гіперчутливості, зміни слизової оболонки і кишкової мікробіоти, розлади в роботі імунної і центральної нервової системи [4]. Отже, мукозальний гомеостаз<sup>1</sup> є необхідною умовою забезпечення гомеостазу системного, хоча і перебуває під контролем вищих нервових і гуморальних факторів. Водночас порушення регуляторного ланцюжка може призводити до ФР ШКТ, причому ці порушення іноді розвиваються як на центральному, так і на периферичному рівні. Наприклад, їх причиною може бути вісцеральна гіперчутливість, зумовлена дисфункцією кишкової мікробіоти, що призводить до відповідної реакції нервової системи з розвитком гіпермоторики [4,5].

Розшифровка мікробіома залишається основним напрямком досліджень у галузі функціонування кишечника з ФР ШКТ, відмінності у бактеріальній структурі кишечника (наприклад, збільшення *Firmicutes* і зменшення *Bacteroidetes* і *Bifidobacter*) свідчать про їх причинну роль у виникненні і підтримці

\* Оpubліковано: журнал «Гастроентерологія». — 2017. — Том 51, № 3.

<sup>1</sup> Мукозальний гомеостаз — здатність слизової оболонки забезпечувати свою стабільність (Печкуров Д. В. і співавт., 2014).

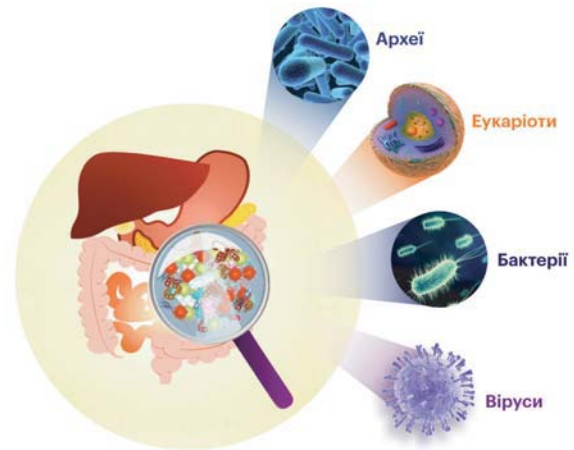
функціональних розладів [6]. Дослідження вітчизняних науковців, підтверджуючи результати зарубіжних вчених, довели на основі бактеріологічних і імунологічних досліджень (-TNF в сироватці крові, SIgA, лізоцим в копрофільтратах) високу частоту і вираженість кишкового дисбіозу не тільки при органічних, але і при функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту [7,8].



**70-80% мікроорганізмів знаходяться в шлунково-кишковому тракті**  
**Кишкова мікробіота є основним «метаболічним біореактором» всього організму**

Публікації останніх років свідчать, що кишкова мікробіота є основним «метаболічним біореактором» всього організму, враховуючи, що найбільша кількість мікроорганізмів (75–78%) знаходиться в шлунково-кишковому тракті.

Сукупність мікробно-тканинних комплексів всіх органів і систем складає мікробіом [9]. Поняття «мікробіом»<sup>2</sup> охоплює не тільки світ бактерій, а і включає в себе археї, еукаріоти (найпростіші, гриби) і віруси [10]. Більше 90% бактеріальних філотипів мікробіоти травного тракту здорових людей представлені тільки трьома філотипами: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria* [11]. **Сьогодні, загальновідомо, що кількість бактеріальних клітин в організмі людини в 10 разів перевищує кількість власних клітин, а розмір загального геному мікробіоти переважає геном людини більше ніж в 150 разів, за попередньою оцінкою геном мікробіоти містить близько 3,3 млн мікробних генів [12].** Результати наукових досліджень по вивченню метагеному показали, що на відміну від мікрофлори кишечника дорослих людей, мікробіота кишечника дітей першого року життя є менш стабільною і досить швидко змінною системою. Ще недавно вважалось, що діти народжуються зі стерильним травним трактом, але сьогодні є фак-



**Мікробіом**

тичні докази його мікробної колонізації у внутрішньоутробному періоді життя з моменту початку ковтання амніотичної рідини плодом [13]. Перебіг пренатального періоду впливає на розвиток кишкової мікрофлори. Бактерії у внутрішньоматковому середовищі можуть призводити до пренатальної колонізації мезонію [14]. Наявність бактеріальних видів в меконії (кишкова паличка, *Enterococcus faecium* і стафілокок епідермальний) пояснюється транслокацією кишкових бактерій матері через кров [15]. Насправді, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, і види *Propionibacterium* були виділені з пуповинної крові, що також свідчить про транслокацію. Лактобацили і ДНК *Bifidobacterium* були виявлені навіть у плаценті дітей після кесаревого розтину, що дає змогу припустити передачу їх з кишечника матері [16]. Ці результати викликають більше питань, ніж відповідей. Наші знання про розвиток мікробіоти у дітей раннього віку залежать від новітніх технологій в галузі молекулярної мікробіології. Точні варіації важливих груп бактерій, таких як *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, і *Bacteroidetes*, можливо контролювати за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції. Але, більш повну філогенетичну карту мікробіоти можна зробити за рахунок методів секвенування ДНК [17]. Широке використання методів молекулярної мікробіології в останні 10 років сприяло розширенню знань про розвиток і інволюцію кишкової мікробіоти немовлят до рівня, який було неможливо досягти за допомогою класичних методів культивування, які використовуються

<sup>2</sup> Сукупність мікробно-тканинних комплексів всіх органів і систем складає мікробіом.

до теперішнього часу і дають уявлення тільки про 10–25% екосистеми. **Протягом перших років життя, кишкова мікрофлора дітей швидко розвивається до періоду гомеостатичної стабільності [17], впливаючи на численні аспекти метаболізму дитини. Вищевказані наукові факти привертають увагу дослідників і педіатрів багатьох країн, насамперед через доведений зв'язок між розвитком ряду захворювань (запальні захворювання кишечника, алергічна патологія, метаболічні розлади та ін.) та порушенням колонізації мікрофлори.** Наступним кроком в еволюції знань про вплив мікробіоти, на нашу думку, можливо буде визначення прогностичних характеристик метаболічних, системних та онкологічних зсувів у дорослій популяції на підставі варіативних змін кишкової мікрофлори дітей раннього віку. Вже на сьогоднішній час дослідження мікрофлори має велике значення для профілактики і лікування хвороб. Наприклад, вивчення бактерії *Faecalibacterium prausnitzii* дозволило істотно просунути в лікуванні хвороби Крона. Виявилось, що *Faecalibacterium* грає важливу роль в модуляції імунної відповіді і здатна запобігти руйнуванню стінки кишечника при даному захворюванні [18]. В рамках глобального проекту Human Microbiome Project-HMP вже розшифровано геном 178 мікроорганізмів, планується – 900, для чого доведеться проаналізувати 500 000 різних генів. Результати даних досліджень допоможуть в розробці персоналізованих методів лікування, що є фундаментом медицини майбутнього. Велика кількість публікацій в наукових та медичних виданнях з приводу адаптації нових знань до практичної медицини створює умови, коли практикуючому лікарю досить складно розібратися в протиріччях вибору і ефективності імунобіологічних препаратів. Причиною цих дискусій, на наш погляд, є узагальнений поверхневий підхід до всіх мікроорганізмів, які включені до великої маси імунобіологічних препаратів. **Правильно було б говорити не про показники пробіотичних засобів в цілому, а про ефективність і безпечність для кожного мікроорганізму, що є потенційним пробіотиком.** Ще у 2002 році був виданий *FAO/WHO – Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food [12]* – посібник з оцінки безпечності і ефективності пробіотичних препаратів, де першим етапом визначена ідентифікація штаму бактерій фенотиповими і генетичними методами, оцінка роду, виду,

штаму бактерії і місцезнаходження її в міжнародній колекції штамів. Пробіотичні характеристики конкретного штаму не можуть бути екстрапольовані на інші штами одного і того ж виду. Доказом цього слугують дослідження, які доводять, що функціональна характеристика штаму-специфічних білків відрізняється у порівнянні з іншими штамами одного і того ж виду. В даний час на українському фармацевтичному ринку представлена велика кількість як моно-, так і полікомпонентних пробіотиків. Механізм їх дії на молекулярному рівні активно вивчається. Відомо, що практично всі мікроорганізми взаємодіють з клітинами макроорганізму через так звані Toll-подібні рецептори (TLR) – сімейство мембранних глікопротеїнів, присутніх на макрофагах, нейтрофілах і дендритних клітинах. Налічується 10 типів TLR. **Структура TLR досить проста: існує цитоплазматичний домен і домен, який знаходиться на зовнішній мембрані клітини і безпосередньо взаємодіє з антигенами. Вважається, що всі пробіотики взаємодіють з TLR, розташованими на мембрані. Відбувається активація TLR, а потім через складну систему різних внутрішньоклітинних факторів (білок 88 місцевої диференціації – MyD88, сімейство ІЛ-1 рецептор-асоційованих кіназ – IRAK, асоційований з рецепторами фактор 6 – TRAF6) активується нуклеарний фактор каппа В (NF-κB), який і індукуює гени, що зумовлюють протимікробну і прозапальну відповідь, зокрема продукцію прозапальних цитокінів (ФНП-а, ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-8). Імунологічна функція мікробіоти є ключовою в розвитку адаптації і формуванні імунологічної толерантності: мікробіота регулює розвиток сигнальних систем основних підгруп лімфоцитів кишечника.**

Зміни мікробної рівноваги у дітей раннього віку характеризуються індукцією зростання умовно-патогенної протеолітичної мікробіоти, продукцією патологічних метаболітів (ізоформи короткожирних кислот) і токсичних газів (метан, аміак, сірковмісні), а також розвитком у малюка вісцеральної гіперчутливості, яка проявляється вираженим занепокоєнням, плачем і криком. Причини, що лежать в основі розвитку функціональних порушень шлунково-кишкового тракту, впливають на моторну, секреторну і всмоктувальну здатність кишечника, негативно позначаються на формуванні мікробіоценозу кишечника та імунній відповіді. Ріст умовно-патогенної протеолітичної мікро-

біоти стимулює синтез нейротрансмітерів і гастро-інтестинальних гормонів (мотіліну, серотоніну, мелатоніну), що впливають на моторику травної трубки по гіпо- або гіперкінетичному типу, викликаючи спазм не тільки пілоричного сфінктеру і сфінктеру Одді, але й анального сфінктеру, а також розвиток метеоризму, кишкових кольок і порушення дефекації [19]. Зв'язок кінетики і запального процесу в травному тракті здійснюється на рівні взаємодії імунної та нервової систем кишечника. Лімфоцити власної пластинки кишки мають ряд нейропептидних рецепторів: при запаленні вивільняються активні молекули і медіатори запалення (простагландини, цитокіни), ентеральні нейрони експресують рецептори для цих імунних медіаторів (цитокінів, гістаміну), що активуються протеазами (protease-activated receptors, PARs) та ін. Виявлено, що TLR-подібні рецептори, що розпізнають ліпополісахариди грамнегативних бактерій, представлені не тільки в підслизовому і м'язовому сплетенні ШКТ, а й в нейронах задніх рогів спинного мозку. Таким чином, ентеральні нейрони можуть відповідати як на запальні стимули, так і безпосередньо бути активовані бактеріальними і вірусними компонентами, беручи участь в процесі взаємодії організму з мікробіотою. Розвиток запальної реакції слизової оболонки кишечника, індукованої умовно-патогенною флорою, можливо діагностувати за рівнем білка кальпротектину в копрофільтратах. Дослідження, проведені фінськими вченими [20], демонструють аберантне формування кишкової мікробіоти при функціональних гастроінтестинальних розладах, які характеризуються зниженим рівнем *Lactobacillus spp.*, підвищенням титру *Cl. difficile* і клостридій XIV кластеру, а також підвищенням аеробів: *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *E. coli* та нестабільністю мікробіоценозу при його динамічній характеристиці [20]. У клінічному дослідженні професора Є.М. Булатової, присвяченому вивченню видового складу біфідобактерій у немовлят, що знаходяться на різних видах вигодовування, показано, що видове різномаття біфідобактерій можна розглядати як один з критеріїв нормальної моторної функції кишки. Відзначено, що у дітей перших місяців життя без ФГПР (незалежно від виду вигодовування) видовий склад біфідобактерій достовірно частіше представлений трьома і більше видами (70,6%, проти 35% випадків), з домінуванням дитячих видів біфідобактерій

(*B. bifidum* і *B. longum*, *bv. infantis*). Видовий склад біфідобактерій немовлят з ФГПР переважно був представлений дорослим видом біфідобактерій — *B. adolescentis* ( $p < 0,014$ ) [21]. У дітей з синдромом регургітації частіше, ніж у контрольній групі спостерігалися відставання у фізичному розвитку, супутні захворювання ЛОР-органів, залізодефіцитна анемія. У віці 2–3-х років ці діти мали більш високу частоту респіраторних захворювань, неспокійний сон і підвищену збудливість. До шкільного віку у них нерідко формувався рефлюкс-езофагіт [22]. Наслідки нелікованих функціональних закрепів можуть бути ще більш серйозними, нерегулярне спорожнення кишечника лежить в основі синдрому хронічної інтоксикації, сенсibiliзації організму і може служити предиктором розвитку колоректальної карциноми [23].

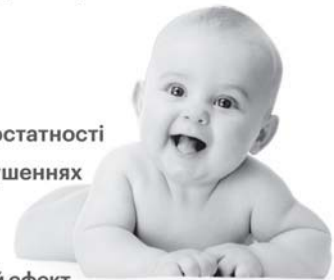
Основне завдання медикаментозної корекції при функціональних гастроінтестинальних розладах — координація рухової активності ШКТ, можливо за рахунок нормалізації мікробіотичного балансу кишечника. **Включення до лікувального протоколу пробіотиків обумовлено їх дією на стабілізацію мукозного бар'єру кишечника, ослабленням в ньому запальних процесів, відновленням порушеного біоценозу товстої кишки [24].** При призначенні необхідно враховувати імуномодулюючу активність пробіотиків за рахунок зміни імуногенності чужорідних білків шляхом протеолізу; зниження секреції медіаторів запалення в кишечнику; зниження інтестинальної проникливості кишкової стінки.

**Біфідобактерії — найважливіший представник мікрофлори людини, як в кількісному відношенні — їх питома вага у складі мікробіоценозів становить від 85 до 98%, так і в якісному, враховуючи їх роль в підтримці гомеостазу організму людини. Біфідобактеріям належить провідна роль в нормалізації мікробіоценозу кишечника, підтримці неспецифічної резистентності організму, поліпшенні процесів всмоктування і гідролізу жирів, білкового і мінерального обміну, синтезі біологічно активних речовин, в тому числі, вітамінів.** На наш погляд, певну перевагу в клінічній практиці, особливо у дітей раннього віку мають монокомпонентні пробіотики, які містять найбільш фізіологічну для кишечника дитини мікрофлору, зокрема пробіотики Лінекс Бебі® і Лінекс® Дитячі краплі. **Біфідобактерії ВВ-12, які входять до складу цих пробіотичних препаратів були вперше застосова-**

ні датською компанією Chr. Hansen у 1983 році. На той момент вважалося, що даний штам слід віднести до виду *Bifidobacterium bifidum*, однак більш пізні дослідження із застосуванням молекулярно-генетичних методів показали, що штам належить до виду *Bifidobacterium animalis* і підвиду *lactis* [25]. Генотип ВВ-12 був повністю секвенований у 2010 році [26]. Ефективність і безпека даного пробіотичного штаму підтверджена більш ніж у 300 дослідженнях, із яких понад 130 — рандомізовані клінічні дослідження. **Результати досліджень показали, що штам ВВ-12 може продукувати позаклітинні білки, що зв'язують олігосахариди, амінокислоти та іони магнію, а також ферменти, здатні метаболізувати бактеріальні клітинні стінки, і близько двох десятків білків, здатних взаємодіяти з клітинами епітелію кишечника, зв'язуватися з молекулами колагену і здійснювати регуляцію роботи імунної системи кишечника [27]. Біфідобактерії ВВ-12 краще за інші штами переносять дію кислотного середовища шлунка, а також жовчних кислот і солей, які у високих концентраціях присутні в тонкому кишечнику. Іншою особливістю ВВ-12 є здатність ефективно закріплюватися на слизовій оболонці кишечника, в тому числі після ротавірусної інфекції [28].** Багаточисельними рандомізованими клінічними дослідженнями доведена клініко-лабораторна ефективність і переносимість ВВ-12 при розладах травлення у дітей раннього віку.

#### Використання пробіотиків, які містять ВВ-12 :

- ✓ Сприяє поліпшенню при гастроінтестинальних симптомах:
  - при метеоризмі
  - при болі у животі
  - при лактазній недостатності
  - дисбіотичних порушеннях
- ✓ Сприяє кращому засвоєнню молока
- ✓ Має імуномодулюючий ефект



Використання пробіотиків, що містять бактерії ВВ-12, призводить до істотного поліпшення самопочуття дітей, які мають гастроінтестинальні симптоми (метеоризм, болі в животі, лактазна недостатність, дисбіотичні порушення), сприяють кращому засвоєнню молока, мають імуномодулюючий ефект. Представлені результати рандомізованих клінічних досліджень підтверджують доцільність включення пробіотичних бактерій, а саме аргументованого вибору пробіотиків з вмістом біфідобактерій ВВ-12 (Лінекс Бебі® і Лінекс® Дитячі краплі) в протоколи лікування дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами з метою подальшого узагальнення спостережень і аналізу їх клінічної ефективності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500—1512.
2. Pigrau M, Rodino-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, et al. The joint power of sex and stress to modulate braingutmicrobiota axis and intestinal barrier homeostasis: implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil* 2016; 28: 463—486.
3. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman DA, Corazzari E, Delvaux M, et al, eds. *Rome III: the functional gastrointestinal disorders*. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc, 2006: 1—29.
4. Майданник В.Г. Римські критерії IV (2016): Що нового? / Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології Липень/Серпень 2016 Том 10 №1.
5. Акопян А.Н., Бельмер С. В., Выхристюк О.Ф. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. *Педиатрия Гастроэнтерология*. 2014; 11(99): 45—49.
6. Camilleri M. *IBS ten years from now: A look into the crystal ball*. 21.UEGW. Berlin, 2013.
7. Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушинська Т. Ю., Марушко Р. В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування. *Perinatologiya i pediatriya*. 2016. 1(65): 104—111; doi 10.15574/PP.2016.65.104.
8. Леженко Г.О. Місце синбіотиків у терапії та профілактиці антибіотик-асоційованої діареї у дітей / Г.О. Леженко, О. Є. Пашкова // *Современная педиатрия*. — 2014. — № 6. — С. 89—94.
9. Tojo R. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis / R. Tojo, A. Suarez, M.G. Clemente, C.G. de los Reyes-Gavilan, A. Margolles, M. Gueimonde, P. Ruas-Madiedo// *WorldJ Gastroenterol*. 2014 Nov 7; 20(41): 15163—76. doi 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
10. Stilling RM1, Dinan TG, Cryan JF Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut-brain axis *Genes Brain Behav*. 2014 Jan; 13(1): 69—86. doi 10.1111/gbb.12109. Epub 2013 Dec 27.
11. Deng P, Swanson KS. COMPANION ANIMALS SYMPOSIUM: Future aspects and perceptions of companion animal nutrition and sustainability. *Journal of Animal Science*. 93: 823—34. PMID 26020861 doi 10.2527/jas.2014—8520.
12. Qin, J. et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59—65.

13. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culturebased techniques. *J Pediatr.* 2010 Jan;156(1):20–5. doi 10.1016/j.jpeds.2009.06.063.
14. Madan, J.C. et al. (2012) Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 97, F456–F462.
15. Jimenez, E. et al. (2008) Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol.* 159, 187–193.
16. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, Fernandez L, Rodriguez JM, Jimenez E Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One.* 2013 Jun 28; 8(6): e66986. doi 10.1371/journal.pone.0066986. Print 2013.
17. Yatsunenکو T. et al. 2012 Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486, 222–227.
18. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (43). — P. 16731–16736.
19. Rhoads J. M., Fatheree N. J., Norori J. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic // *J. Pediatr.* 2009, v. 155 (6), p. 823–828.
20. Пробиотики и врачебная практика /А.Е.Абатуров, Т.А.Крючко, Е.А.Агафонова, Е.Л.Кривуша, И.Н.Несина — Київ, 2016. — 148 с.
- 20а. Lyra A., Krogіus-Kurikka L., Nikkila J., Malinen E., Kajander K., Kurikka K., Korpela R., Palva A. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes // *BMC Gastroenterol.* 2010, Sep 19; 10: 110.
21. Булатова Е. М., Волкова И. С., Нетребенко О. К. Роль пребиотиков в состоянии кишечной микробиоты у грудных детей // *Педиатрия.* 2008, т. 87, № 5, с. 87–92.
22. Gold B. D. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? // *Am J Gastroenterol.* 2006, Mar; 101(3): 641–644.
23. Bezirtzoglou E1, 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. Epub 2011 Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW Apr 8.
24. Salminen S., Isolauri E., Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges // *Antonie van Leeuwenhoek.* 1996; 70: 2–4.
25. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 // *Microorganisms.* — 2014. — T.2. — С. 92–110.
26. Garrigues C., Johansen E., Pedersen M.B. Complete genome sequence of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12, a widely consumed probiotic strain // *J Bacteriol.* — 2010. — T. 192(9). — С. 2467–8.3
27. Gilad O., Svensson B., Viborg A.H., Stuer-Lauridsen B., Jacobsen S. The extracellular proteome of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 reveals proteins with putative roles in probiotic effects // *Proteomics.* — 2011. — T. 11. — С. 2503-14. doi 10.1002/pmic.201000716.
28. He F., Ouwehan A.C., Hashimoto H., Isolauri E., Benno Y., Salminen S. Adhesion of Bifidobacterium spp. to human intestinal mucus // *Microbiol Immunol.* — 2001. — T. 45(3). — С. 259–62.

4-103-ЛИН-ОТС-0617

## Сведения об авторах:

**Крючко Татьяна Александровна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 ВГНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко 34; тел. (0532) 60-64-91.

**Несина Инна Николаевна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 ВДНЗУ №2 ВГНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. (0532) 60-64-91.

Статья поступила в редакцию