

УДК 614.253.1/2-027.553:615.372.03

А.О. Писарєв

Застосування штамів біфідобактерій у практиці педіатра та лікаря загальної практики – сімейної медицини

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 4(148): 71-82; doi 10.15574/SP.2025.4(148).7182

For citation: Pysariev AO. (2025). The application of bifidobacteria strains in the practice of pediatricians and general practitioners of family medicine. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(147): 71-82. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).7182.

Мікробіом людини складається з трильйонів бактерій, багато з яких відіграють життєвоважливу роль у фізіології їхнього власника.

Мета – систематизувати дані щодо ефективного застосування біфідобактерій при різних станах у педіатричних пацієнтів.

Розглянуто механізми формування природного кишкового мікробіому від народження, який складається здебільшого зі штамів бактерій, що утворюють молочну кислоту та коротколанцюгові жирні кислоти. Описано механізми впливу мікробіоти на біологічні процеси в організмі. Проведено огляд сучасних пробіотиків – препаратів, які, за визначенням Всесвітньої організації продовольства та охорони здоров'я, містять живі корисні мікроорганізми, природно наявні в кишківнику, зберігають життєздатність під час проходження через весь шлунково-кишковий тракт та ефективно підтримують баланс кишкового мікробіому за умов призначення в достатніх кількостях. Основу пробіотиків становлять гомоферментативні лактобактерії, які виробляють лише молочну кислоту, та гетероферментативні біфідобактерії, що належать до класу *Actinobacteria* (грампозитивні бактерії), порядку *Bifidobacteriales* та родини *Bifidobacteriaceae*, і які утворюють як молочну, так і оцтову кислоти. Враховуючи їхню велику чисельність у кишківнику, особливо в дітей раннього віку, симбіотичний зв'язок із людиною та сприяння розщепленню олігосахаридів грудного молока, розглянуто фармакологічні аспекти застосування біфідобактерій, які вважаються ідеальними пробіотиками для немовлят.

Висновки. Унікальний комплекс із двома штамми *Bifidobacterium breve* та інноваційною технологією захисту є оптимальним вибором для підтримання здоров'я кишківника немовлят, профілактики колюк, поліпшення травлення в перші місяці життя та протягом часу введення прикорму, а також для відновлення кишкової функції при різноманітних патологічних станах.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, кишковий мікробіом, пробіотики, *Bifidobacterium breve* BR03, *Bifidobacterium breve* B632.

The application of bifidobacteria strains in the practice of pediatricians and general practitioners of family medicine

A.O. Pysariev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The human microbiome includes trillions of bacteria, many of them play essential roles in their owner's physiology.

Aim – to systematize data on the effective use of *bifidobacteria* for various conditions in pediatric patients.

The article discusses the mechanisms of formation of the natural intestinal microbiome from birth, which consists mainly of strains of bacteria that produce lactic acid and short-chain fatty acids. Mechanisms of the influence of microbiota on biological processes in the body are presented for attention. The article reviews modern probiotics – drugs that, according to the definition of the World Food Organization and the World Health Organization, contain live beneficial microorganisms that occur naturally in the intestines, remain viable throughout the gastrointestinal tract, and effectively maintain the balance of the intestinal microbiome when administered in sufficient quantities. The basis of probiotics is made up of homofermentative *Lactobacteria*, which produce only lactic acid, and heterofermentative *Bifidobacteria*, which belong to the class *Actinobacteria* (gram-positive bacteria), order *Bifidobacteriales* and family *Bifidobacteriaceae*, and which produce both lactic and acetic acid. Given their large numbers in the intestine, especially in young children, their symbiotic relationship with humans, and their contribution to the breakdown of breast milk oligosaccharides, the article reviews the pharmacological aspects of the use of bifidobacteria, which are considered ideal probiotics for infants.

Conclusions. A unique complex with two strains of *Bifidobacterium breve* and innovative protection technology is the optimal choice for maintaining intestinal health in infants, preventing colic, improving digestion in the first months of life and during the introduction of complementary foods, as well as for restoring intestinal function in various pathological conditions.

The author declares no conflict of interest.

Keywords: children, intestinal microbiome, probiotics, *Bifidobacterium breve* BR03, *Bifidobacterium breve* B632.

Мікробіом людини складається з трильйона бактерій, багато з яких відіграють життєвоважливу роль у фізіології їхнього власника. Вважають, що мікробіом починає формуватися від народження та змінюється протягом усього життя людини залежно від обставин.

Останні дані свідчать, що до народження плід не є стерильним, хоча існує теорія «стерильної матки». Ця теорія має на увазі, що здоровий плід розвивається в стерильному середовищі внутрішньо-

утробно, а мікробна колонізація починається після народження, за винятком внутрішньоутробних інфекцій під час вагітності [64]. Однак у різні роки цю теорію піддавали сумніву, коли за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції виявили мікробні компоненти в плаценті, амніотичній рідині [19], пуповинній крові [18], меконії та плодкових оболонках навіть при неускладнених вагітностях, що закінчилися нормальними пологами [64,69].

Інша теорія пояснює бактеріальний мікробіом плода рівнем фонового забруднення, хоча рівні

цитокінів та імуномодуючих коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) свідчать, що бактеріальна ДНК і КЛЖК присутні внутрішньоутробно і можуть впливати на розвиток імунної системи плода [69]. Група дослідників [60], проаналізувавши кишківник плодів після штучного переривання вагітності в малих термінах, виявили бактеріальні структури. Запропоновано різні варіанти походження мікробної колонізації, як то висхідна інфекція із сечостатевого тракту, або проходження її через слизові оболонки, такі як ротова порожнина або шлунково-кишковий тракт (ШКТ) вагітних жінок. Однак, враховуючи, що інтраамніотична інфекція присутня у 3,9% усіх жінок, які народжують [84], виявлення плацентарних мікробних частинок також може представляти клінічно не очевидні або латентні інфекції [60] і мікробні структури можуть іноді виявлятися залежно від чутливості методу.

Захисники гіпотези стерильної матки наголошують, що немає доказів життєздатності виявлених бактеріальних структур [60], не виявлено ні мікробних, ні вірусних спільнот у зразках амніотичної рідини від здорових доношених вагітностей, а також поки не вдалися спроби культивувати життєздатні бактерії з плацентарного біоптату при здорових вагітностях [44,47,60], відмітаючи ідею плацентарного мікробіому як такого.

Цікава теорія, яка може допомогти об'єднати всі суперечливі спостереження, полягає в тому, що частинки, отримані з бактерій, грибків або вірусів, або бактерії, як частина материнської мікробіоти, можуть поглинатися імунними клітинами і транспортуватися через кровотік або лімфатичну систему до плаценти і далі до різних ділянок плода і таким чином сприяти формуванню імунної системи плода [82].

Мікробіота – це співдружність мікроорганізмів, які можуть бути коменсальними, симбіотичними або патогенними, виявленими у всіх багатоклітинних організмах, у т.ч. рослинах. Мікробіота включає бактерії, археї, найпростіші, гриби і віруси та має вирішальне значення для імунологічного, гормонального і метаболічного гомеостазу їхнього господаря. Крім того, мікробіота людини, також відома як «прихований орган», містить у 150 разів більше генетичної інформації, ніж увесь геном людини. Хоча «мікробіота» і «мікробіом» часто взаємозамінні, існують певні відмінності між цими двома термінами. Мікробіота описує живі мікроорганізми, що знахо-

дяться в певному середовищі, наприклад, мікробіота порожнини рота і кишківника. Мікробіом належить до сукупності геномів усіх мікроорганізмів у навколишньому середовищі, яка включає не лише спільноту мікроорганізмів, але й мікробні структурні елементи, метаболіти та умови навколишнього середовища. Виходячи з цього, мікробіом кожної людини унікальний і вважається окремим органом. Сам термін «мікробіом» запроваджений у 2001 р. Співвідношення кількості генів людини і мікроорганізмів, що її населяють, – приблизно 1:150. Вага мікробіому залежить від маси тіла людини і становить 1,2-3,5 кг [13].

Мікробіом кишківника є динамічною системою мікроорганізмів, представленою 4 основними аксонометричними типами. Склад мікробіому кишківника визначається складним комплексом фізіологічних чинників, впливом зовнішнього середовища, а також фармакологічних і терапевтичних заходів під час хвороби [50]. Порівняно з іншими частинами тіла людини ШКТ містить найбільшу кількість мікроорганізмів – не менше ніж ~100 трильйонів [46].

Мікробіота може впливати на біологічні процеси декількома механізмами. Для отримання енергії та поживних речовин з їжі мікробіота відіграє вирішальну роль завдяки різноманітним метаболічним генам, які забезпечують незалежні унікальні ферменти та біохімічні процеси [77]. Крім того, біосинтез біоактивних молекул, таких як вітаміни, амінокислоти та ліпіди, також сильно залежать від кишкової мікробіоти. Щодо імунної системи, то мікробіота людини не тільки захищає господаря від зовнішніх збудників, виробляючи протимікробні речовини, але й слугує вагомим компонентом у розбудові слизової оболонки кишківника та імунної системи [35]. Отже, мікробіом людини має величезний потенціал для захисту мікроорганізму і його метаболічної підтримки. Дослідниками встановлено [39], що пошкоджена або змінена мікробіота може бути чинником розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, захворювань опорно-рухового апарату та онкологічних захворювань.

На початку вагітності в майбутніх матерів структура мікробіому кишківника подібна до такої в здорових невагітних жінок, що характеризується високою кількістю *Bacteroides* і *Firmicutes*

[40]. З першого по третій триместри відбуваються глибокі зміни в кишківнику вагітних, де кількість бактерій, що утворюють бутират у процесі життєдіяльності, значно знижується, тоді як кількість протеобактерій і біфідобактерій, що виробляють молочну кислоту, значно збільшується [40,56]. Зміни в мікробному складі разом з імунними та метаболічними змінами часто викликають збільшення маси тіла у здорових вагітних жінок [56]. Ускладнення вагітності також пов'язані з несприятливими наслідками для матері й дитини в короткостроковій і віддаленій перспективі. Мікробіом кишківника є ключовим чинником для підтримання здоров'я поза вагітністю і може призводити до ускладнень вагітності. Пробиотичні добавки можуть допомогти регулювати незбалансований склад мікрофлори, який спостерігається при ожирінні та діабеті. Доведено захисну роль пробіотиків при преєклампсії, гестаційному діабеті, вагінальних інфекціях, збільшенні маси тіла матері й дитини та алергічних захворюваннях. Щоб поліпшити стан здоров'я матері й плода, слід відновити мікробіом кишківника вагітної за допомогою пробіотиків, які застосовувалися і вивчалися в багатьох клінічних дослідженнях [1,20,32].

Мета – систематизувати дані щодо ефективного застосування біфідобактерій при різних станах у педіатричних пацієнтів.

Концепція про пробіотики належить лауреатові Нобелівської премії Eli Metchnikoff, який припустив, що «проковтнуті лактобацили можуть витіснити бактерії, що виробляють токсини, зміцнюючи здоров'я, продовжуючи життя». Lilly та Stillwell ввели термін «пробиотики» в 1965 р. Пробиотики розглядаються як мікробні чинники, які стимулюють зростання інших організмів, маючи корисну дію на організм господаря. Як субстанції, що не перетравлюються, пробіотики чинять важливий фізіологічний вплив на організм господаря шляхом стимуляції росту або обмеження життєдіяльності корінних нативних бактерій макроорганізму.

Відповідно до вимог Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотиками є тільки ті препарати, які відповідають критеріям відбору штамів: вони мають бути чітко ідентифікованими, не токсичними, не патогенними, міститися в кількості не менше ніж 10^6 КУО/мл, зберігати життєздатність під час проходження через увесь ШКТ і під час зберігання [26], повинні мати ви-

соку антагоністичну активність проти патогенної мікрофлори та здатність до адгезії на клітинах епітелію макроорганізму [59,79]. Здатність біфідобактерій прикріплюватися до епітеліоцитів дуже важлива для колонізації ШКТ, вона запобігає їхній швидкій елімінації з кишківника, забезпечуючи конкурентоспроможність в екосистемі [59].

Пробиотики є біологічно активними добавками, які активізують метаболічні процеси в макроорганізмі; так вони вибірково стимулюють розповсюдження пробіотичних штамів і сприяють антагонізму пробіотиків щодо патогенної та умовно-патогенної флори, захищаючи організм дитини від збудників інфекції. Суміш пробіотиків і пробіотиків називають симбіотичними препаратами, які корисно впливають на здоров'я людини та вибірково стимулюють ріст і функціональну активність як власних пробіотиків, що населяють організм господаря, так і екзогенного походження. Симбіотичні препарати сприяють імуногенним властивостям корисних для дитини мікроорганізмів за рахунок збільшення вироблення ними метаболітів з імуномодельючими властивостями, а також за рахунок стимуляції росту нормальної мікробіоти, яка посилює клітинний імунітет [15].

Бактеріальні метаболіти або біологічно активні сполуки, що утворюються під час бродіння, називаються постбіотиками, а також можуть сприятливо впливати на господаря [75]. До постбіотиків можна віднести метаболіти, такі як КЛЖК, сахариди, такі як полісахарид А, а також секретовані молекули, такі як лактоцепін та інші. За поточними науковими дослідженнями, постбіотики потенційно безпечніші за їхні батьківські живі клітини як альтернативні агенти. Завдяки відмінним клінічним, технологічним і економічним властивостям їх можна використовувати як перспективні інструменти в харчовій та фармацевтичній промисловості для досягнення терапевтичних цілей, користі для здоров'я та користі як функціональна їжа [81].

Створені пробіотики та збагачені пробіотиками харчові субстанції – це наступне покоління живих біотерапевтичних препаратів, генетично модифікованих для націлювання на певні захворювання. З розвитком біологічного синтезу стає все більш складним розроблення пробіотиків, однак це призводить до створення нових методів лікування інфекцій, метаболічних розладів і за-

палень, а також для їхнього діагностування і запобігання [2]. До прикладу, використання дитячої молочної суміші з постбіотиками, отриманими в результаті ферментації *Streptococcus thermophilus* (ST065) та *Bifidobacterium breve*, сприяє виробленню кишкового секреторного IgA і полегшує тяжкість діареї [74].

Традиційні пробіотики мають такі механізми дії: продукція КЛЖК і гістаміну [69]; модуляція складу й активності мікробіоти організму; досягнення цілісності епітеліального бар'єру; модуляція імунної системи господаря й нейротрансмітерів центральної нервової системи; модуляція експресії генів тканин організму, віддалених від ШКТ; вплив на рівень гормонів; адгезія на слизову і пригнічення адгезії/росту патогенів [36]; пригнічення експресії чинників вірулентності патогенів; продукція ферментів; синтез вітамінів і продукція бактеріоцинів – білків з антибактеріальним ефектом [34,60].

Пробіотики також відіграють ключову роль у підтриманні або відновленні балансу кишкової мікробіоти людини, що є вирішальним чинником у пом'якшенні хвороб і збереженні здоров'я господаря. Дослідження різних видів біфідобактерій виявляє значні перспективи в розробленні як пробіотиків наступного покоління завдяки їхній глибокій взаємодії з імунними клітинами господаря та здатності регулювати метаболізм мікробіому шляхом значного впливу на вироблення метаболітів [76]. Ці бактерії виявляють значний потенціал у вирішенні різних проблем зі здоров'ям, таких як кишкові розлади, серцево-судинні захворювання, розлади сну, поведінки тощо. Враховуючи численні медичні публікації, стрімко зростає впродовж останніх років застосування пробіотиків у педіатрії.

Рід *Bifidobacterium* належить до класу *Actinobacteria* (грампозитивні бактерії), порядку *Bifidobacteriales* і родини *Bifidobacteriaceae*. З точки зору метаболізму, біфідобактерії розщеплюють моносахариди фруктозо-6-фосфатний шляхом з утворенням кінцевих метаболітів – ацетату, лактату й етанолу [10]. Біфідобактерії є однією з домінуючих бактеріальних популяцій у ШКТ дітей від народження. Серед описаних видів клінічно значущими є *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*.

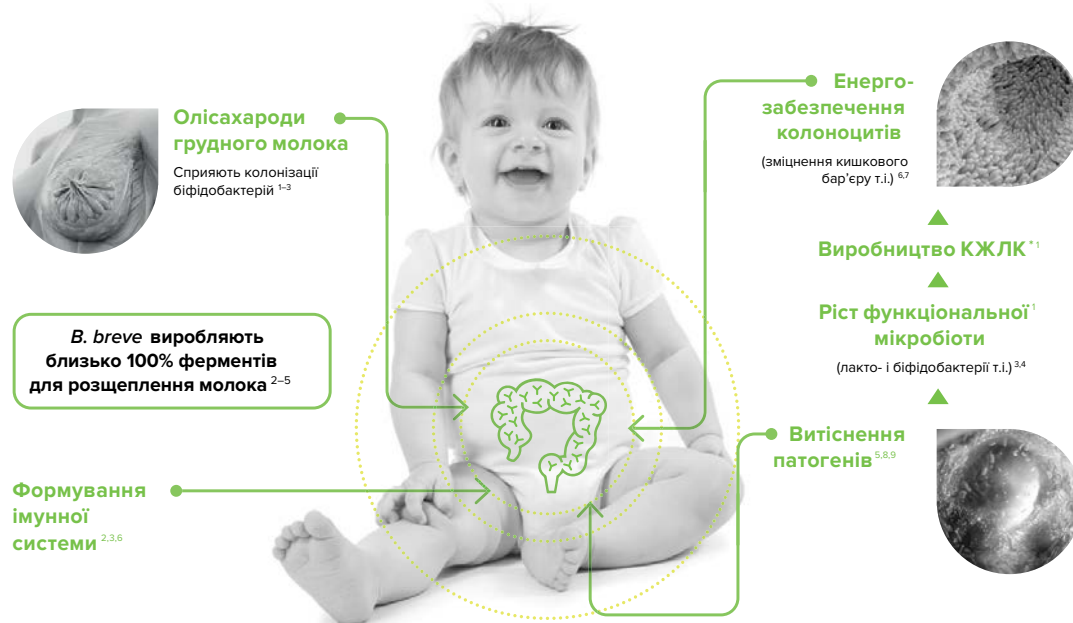
Найпоширенішими пробіотиками є різні види лактобактерій і біфідобактерій, причому серед

останніх переважає *Bifidobacterium breve* [34]. З одного боку, такі штами модулюють кишковий мікробіом, конкуруючи з патогенними адгезантами та пригнічуючи їх. З іншого боку, вони виробляють антибактеріальні речовини, КЛЖК і протизапальні цитокіни, тим самим збільшуючи слизовий шар і зміцнюючи клітинні з'єднання [36].

Колонізація новонародженого починається в пологах і триває до досягнення ним 3-річного віку. Саме в цьому віці мікробіота набуває такої самої різноманітності, як у дорослого [35]. Під час проходження через родові шляхи і за першого контакту з материнським тілом дитина отримує початковий набір мікроорганізмів. Основу цієї мікрофлори становлять біфідобактерії та лактобактерії, які є ключовими в підтриманні здоров'я травної системи новонародженого. На мікробіоту новонародженого впливають склад мікробіоти з піхви і шкіри матері, характер пологів (природні або кесарів розтин), термін гестації та умови перебування в пологовому будинку, характер вигодовування (природне або штучне), побутові умови, наявність домашніх тварин, географія проживання (міське або сільське), національні традиції виховування дітей, а також застосування антибактеріальних препаратів або інших регулярних фармакологічних засобів [51].

У перші тижні життя немовляти мікрофлора заселяється поступово. Вертикальне передавання мікробіоти від матері дитині при народженні є першим знайомством малюка з мікробіотою. Початково домінують *Bifidobacterium longum* і лактобактерії, а далі поступово до мікробіоти додаються інші види – *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*. Цей природний процес колонізації в подальшому впливає на етапність введення прикорму: від фруктових пюре до каш і м'яса, адже різні групи бактерій допомагають адаптувати кишківник до нових типів їжі.

Період новонародженості є відповідальним етапом для шлунково-кишкової колонізації, неускладнений перебіг якого сприяє формуванню збалансованого складу кишкової мікробіоти. Немовлята, які страждають на шлунково-кишкові розлади і кольки, зригування блювання й закрепи, мають знижене фекально-бактеріальне розмаїття порівняно зі здоровими, а також демонструють більшу поширеність грамнегативних, особливо колиформних бактерій, та зниження



Примітки: * – КЖЛК – коротколанцюгові жирні кислоти. 1. Stuivenberg G. et al. (2022). Why Are Bifidobacteria Important for Infants?. *Microorganisms*. 10. 2. Lugli G. et al. (2020, May 1). Investigating bifidobacteria and human milk oligosaccharide composition of lactating mothers. *FEMS Microbiol Ecol*. 96: fiae049. 3. Mogna L. et al. (2014). Capability of the Two Microorganisms *Bifidobacterium breve* B632 and *Bifidobacterium breve* BR03 to Colonize the Intestinal Microbiota of Children. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 48: S37-S39. 4. Giglione E. et al. (2016). The Association of *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 50: S1640-S167. 5. Simone M. et al. (2014). The Probiotic *Bifidobacterium breve* B632 Inhibited the Growth of Enterobacteriaceae within Colicky Infant Microbiota Cultures. *BioMed Research International*. 2014. 6. Klemenak M. et al. (2015). Administration of *Bifidobacterium breve* Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 60: 3386–3392. 7. Solito A. et al. (2021). Supplementation with *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical nutrition*. 40; 7: 4585–4594. 8. Giglione E. et al. (2016). The Association of *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 50: S164-S167. 9. Grönlund M. et al. (2011). Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut microbes*. 2: 227–233.

Рис 1. Вплив біфідобактерій на підтримання здорової кишкової мікробіоти та чинники, що впливають на їхню колонізацію [70]

кількості корисних бактерій, таких як лактобактерії та біфідобактерії [3].

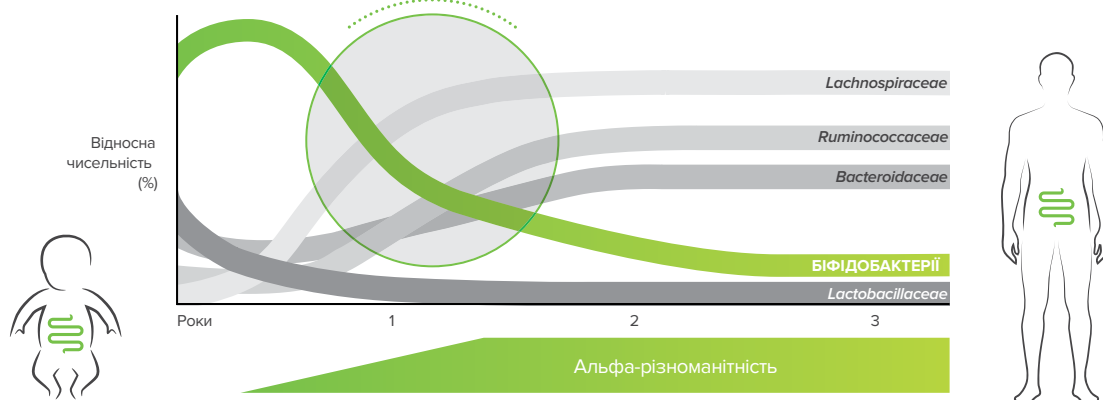
Детально розглянувши проблему, визначено, що *Bifidobacterium spp.* демонструють як міжштамові, так і внутрішньоштамові варіації в метаболічних і ферментативних функціях [70]. За даними геномного аналізу, окремі штами *Bifidobacterium longum* та *Bifidobacterium breve* відрізняються за кількістю генів утилізації олігосахаридів грудного молока (ОГМ), що змінює їхню здатність використовувати ці сполуки як джерело поживних речовин [45]. Таким чином, підозрюють, що штами пробіотичних культур здатні ефективно перетравлювати ОГМ і домінувати в кишківнику немовляти на грудному вигодовуванні. Зміни в дієті та способі життя матерів у різних частинах світу можуть впливати на склад ОГМ і рівень біфідобактерій – колонізаторів кишківника немовляти (рис. 1). В одному з досліджень виявлено домінування біфідобактерій, що корелювало зі зниженою колонізацією організмів із генами антимікробної резистентності, а це може свідчити про важливу

функцію кишкової мікробіоти для боротьби з інфекцією [70,73].

За умови продовження грудного вигодовування після 12 місяців життя, у кишкової мікробіоти дитини все ще домінують біфідобактерії та лактобактерії, але загальна кількість біфідобактерій буде очікувано повільно знижуватися, причому це залежить не від переходу на тверду їжу, а саме на часткове продовження вживання грудного молока [7,8,21,70]. Отже, біфідобактерії допомагають створювати й модулювати склад мікробіоти і полегшують метаболічну взаємодію для сприяння здоровій мікробній спільноті (рис. 2). Крім того, основні ферментаційні метаболіти біфідобактерій, оцтова і молочна кислоти, протидіють патогенам, таким як сальмонела та лістерія, і можуть обмежити поширення інфекції [8]. Також за рахунок біфідобактерій та інших представників мікробіоти кишківника немовлят на грудному вигодовуванні можна зменшити ризик некротичного ентероколіту (НЕК), який є руйнівним і найпоширенішим захворюванням

Траєкторії здорового розвитку найпоширеніших таксонів у перші роки життя:

Родина Біфідобактерій сприяє ферментації молока та суміші⁴



ДО ТОГО ЧАСУ, КОЛИ ДИТИНІ ВИПОВНИТЬСЯ ТРИ РОКИ, РІЗНОМАНІТНІСТЬ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА СТАЄ ПОДІБНОЮ ДО ДОРΟΣЛИХ

Примітки: 1. Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J., Wydau-Dematteis S. (2018). The developing gut microbiota and its consequences for health. J Dev Orig Health Dis. 9(6): 590-597. 2. Arrieta M.C. (2023). Microbial colonization as a determinant factor for health during the first 1000 days of life. BIOCODEX Microbiota Institute. Updated 2023. Accessed July 12, 2023. URL: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/en/pro/microbial-colonization-determinant-factor-health-during-first-1000-days-life>. 3. Panda S., El khader I., Casellas F. et al. (2014). Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. PLoS One. 9 (4): e95476. Published 2014 Apr 18. 4. Borewicz K., Brück W.M. (2024, Feb 2). Supplemented Infant Formula and Human Breast Milk Show Similar Patterns in Modulating Infant Microbiota Composition and Function In Vitro. Int J Mol Sci. 25(3): 1806.

Рис 1. Мікрофлора кишківника формується протягом перших 1000 днів життя дитини

у недоношених дітей, що спричиняє високий рівень захворюваності й смертності [11]. У сукупності ці спостереження підкреслюють важливість інтеграції біфідобактерій у кишкову мікробіоту на ранньому етапі життя.

Роль біфідобактерії у травленні й розвитку дитини. *Bifidobacterium breve*: розщеплює олігосахариди до простих цукрів, якими згодом живляться *Lactobacillus*; ферментує грудне молоко до напівелементних білків, що полегшує його засвоєння; активно бере участь у профілактиці дитячих кольок, зменшуючи газоутворення й запальні реакції; сприяє формуванню кислого середовища, яке гальмує ріст патогенів.

Bifidobacterium longum: першим колонізує кишківник новонародженого; допомагає модулювати імунну систему і знижує ризик алергічних реакцій.

Bifidobacterium infantis: особливо ефективно перетравлює олігосахариди грудного молока; підтримує бар'єрну функцію слизової оболонки кишківника.

Bifidobacterium bifidum: бере участь у синтезі вітамінів групи В; підвищує ефективність засвоєння мікроелементів, зокрема, заліза й кальцію.

Враховуючи їхню велику чисельність у кишківнику дітей раннього віку, їхній симбіотичний зв'язок із людиною та сприяння розщепленню

ОГМ, біфідобактерії часто вважаються ідеальними пробіотиками для немовлят [58]. Але немовлята, народжені шляхом кесаревого розтину або передчасно, колонізуються бактеріями епідермального походження, що може бути пов'язано з вищим ризиком розвитку алергії та астми порівняно з немовлятами, які отримали початкову мікробіоту з материнської вагінальної флори [9,43].

Bifidobacterium breve – вид грампозитивних, анаеробних, паличкоподібних бактерій, що належать до роду *Bifidobacteria*. *Bifidobacterium breve* зазвичай виділяють із кишківника немовлят, особливо тих, яких годують грудьми [78]. Зовсім недавно штами *Bifidobacterium breve* також були виявлені в грудному молоці [27]. Причина, чому їхня кількість настільки велика в цих локаціях, може полягати в їхній здатності використовувати ОГМ – дуже вибіркового пребіотиків, які містяться в грудному молоці [31]. Корисні ефекти поширених пробіотичних штамів *Bifidobacterium breve* полягають у тому, що вони здатні вибірково розщепити ОГМ, на відміну від традиційних пребіотиків.

Під час ферментації ОГМ штами *Bifidobacterium breve* можуть виробляти КЛЖК, які сприяють здоровому середовищу кишківника. Крім того, штами *Bifidobacterium breve* зазвичай містять ряд

ферментів, які допомагають розщеплювати крохмаль, цукор (у т.ч. лактозу), тим самим підтримують природне травлення і засвоєння поживних речовин. Це – одна з причин, чому штами *Bifidobacterium breve* є популярними пробіотиками для дітей і новонароджених. Деякі штами *Bifidobacterium breve* успішно випробувані у дітей і також показали свою ефективність при низці захворювань.

Важливим аспектом початкового відбору пробіотичного штаму є оцінювання моделей стійкості до антибіотиків. Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) стверджує, що бактеріальні штами, які використовуються в комерційних продуктах, не повинні мати переданої стійкості до антибіотиків, і наполегливо рекомендує оцінювати мінімальні інгібуючі концентрації, найважливіших антимікробних агентів, які використовуються в медицині, на етапі відбору пробіотичних штамів.

Загальна концепція пробіотиків привела до масового застосування їх у ряді продуктів для зміцнення здоров'я немовлят, для яких специфічність штаму, безпечність та ефективність, пов'язані з конкретним штамом пробіотиків, чітко не визначені. *Bifidobacterium breve* M-16V з'явився як пробіотичний штам, який позитивно впливає на здоров'я немовлят, особливо недоношених, і має підтверджену історію безпечності. Усе більше доказів свідчать на користь застосування M-16V як придатного пробіотика для немовлят у ранньому віці для сприяння здоровій колонізації та дозріванню мікробіоти в кишківнику недоношених немовлят і запобігання розвитку НЕК чи алергічних захворювань [83].

Вплив штамів біфідобактерій на імунну систему. Здатність до зв'язування між біфідобактеріями та ентероцитами відіграє важливу роль у тренуванні й дозріванні незрілої імунної системи у дітей груп ризику через запуск прозапальних реакцій [31]. Як уже згадувалося, немовлята, народжені шляхом кесаревого розтину, піддаються меншій кількості шляхів вертикальної передачі мікроорганізмів, що підвищує ймовірність того, що вони отримають їх із зовнішнього середовища замість звичайних анаеробів, які надходять із піхви матері або фекалій [23,51]. Не дивно, що колонізація біфідобактеріями у новонароджених після кесаревого розтину відбувається набагато повільніше порівняно з тими, хто народився через природні пологові шляхи. Ця затримка може

поліпшити прилипання потенційно патогенних мікробів, таких як кишкова паличка, до кишкового епітелію і може призводити до високих титрів бактеріальних токсинів у кровообігу або до інфекції [70].

Варіації щодо здатності прилипання між штамами біфідобактерій можуть викликати імунологічні відхилення. Наприклад, *Bifidobacterium adolescentis* краще прилипає до слизової оболонки кишківника, ніж *Bifidobacterium bifidum*, і немовлята, переважно колонізовані *Bifidobacterium bifidum*, а не *Bifidobacterium adolescentis*, піддаються більшому ризику алергії [31,70]. Крім того, знижена колонізація біфідобактерій асоціюється з вищим ризиком інших атопічних захворювань, у т.ч. дерматиту й екземи. Враховуючи те, що вони характеризуються гіперактивною імунною відповіддю IgE, імовірно, що біфідобактерії відіграють роль у модулюванні реакцій власника на звичайні алергени. Дослідження [72] свідчить, що зниження кількості *Bifidobacterium longum* перешкоджає дозріванню циркулюючих Т-регуляторних клітин і підвищує ризик алергії. Клінічні дослідження також показують, що штами біфідобактерій можуть поліпшувати ліпідний профіль плазми в дітей, а деякі можуть зменшити частоту НЕК у недоношених дітей [70,80], хоча ступінь ролі імунomodуляції не визначений.

Вплив метаболітів біфідобактерій. КЛЖК є основним продуктом життєдіяльності біфідобактерій, наслідком ферментації неперетравлюваних полісахаридів, у т.ч. ОГМ [16]. Найважливішими з КЛЖК за впливом на здоров'я людини є форміат, ацетат, бутират і пропіонат, оскільки вони становлять переважну більшість за присутністю в товстій кишці [67]. Ці сполуки багатofункціональні для здоров'я людини і відіграють важливу роль у цілісності кишкового бар'єру, рН кишківника та інгібуванні патогенів, але вони мають особливе значення для розвитку дітей, оскільки діють як їжа для кишкового епітелію [70]. Завдяки цьому зменшується транслокація шкідливих сполук, таких як ліпополісахариди та інші бактеріальні токсини, з кишківника в кровообіг, тим самим захищаючи від них новонародженого [49]. Враховуючи, що ліпополісахариди присутні у дитячій молочній суміші та можуть підвищувати проникність кишкового епітелію, – то ще більшого значення набуває зменшення проникливості кишкового епітелію дітей, яких не годують грудьми [55].

Зростає визнання участі метаболітів біфідобактерій у модуляції багатьох нейрохімічних шляхів через взаємопов'язану вісь «кишківник-мозок». Мікроорганізми можуть впливати на процеси центральної нервової системи в обох напрямках через блукаючий нерв [29] і через модуляцію імунної системи, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі і метаболізм триптофану [24], а також їхню здатність синтезувати низку нейромедіаторів і виробляти вищезгадані метаболіти, такі як КЛЖК, які володіють нейроактивними властивостями [66,70]. На додаток до давно відомої ролі товстої кишки в постачанні енергії та трофічних чинниках, а також у регулюванні колоній Т-регуляторних (Treg) клітин [6], зростає кількість доказів, що підтверджують ідею про те, що КЛЖК також здійснюють вирішальний фізіологічний вплив на кілька органів, у т.ч. мозок. Крім того, передавання сигналів від мозку до кишківника може безпосередньо впливати на мікробіоту через імунну систему або кишкові функції, такі як моторика, вивільнення нейромедіаторів та імунний тонус кишківника [29,70].

Протизапальна активність *Bifidobacterium breve*, а також її дія при ентериті та ентероколіті. Запалення – це фізіологічна реакція, яка зазвичай викликається пошкодженням тканин. Запальна реакція є захисним механізмом господаря від інфекції та травми. Біфідобактерії колонізують переважно ротову порожнину і ШКТ. Отже, вони застосовуються для пригнічення й запобігання деяким запальним процесам порожнини рота і кишківника, у т.ч. синдрому подразненого кишківника.

Дослідження *in vitro* свідчить, що біфідобактерії захищають ентероцити від запальної реакції унаслідок протидії міграції нейтрофілів і частково зменшують адгезію патогенів. *Bifidobacterium breve*, збільшуючи вироблення ацетату та знижуючи вироблення триметиламіну на тваринних моделях, запобігають руйнівному НЕК, послабляючи ендотеліальну дисфункцію [61]. Механістичні дослідження показують, що *Bifidobacterium breve* M-16V може сприяти ранній колонізації кишківника мікроорганізмами, регулюючи імунітет господаря та запобігаючи запальній реакції. Комплекс *Bifidobacterium breve* BR03 і *Bifidobacterium breve* B632 зменшує вироблення прозапальних речовин цитокінів TNF- α [38]. Деякі штами також пригнічують запалення шкіри, наприклад, суміш *Bifidobacterium breve* M-16V і *Bifidobacterium longum*

BB536 знижує розвиток екземи й atopічного дерматиту у немовлят [17,23,38].

Симбіотична формула, що містить пробіотики (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*) і пребіотики галактоолігосахариди, поліпшує абсорбційну функцію кишківника та моторику в пацієнтів із синдромом короткої кишки [14]. Поєднання *Bifidobacterium breve* Yakult і *Lactobacillus casei* Shirota може запобігти ентероколіту в немовлят, знизити частоту виникнення НЕК і поліпшити моторику кишківника в немовлят. Три штами *Bifidobacterium breve* і один штам *Bifidobacterium longum* демонструють потенціал у лікуванні кишкових розладів у новонароджених, таких як дитячі кольки [4]. *Bifidobacterium breve* достовірно у здорових новонароджених на грудному вигодовуванні сприяє профілактиці функціональних шлунково-кишкових розладів і поліпшенню консистенції випорожнення. У дослідженні [4] описано здатність штамів *Bifidobacterium breve* пригнічувати *in vitro* ріст патогенних мікроорганізмів, у т.ч. коліформів, виділених від новонароджених із кольками.

У здорових жінок після нормальної доношеної вагітності без інфекційних і перинатальних проблем виділений штам *Bifidobacterium breve* DSM 32583 [42]. *Bifidobacterium breve* DSM 32583 демонструє хорошу адгезію до ентероцитів порівняно з іншими пробіотичними штамми, зокрема, *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 і *Lactobacillus rhamnosus* GG. Крім того, *Bifidobacterium breve* DSM 32583 пригнічує ріст штамів патогенів *in vitro*, а також витримує умови, що імітують ті, що присутні в ШКТ, здатний прилипати до епітеліальних клітин людини і пригнічувати ріст потенційно патогенних мікроорганізмів [37]. Його стійкість до антибіотиків порівнянна з характеристиками відомих пробіотичних штамів, а геном *Bifidobacterium breve* DSM 32583 не містить ні плазмід, ні генів вірулентності [41].

Вважається, що історія молочних продуктів, збагачених *Bifidobacterium breve*, починається на початку 1970-х років, а комерційне виробництво таких продуктів стартувало в Японії на початку 1980-х років [17,43]. Однією з ключових функцій біфідобактерій у складі функціонального харчування є їхня здатність до ферментації білків, зокрема, розщеплення складних молочних білків до напівелементних фрагментів, які значно краще засвоюються кишківником дитини [52]. Цей процес біологічного гідролізу забезпечує м'яке, природне перетравлення білкових компонентів, знижує ризик

алергічної сенсibiliзації та поліпшує нутритивну підтримку вразливих груп немовлят, особливо з гастроінтестинальними порушеннями [53].

Відповідно до цієї потреби, виробники молочних сумішей створюють спеціалізовані гіпоалергенні або напівелементні молочні суміші, які широко застосовуються в педіатричній практиці. Напівелементні білкові структури – це основний компонент для годування дітей з мальабсорбцією, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, харчовою алергією, а також у післяопераційний період [63]. За даними аналітичних звітів, у Європі щороку споживається понад 230 тис. т дитячих молочних сумішей, з яких лише близько 4–5% становлять продукти з напівелементними білками або пробіотично зброжені формули [49]. У США спостерігається подібна картина: у 2022 р. продано понад 900 млн порцій дитячої молочної суміші, з яких <6% припадало на спеціалізовані продукти з гідролізованими білками [55].

Позитивний вплив комплексу *Bifidobacterium breve* BR03 і B632 на формування мікробіоти та функцію травної системи немовлят. Пробиотичний комплекс *Bifidobacterium breve* BR03 і B632 є одним із найперспективніших у сучасній педіатричній практиці для підтримання здорової мікробіоти немовлят [52]. Він виявляє потужну здатність колонізувати кишківник дітей і забезпечувати стабільну присутність у мікробіоті [53]. Ці штами демонструють виражену антипатогенну активність *in vitro* щодо чотирьох біотипів *Escherichia coli* та представників *Enterobacteriaceae* [71]. Вони також сприяють синтезу КЛЖК, таких як ацетат, що є критично важливим для живлення ентероцитів і формування бар'єрної функції кишківника [71].

Отже, застосування *Bifidobacterium breve*, зокрема штамів BR03 і B632, у складі пробіотичних добавок або негідролізованих формул, сприяє фізіологічному гідролізу білків і засвоєнню поживних речовин. Це підтримує ріст, нормалізацію травлення і профілактику шлунково-кишкових розладів у немовлят, особливо тих, хто має ризики порушеного травлення або мікробіотичного дисбалансу [52,54].

У дослідженні I. Aloisio та співавт. (2018) показано, що 3-місячне застосування цього комплексу в немовлят знижує частоту блювання на 56%, а розладів випорожнення – на 46,5% [5]. У дітей, народжених природним шляхом, поліпшується консистенція випорожнень за Бристольською шкалою (від 6 до 5 балів) [5]. Жодних побічних ефектів не зафіксовано, що підтверджує безпечність застосування комплексу в ранньому дитячому віці [5].

Комплекс BR03 і B632 чинить імуномодулювальну дію: він здатен стимулювати продукцію інтерлейкіну-6 макрофагами, що є частиною дозрівання імунної відповіді в дітей [54]. В умовах відсутності природного вертикального передавання мікробіоти (наприклад, при кесаревому розтині), ці пробіотики допомагають створити сприятливий мікробний ландшафт, знижуючи ризик дисбіозу [33].

Обидва штами мають здатність розщеплювати олігосахариди грудного молока, а також білки й вуглеводи, сприяючи пристінковому травленню і повноцінному засвоєнню поживних речовин [57]. За даними *in silico* моделювання, *Bifidobacterium breve* продукує понад 99% молочних ензимів для метаболізму компонентів грудного молока [48].

На практиці ці штами є ефективними в запобіганні дитячим колькам. Їхня здатність пригнічувати ріст коліформ і *Klebsiella* корелює з поліпшенням самопочуття немовлят і зменшенням тривалості щоденного плачу на 74% порівняно з плацебо-групою [30]. Також зафіксовано запобігання надмірному набору маси тіла без супутнього застосування антибіотиків [5].

Пробиотичний комплекс BR03/B632 також рекомендований для поліпшення переносимості прикорму, а також полегшення переходу з грудного на змішане або штучне вигодовування, що супроводжується високими метаболічними навантаженнями на травну систему немовляти [22].

Молочні суміші часто використовуються для догодовування дітей і тих, які перебувають на грудному вигодовуванні та мають недостатній енергетичний об'єм молока. За останні десятиліття доведено, що наявність пробіотиків у молочних сумішах позитивно впливає на травлення і розвиток дитини [62]. Такі суміші особливо рекомендовані педіатрами за наявності травних розладів або алергічних проявів, що є виправданим клінічним підходом [62]. Утім, більшість стандартних сумішей (формул) не містять живих форм біфідобактерій, а спеціалізовані молочні суміші містять переважно окремі види лактобактерій, які не мають такої вираженої здатності до колонізації кишківника немовлят, як біфідобактерії [12]. Тому вигодовування лише стандартною формулою обмежує формування повноцінного мікробіотичного профілю в дитини, особливо в перші 1000 днів життя [12]. У таких випадках додавання пробіотичних штамів *Bifidobacterium breve*, зокрема BR03 і B632, безпосередньо до розведеної молочної суміші є ефективним способом

підтримання мікробіотичного балансу, профілактики функціональних шлунково-кишкових розладів і поліпшення метаболізму нутрієнтів [22].

Висновки

Отже, завдяки унікальній формулі з двома біфідострамами та інноваційній технології захисту

комплекс зі штамми *Bifidobacterium breve* є оптимальним вибором для підтримання здоров'я кишківника немовлят, профілактики кольок і поліпшення травлення в перші місяці життя і протягом введення прикорму.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abbasi A, Aghebati-Maleki A, Yousefi M, Aghebati-Maleki L. (2021). Probiotic intervention as a potential therapeutic for managing gestational disorders and improving pregnancy outcomes. *Journal of reproductive immunology*. 143: 103244. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103244>.
- Aggarwal N, Breedon AME, Davis CM, Hwang IY, Chang MW. (2020). Engineering probiotics for therapeutic applications: recent examples and translational outlook. *Current opinion in biotechnology*. 65: 171-179. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.02.016>.
- Aloisio I, Prodam F, Giglione E, Bozzi Cionci N, Solito A, Bellone S et al. (2018). Three-Month Feeding Integration with Bifidobacterium Strains Prevents Gastrointestinal Symptoms in Healthy Newborns. *Frontiers in nutrition*. 5: 39. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00039>.
- Aloisio I, Santini C, Biavati B, Dinelli G, Cencič A, Chingwaru W et al. (2012). Characterization of Bifidobacterium spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Applied microbiology and biotechnology*. 96(6): 1561-1576. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4138-5>.
- Aloisio I, Santini C, Prodam F et al. (2018). Three-month feeding integration with Bifidobacterium strains prevents gastrointestinal symptoms in healthy newborns. *Frontiers in Nutrition*. 5: 39. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00039>.
- Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikly S, van der Veeken J, de Roos P et al. (2013). Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 504(7480): 451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>.
- Avershina E, Lundgård K, Sekelja M, Dotterud C, Storrø O, Øien T et al. (2016). Transition from infant- to adult-like gut microbiota. *Environmental microbiology*. 18(7): 2226-2236. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13248>.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P et al. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell host & microbe*. 17(5): 690-703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>.
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. (2008). Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 38(4): 634-642. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x>.
- Ballard O, Morrow AL. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 60(1): 49-74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>.
- Beghetti I, Biagi E, Martini S, Brigidi P, Corvaglia L, Aceti A. (2019). Human Milk's Hidden Gift: Implications of the Milk Microbiome for Preterm Infants' Health. *Nutrients*. 11(12): 2944. <https://doi.org/10.3390/nu11122944>.
- Béghin L, Tims S, Roelofs M et al. (2021). Fermented infant formula (with Bifidobacterium breve C50 and Streptococcus thermophilus O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clinical Nutrition*. 40(3): 778-787. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.012>.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T et al. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 8(1): 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
- Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. (2010). Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics*. 126(1): e156-e162. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1009>.
- Casiraghi MC, Canzi E, Zanchi R, Donati E, Villa L. (2007). Effects of a synbiotic milk product on human intestinal ecosystem. *Journal of applied microbiology*. 103(2): 499-506. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03273.x>.
- Cheng L, Kiewiet MBG, Logtenberg MJ, Groeneveld A, Nauta A, Schols HA et al. (2020). Effects of Different Human Milk Oligosaccharides on Growth of Bifidobacteria in Monoculture and Co-culture With Faecalibacterium prausnitzii. *Frontiers in microbiology*. 11: 569700. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.569700>.
- Chen J, Chen X and Ho CL (2021) Recent Development of Probiotic Bifidobacteria for Treating Human Diseases. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 9: 770248. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.770248>.
- Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. (2017). Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature medicine*. 23(3): 314-326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
- Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. (2016). Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*. 6: 23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>.
- De Brito Alves JL, de Oliveira Y, Carvalho NNC, Cavalcante RGS, Pereira Lira MM et al. (2019). Gut microbiota and probiotic intervention as a promising therapeutic for pregnant women with cardiometabolic disorders: Present and future directions. *Pharmacological research*. 145: 104252. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104252>.
- Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. (2019). The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends in microbiology*. 27(12): 997-1010. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>.
- Derzhprodspozhyvsluzhba Ukrainy. (2019). Informatsiyni lyst-vkladish do funktsionalnoho dytiachoho kharchuvannia Simbiozis Bebikol. *Vysnovok derzhavnoi sanitarno-epidemiolohichnoi ekspertyzy vid 27.12.2019 r. No.12.2-18-3/28801*. [Держпродспоживслужба України. (2019). Інформаційний лист-вкладиш до функціонального дитячого харчування Сімбіозис Бебікол. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 27.12.2019 р. №12.2-18-3/28801].
- Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, Shimazu S, Yoshida A, Yamada K et al. (2014). Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*. 63(4): 575-585. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-OA-0683>.
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E et al. (2015). Host microbiota constantly controls maturation and function of microglia in the CNS. *Nature neuroscience*. 18(7): 965-977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>.
- Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J et al. (2008). Secreted bioactive factors from Bifidobac-

- terium infantis enhance epithelial cell barrier function. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology.* 295(5): G1025-G1034. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90227.2008>.
26. FAO/WHO. (2002). Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1. URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics2/en/.
27. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E et al. (2013). The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological research.* 69(1): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.001>.
28. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology.* 9(10): 577-589. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.156>.
29. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. (2014). Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Advances in experimental medicine and biology.* 817: 115-133. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5.
30. Giglione E, Dani C, Comberiati P. (2016). The association of Bifidobacterium breve BR03 and B632 is effective to prevent colics in bottle-fed infants: A pilot, controlled, randomized, and double-blind study. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 50; Suppl 2: S164-S167. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000705>.
31. Goldman AS. (2019, Mar). Future Research in the Immune System of Human Milk. *J Pediatr.* 206: 274-279. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.024>.
32. Gomez Arango LF, Barrett HL, Callaway LK, Nitert MD. (2015). Probiotics and pregnancy. *Current diabetes reports.* 15(1): 567. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0567-0>.
33. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. (2011). Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes.* 2(4): 227-233. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16252>.
34. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology.* 11(8): 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
35. Hou K, Wu ZX, Chen XY et al. (2022). Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther.* 7: 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
36. Ilmonen J, Isolauri E, Poussa T, Laitinen K. (2011). Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 30(2): 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.009>.
37. Klaassens ES, Baak ML, Mekkes NJ, Bongoni R, Schaubeck M. Effect of protein modification in synbiotic infant formula on probiotic metabolic activity and bacterial composition in an infant gut-model. *Microbiome Res Rep.* 2024;3:38. <http://dx.doi.org/10.20517/mrr.2024.13>
38. Klemenak M, Dolinšek J, Langerholc T, Di Gioia D, Mičetić-Turk D. (2015). Administration of Bifidobacterium Breve Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* 60: 3386-3392. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3769-7>.
39. Kovatcheva-Datchary P, Arora T. (2013). Nutrition, the gut microbiome and metabolic syndrome. *Best practice & research. Clinical gastroenterology.* 27(1): 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.017>.
40. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK et al. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 150(3): 470-480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.
41. Kujawska M, Neuhaus K, Huptas C et al. (2024). Exploring the Potential Probiotic Properties of Bifidobacterium breve DSM 32583 — A Novel Strain Isolated from Human Milk. *Probiotics & Antimicro. Prot.* Online ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10346-9>.
42. Kujawska M, Schaubeck M, Hall LJ, Neuhaus K. (2023). Draft genome sequence of Bifidobacterium breve DSM 32583, isolated from human milk. *Microbiology resource announcements.* 12(11): e0041223. <https://doi.org/10.1128/MRA.00412-23>.
43. Kumar H, Collado MC, Wopereis H, Salminen S, Knol J, Roeselers G. (2020). The Bifidogenic Effect Revisited—Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life. *Microorganisms.* 8(12): 1855. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121855>.
44. Kuperman AA, Zimmerman A, Hamadia S, Ziv O, Gurevich V, Fichtman B et al. (2020). Deep microbial analysis of multiple placentas shows no evidence for a placental microbiome. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 127(2): 159-169. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15896>.
45. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, Gowrinadh Javvadi S, Wijeyesekera A, Flegg Z et al. (2020). Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem. *The ISME journal.* 14(2): 635-648. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0553-2>.
46. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 444(7122): 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>.
47. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. (2019). Correction to: Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 7(1): 22. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0641-6>.
48. Lugli GA, Milani C, Turroni F et al. (2020). Investigating bifidobacteria and human milk oligosaccharide composition of lactating mothers. *FEMS Microbiology Ecology.* 96(5): fiae049. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiae049>.
49. Market Data Forecast. (2023). Europe Infant Formula Market Report – Trends, Growth & Forecast (2024-2029). URL: <https://www.marketdataforecast.com/>.
50. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in microbiology.* 21(4): 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>.
51. Mercer EM, Ramay HR, Moossavi S, Laforest-Lapointe I, Reyna ME, Becker AB et al. (2024). Divergent maturational patterns of the infant bacterial and fungal gut microbiome in the first year of life are associated with inter-kingdom community dynamics and infant nutrition. *Microbiome.* 12(1): 22. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01735-3>.
52. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, Nicola S, Mogna G. (2014). Capability of the two microorganisms Bifidobacterium breve B632 and Bifidobacterium breve BR03 to colonize the intestinal microbiota of children. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 48; Suppl 1: S37-S39. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000232>.
53. Mogna L, Del Piano M, Nicola S, Mogna G. (2012). Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different Escherichia coli strains (LP01, LP02, LR04, LR06, LPS01, LDD01, BR03, B632). *Journal of Clinical Gastroenterology.* 46; Suppl: S29-S32. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31826c7d40>.
54. Nicola S, Del Piano M, Mogna G. (2010). Interaction between probiotics and human immune cells: the prospective anti-inflammatory activity of Bifidobacterium breve BR03. *Agro FOOD Industry Hi Tech.* 21(2): S44-S47.
55. Nielsen IQ. (2023). US Infant Formula Market: Year in Review 2022. URL: <https://nielseniq.com/>.
56. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, Belogolovski A, Barshe-shet Y, Bloch N et al. (2019). Progesterone Increases Bifidobacterium Relative Abundance during Late Pregnancy. *Cell reports.* 27(3): 730-736.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.075>.
57. Parhi P, Dash B, Misra N. (2022). Growth and survival of Bifidobacterium breve and Bifidobacterium longum in various sugar systems with fructooligosaccharide supplementation. *Journal of Food Science and Technology.* 59(10): 3775-3786. <https://doi.org/10.1007/s13197-022-05346-6>.
58. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I et al. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 118(2): 511-521. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824>.

59. Poltavska OA, Kovalenko NK. (2008). Bifidobakterii i ix biolohichni vlastyvosti. Mikrobiolohiia i biotekhnolohiia. 1(2): 8-17. [Полтавська ОА, Коваленко НК. (2008). Біфідобактерії і їх біологічні властивості. Мікробіологія і біотехнологія. 1(2): 8-17]. [https://doi.org/10.18524/2307-4663.2008.1\(2\).103689](https://doi.org/10.18524/2307-4663.2008.1(2).103689)
60. Rackaityte E, Halkias J, Fukui EM, Mendoza VF, Hayzelden C, Crawford ED et al. (2020). Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nature medicine*. 26(4): 599-607. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0761-3>.
61. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Romero M et al. (2020). Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. *Molecular nutrition & food research*. 64(6): e1900616. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900616>.
62. Salminen S, Szajewska H, Heine RG, Agostoni C, Braegger C. (2020). Infant formula supplemented with biotics: Current knowledge and future perspectives. *Nutrients*. 12(7): 1952. <https://doi.org/10.3390/nu12071952>.
63. Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. (2018). The use of semi-elemental formulas in pediatric gastroenterology. *Nutrition in Clinical Practice*. 33(6): 770-780. <https://doi.org/10.1002/ncp.10150>.
64. Senn V, Bassler D, Choudhury R, Scholkmann F, Righini-Grunder F et al. (2020). Microbial Colonization from the Fetus to Early Childhood-A Comprehensive Review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 10: 573735. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.573735>.
65. Shao Y, Forster SC, Tsaliqi E, Vervier K, Strang A, Simpson N et al. (2019). Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 574(7776): 117-121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
66. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. (2018). Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1420(1): 5-25. <https://doi.org/10.1111/nyas.13416>.
67. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in endocrinology*. 11: 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
68. Simone M, Deidda F, Paoletti C, Mogna G. (2014). The probiotic *Bifidobacterium breve* B632 inhibited the growth of *Enterobacteriaceae* within colicky infant microbiota cultures. *BioMed Research International*. 2014: Article ID 301053. <https://doi.org/10.1155/2014/301053>.
69. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. (2019). The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Frontiers in microbiology*. 10: 1124. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>.
70. Stuijvenberg GA, Burton JP, Bron PA, Reid G. (2022). Why Are Bifidobacteria Important for Infants? *Microorganisms*. 10(2): 278. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020278>.
71. Stuijvenberg GAM, van der Meulen M, van Vliet IM. (2022). Why Are Bifidobacteria Important for Infants? *Microorganisms*. 10(2): 278. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020278>.
72. Sun S, Luo L, Liang W, Yin Q, Guo J, Rush AM et al. (2020). *Bifidobacterium* alters the gut microbiota and modulates the functional metabolism of T regulatory cells in the context of immune checkpoint blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 117(44): 27509-27515. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921223117>.
73. Taft DH, Liu J, Maldonado-Gomez MX, Akre S, Huda MN, Ahmad SM et al. (2018). Bifidobacterial Dominance of the Gut in Early Life and Acquisition of Antimicrobial Resistance. *mSphere*. 3(5): e00441-18. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00441-18>.
74. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. (2004). Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 39(2): 147-152. <https://doi.org/10.1097/00005176-200408000-00004>.
75. Tsilingiri K, Rescigno M. (2013). Postbiotics: what else? *Beneficial microbes*. 4(1): 101-107. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0046>.
76. Tufail MA, Schmitz RA. (2025). Exploring the Probiotic Potential of *Bacteroides* spp. Within One Health Paradigm. *Probiotics and antimicrobial proteins*. 17(2): 681-704. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10370-9>.
77. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 444(7122): 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>.
78. Turrone F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ et al. (2012). Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PloS one*. 7(5): e36957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036957>.
79. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Tsigalou C, Dalamaga M. (2020). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Current obesity reports*. 9(3): 179-192. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>.
80. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I et al. (2020). Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 70(5): 664-680. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002655>.
81. Viswanathan K, Muthusamy S. (2022). Review on the current trends and future perspectives of postbiotics for developing healthier foods. *eFood*. 3: e47. <https://doi.org/10.1002/efd2.47>.
82. Wilcox CR, Jones CE. (2018). Beyond Passive Immunity: Is There Priming of the Fetal Immune System Following Vaccination in Pregnancy and What Are the Potential Clinical Implications? *Frontiers in immunology*. 9: 1548. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01548>.
83. Wong CB, Iwabuchi N, Xiao J-Z. (2019). Exploring the Science behind *Bifidobacterium breve* M-16V in Infant Health. *Nutrients*. 11(8): 1724. <https://doi.org/10.3390/nu11081724>.
84. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman AM et al. (2019). Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 16(12): e1002984. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002984>.
85. Xiao L, Zhao F. (2023). Microbial transmission, colonization and succession: from pregnancy to infancy. *Gut*. 72(4): 772-786. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>.

Babycol 69 09.07.2025

Відомості про автора:

Писарев Андрій Олександрович – д.мед.н, проф. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9978-8031>.
Стаття надійшла до редакції 12.01.2025 р., прийнята до друку 08.04.2025 р.