

Пробіотики і вітамін D: можливості та перспективи застосування

Мікробіом (МБ) кишечника виконує чисельні і різноманітні функції в організмі людини. Саме тому етап його становлення у перші роки життя дуже важливий, адже початкове створення осі «МБ – імунна система» прогнозує подальший стан здоров'я. Біфідобактерії складають переважну більшість мікробіоти новонароджених і залишаються в кишечнику протягом усього життя. Представник *Bifidobacterium animalis, lactis*, BB-12® відіграє важливу роль у функціонуванні шлунково-кишкового тракту (ШКТ), його протекції, у становленні МБ та імунної системи дитини. Згідно із сучасними уявленнями про імуномодульовальну роль вітаміну D і його роль у мікробіоценозі, важливим є симбіотичний вплив *Bifidobacterium animalis, lactis*, BB-12® і вітаміну D на здоров'я дитячого організму.

МБ людини є сукупністю мікроорганізмів (коменсалів, симбіотичних і патогенних штамів), які співіснують в організмі (Е.А. Yamamoto, Т.Н. Jorgensen, 2020). На сьогодні відомо, що в нього входять понад 500 різних видів бактерій, близько 100 трлн клітин, що кодують 3,3 млн різних генів. Тому не дивно, що МБ відіграє важливу роль у здоров'ї людини завдяки тісній взаємодії з організмом.

Ще у ХІХ ст. французький учений Луї Пастер звернув увагу на зв'язок між мікробіотою ШКТ і виникненням захворювань, що спонукало дослідників до вивчення впливу окремих представників нормальної мікрофлори ШКТ та їх впливу на різні ланки здоров'я людини.

У кишечнику міститься найбільший обсяг мікробіоти, що загалом виконує різноманітні і важливі функції, особливо в дитячому організмі (С. Milanі et al., 2017). Однією з основних є захисна роль, яка полягає в запобіганні колонізації патогенними мікроорганізмами або за рахунок конкуренції з ними, або за рахунок продукування антимікробних білків. До захисних властивостей мікробіоти належить і її роль у підтримці цілісності бар'єру слизової травного тракту, і в активації та координації імунної системи кишечника (К.З. Sanidad, 2020), і ці механізми починають функціонувати вже з перинатального періоду. Можливість продукування біоактивних метаболітів мікробіоти кишечника зумовлює її метаболічну функцію. Обговорюється ще й координуюча функція мікробіоти, яка полягає в участі у функціонуванні осі «МБ – кишечник – мозок» через продукцію нейротрансмітерів, гормонів і додаткових субстанцій. Сучасна наука обґрунтовує також і епігенетичну функцію мікробіоти, що полягає у впливі на експресію генів, метилюванні дезоксирибонуклеїнової кислоти, блокуванні передачі генетичного сигналу для продукції певного білка. Всі ці механізми дії притаманні і штамам, що входять до складу пробіотиків (J. Plaza-Diaz, F.J. Ruiz-Ojeda, 2019).

Формування мікробіоти основних біотопів відбувається головним чином у перші роки життя дитини. Цей період надзвичайно важливий, адже початкове створення симбіозу «МБ – імунна система» прогнозує сприйнятливості і резистентності до різних захворювань у подальшому (Т. Gensollen et al., 2016; L.T. Stiemsma, К.В. Michels, 2018). МБ кишечника новонароджених дітей переважну більшість (до 90%) становлять бактерії роду *Bifidobacterium* (Vighi et al., 2008; A.S.-Y. Lau et al., 2015). Біфідобактерії вперше були виявлені та виділені

з фекалій немовляти, яке перебувало на грудному вигодовуванні, у 1899 р. Вони продовжують бути звичайними складовими мікробіоти в ШКТ людини в будь-якому віці (G. Reuter, 2001).

Це рід грампозитивних, не утворюючих спор, малорухливих анаеробних бактерій, що продукують молочну кислоту, беруть участь у ферментативних процесах, виконують вітаміноутворюючу функцію, покращуючи показники білкового, ліпідного і мінерального обміну. Крім того, до корисних властивостей біфідобактерій можна віднести здатність до ефективної засвоєності лактози, стимулювання імунної системи, зниження рівня холестерину у крові, антиканцерогенний ефект (І.А. Funk , А.А. Irkitova, 2016). Також біфідобактерії грають багатфункціональну роль у підтримці гомеостазу макроорганізму (Іркітова та ін., 2011; Токаєв та ін., 2006). Дослідження показали, що пробіотичні штами з роду *Bifidobacterium* сприяють росту корисних бактерій, пригнічують патогенні мікроорганізми шляхом секреції антибактеріальних факторів і знижують рівень запальних цитокінів (С. Vizioli, R. Jaime-Lara, 2023). Конкурентна адгезія біфідобактерій до кишкових епітеліальних клітин покращує шлунково-кишковий бар'єр, сприяє формуванню слизових шарів, підтримуючи кишковий імунний гомеостаз (J. Plaza-Diaz, F.J. Ruiz-Ojeda, 2019; В.О. Schroeder et al. 2018). Таким чином, біфідобактеріям належить провідна роль у нормалізації та підтримці мікробіоценозу кишечника, підвищенні неспецифічної резистентності.

Особливу увагу дослідників і клініцистів звертає на себе штам біфідобактерій *Bifidobacterium animalis, lactis*, BB-12® – каталазонегативна бактерія паличкоподібної форми, в якій однією з перших була визначена й опублікована повна послідовність генома.

BB-12® широко використовується у світі з 1985 р. як функціональний інгредієнт харчування і харчової добавки, в тому числі у популяції новонароджених недоношених дітей, без будь-яких зареєстрованих небажаних наслідків (М. Jungersen, А. Wind, 2014), а у 2007 р. Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (EFSA) надало *Bifidobacterium animalis* статус QPS (кваліфікована презумпція безпеки). BB-12® є найбільш задокументованим видом пробіотиків серед усіх членів роду *Bifidobacterium*, оскільки він виявляє відмінну толерантність до шлункової кислоти і жовчі, містить гідролази жовчних солей і має виражені адгезивні властивості по відношенню до слизової оболонки, що

є цінними пробіотичними характеристиками (М. Jungersen, А. Wind, 2014).

Цей штам біфідобактерій виконує достатньо велику кількість фізіологічних функцій в організмі. BB-12® виявляє антагоністичну дію щодо багатьох патогенних мікроорганізмів (F.S. Martins, А.А. Silva, 2009). Крім того, за рахунок впливу на адгезію до слизової кишечника зменшує подальше зв'язування патогенів (М.С. Collado, L. Grzeskowiak, 2007). Антагоністичний ефект BB-12® був підтверджений і проти *H. pylori* (М. De Vrese, 2011). Дослідження виявили суттєву роль BB-12® у зниженні ризику виникнення інфекцій у ранньому дитинстві (Т.Т. Taipale, К. Pienihakkinen, 2016), у лікуванні дитячих кольок (R. Nocerino, F.D. Filippis, 2020) і збалансуванні порушеної кишкової мікробіоти при тяжкій мальнутриції (J.L. Castro-Mejia, S. O'feirall, 2020). BB-12® сприяє швидкому відновленню рівня ацетату в кишечнику і швидшому поверненню базового складу мікробіоти після антибіотикотерапії (D. Merenstein, С.М. Fraser, 2021). BB-12® продемонстрував вплив на зниження частоти і тривалості діареї у дітей (J.P. Chouraqui, 2004).

BB-12® сприяє збільшенню загальної кількості біфідобактерій із відповідними корисними ефектами інших штамів цього роду бактерій (P. Savard, В. Lamarche, 2011). Цей штам біфідобактерій може збільшити міцність щільного з'єднання і захистити від порушення функції епітеліального бар'єру (D.M. Commane, С.Т. Shortt, 2005). Регуляторна дія BB-12® на рівень бутирату, який є метаболітом кишкової мікрофлори, може також впливати і на моторику кишечника, вісцеральне сприйняття та чинити проти-запальну дію (R.B. Canani, M.D. Costanzo, 2011). BB-12® покращує функцію кишечника через вплив на частоту і консистенцію випорожнень, пом'якшуючи їх (K. Uchida, K. Akashi, 2005).

Н.Д. Holscher та співавт. (2012) провели рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження щодо впливу BB-12® на становлення МБ та імунної системи немовлят серед 172 здорових доношених новонароджених, які знаходилися на штучному вигодовуванні. Результати дослідження показали, що саплементация BB-12® сприяла підвищенню рівня фекального секреторного імуноглобуліну А, а в групі народжених шляхом кесаревого розтину дітей додатково сприяла імунній відповіді на вакцинацію проти ротавірусної та ентеровірусної інфекції (достовірно зростання специфічних антиротавірусних і антиполіовірусних імуноглобулінів А). Автори дійшли висновків, що негативні імунні наслідки положів шляхом кесаревого розтину і відсутності грудного



О.Г. Шадрін



М.Г. Горянська

вигодовування можна певним чином знизити, саплементуючи BB-12® у харчування дітей. Підвищення рівнів секреторного імуноглобуліну А при щоденній дозатції BB-12® підтверджують і дослідження J. Kabeerdoss та співавт. (2011).

Дослідження демонструють вплив BB-12® на імунну систему. BB-12® проявляє індукцію інтерлейкіну (ІЛ)-1β, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, інтерферону-γ, фактора некрозу пухлини-α (P. Lopez, M. Gueimonde, 2010; S. Latvala, Т.Е. Pietila, 2008). BB-12® впливає на збільшення рівнів імунних біомаркерів HDB-2, LL-37 на рівень секреторного ІgА і бутирату, у зв'язку з чим може проявляти імуномодульовальну дію у дитячому кишечнику (K. Chen, G. Zhang, 2021; R. Nocerino, F.D. Filippis, 2020).

BB-12® збільшує швидкість регенерації слизової кишечника, впливає на синтез антитіл до мікроорганізмів, що мають патогенні властивості, активує фагоцитоз, синтез лізоциму.

МБ кишечника починає формуватися ще пренатально, є динамічним в подальшому і піддається впливу різних епігенетичних факторів – навколишнього середовища, дієти, антибіотикотерапії, інфекцій тощо (I. Badolati, E. Sverre-remark-Ekstom, 2020). Це зумовлює важливість не лише правильного формування мікробіоценозу, але й важливість його підтримки у подальшому житті, враховуючи фактори можливого впливу на МБ. Однією з таких можливостей впливу є прийом вітаміну D, спектр позаскелетних ефектів якого активно досліджується і доводиться.

Окрім ролі в метаболізмі кальцію і фосфору, вітамін D розглядається як гормон, адже рецептори до його активної форми є майже в усіх тканинах і органах, зокрема в імунокомпетентних клітинах, клітинах мозку, кишечника, легень тощо. Вітамін D здатен регулювати функцію як вродженого, так і набутого імунітету, завдяки чому має вплив на патогенез алергічних та інфекційних захворювань (G. Mailhot, J.H. White, 2020). Вітамін D здатен впливати на кишкову флору через імунні механізми, впливаючи на рівень певних бактерій (V. Lagishetty, A.V. Mishra, 2010), а при дефіциті вітаміну D призводячи до дисбіозу (J.H. Ooi, Y. Li, 2013) і сприяючи збільшенню проникності кишечника (A. Assa, L. Vong, 2014). Особливо це важливо для дітей, у більшості з яких відмічається гіповітаміноз D як у світі (Antonucci et al., 2018), так і в Україні (О.В. Тяжка, Т.В. Починок, 2012; В.В. Поворознюк, П. Плудовська, 2014).

Порівняльний метагеномний аналіз розподілу і різноманітності мікробіоти кишечника здорових немовлят, половина з яких отримувала вітамін D у дозі 400 МО на день, виявив, що вітамін D відіграє важливу роль у модифікації мікробіоти кишечника немовлят, особливо у збільшенні кількості пробіотичних штамів (W.T. Lei, K.Y. Huang, 2021).

Низка досліджень доводять перспективу прийому вітаміну D для підтримки складу МБ. За результатами дослідження S.A. Tabatabaeizadeh та співавт. (2020), застосування вітаміну D було здатне змінювати склад МБ кишечника, вірогідно, підвищуючи розмір популяції *Bifidobacterium* на 20% і бактероїдів-коменсалів на 72%. Є наукові дані, що пробіотичні ефекти саме штаму BB-12® посилюються за умови поєднання прийому цього штаму біфідобактерій з вітамінами (I.Yu. Torshin, 2020). Вплив дефіциту вітаміну D на МБ кишечника розглядають і через призму впливу на вироблення вітамінів групи B. Зниження рівня пантотенової кислоти негативно впливає на імунітет і стимулює розвиток прозапальних станів (S.C. Gomolak, 2016).

Враховуючи роль вітаміну D у регуляції вродженого та адаптивного імунітету (A. Ismailova, J.H. White, 2022), продовжуються дослідження саплементції вітаміну D як нової стратегії зменшення використання антибіотиків та опосередкованого запобігання розвитку стійкості бактерій. Вітамін D впливає на iL-8 і посилює експресію β-дефензину-2 у кишкових епітеліальних клітинах, запобігаючи інфікуванню патогенними бактеріями (F.C. Huang, 2016).

Цікаво відзначити, що в якості потенційних ад'ювантів вакцин, які повинні посилювати відповіді регуляторних Т-клітин, розглядають, зокрема, форми вітаміну D і певні пробіотичні штами біфідобактерій (P. Moingeon, 2012).

Існує і протилежний вплив, коли мікробіота кишечника здатна брати участь у впливі вітаміну D на рівні імунних клітин кишечника. Моделювання кишкової мікробіоти при використанні пробіотиків за умови дії вітаміну D на імунні клітини оцінюють як перспективу зменшення запальних процесів тканин (Л.В. Квашніна, 2017).

Штам *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12® у кількості 1 млрд живих ліофілізованих бактерій у поєднанні з вітаміном D у дозі 400 МО входить до складу пробіотика Лінекс® дитячі краплі з вітаміном D. Ця дієтична добавка може застосовуватися у дітей з народження в дозуванні 6 крапель/день для дітей до 12 років і 12 крапель/день для дітей старше 12 років та дорослих. Одноразовий прийом протягом доби, відсутність необхідності збереження в холодильнику сприяють гарному комплаєнсу. Застосування пробіотика Лінекс® дитячі краплі з вітаміном D спрямоване на формування, стабілізацію і підтримку балансу та функціональної активності МБ, імуномодуляцію, що важливо для дітей від народження.

Отже, МБ, що формується в перші роки життя людини, відіграє надзвичайно важливу роль у формуванні її здоров'я, функціонуванні різних органів і систем. Сьогодні найбільш вивчені представники сапрофітної мікрофлори, і зокрема *Bifidobacterium animalis, lactis*, BB-12®, використовуються для збалансування кишкової мікрофлори, у тому числі після антибіотикотерапії, при кишкових коліках,

діарейному синдромі, для зниження ризику розвитку інфекцій. Оптимізація позитивних ефектів мікрофлори може бути досягнута за рахунок комбінації з різними біологічно активними добавками, зокрема вітаміном D, роль якого доведена як у метаболізмах кальцію і фосфору, так і в позаскелетних впливах (на імунну, нервову системи, участь у проліферації та диференціюванні клітин, протиалергічний вплив). Застосування комбінації біфідобактерій і вітаміну D може бути перспективним для підвищення підтримки фізіологічного балансу мікрофлори кишечника, а також відновлення цього балансу після впливу факторів, що його порушують.

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

Література

1. Antonucci et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2018; 31 (3).
2. Assa A., Yong L., Pinnell L.J., Avitzur N., Johnson-Henry K.C., Sherman P.M. Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. J Infect Dis 2014; 210: 1296-305.
3. Badolati I., Sverremark-Ekstrom E., van der Heiden M. Th9 cells in allergic diseases: A role for the microbiota? Scand. J. Immunol. 2020, 91, 1-7.
4. Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A. 2011. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. World Journal of Gastroenterology. 17: 1519-1528.
5. Castro-Mejia J.L., O'ferrall S., Krych L., O'mahony E., Namusoke H., Lanyero B. Restitution of gut microbiota in Ugandan children administered with probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12) during treatment for severe acute malnutrition. Gut Microbes. (2020). 11: 855-67.
6. Chen K., Zhang G., Xie H., You L., Li H., Zhang Y., Du C., Xu S., Melsaether C., Yuan S. Efficacy of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12® on

- infant colic - a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. Benef Microbes. 2021 Nov 16; 12 (6): 531-540.
7. Chouraqui J.P., van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: Impact on infant diarrhea in residential care settings. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004; 38: 288-292.
 8. Collado M.C., Grzeskowiak L., Salminen S. Probiotic strains and their combination inhibit in vitro adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. Curr. Microbiol. 2007; 55: 260-265.
 9. Commane D.M., Shortt C.T., Silvi S., Cresci A., Hughes R.M., Rowland I.R. Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon. Nutr. Cancer. 2005; 51: 102-109.
- ...
46. Тяжка О.В., Починок Т.В., Балацька Н.І., Кінча С.Д., Гленко Г.І. Вітамін D-статус у дітей 10-18 років м. Києва. Медицина транспорту України. 2012; (4): 76-78.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D

Пробіотики, розроблені спеціально для дітей з народження

Коли можуть знадобитися пробіотики

- ✓ Допомагає нормалізувати мікрофлору кишечника
- ✓ Сприяє зміцненню імунітету
- ✓ Не містить барвників, ароматизаторів, лактози
- ✓ Має нейтральний смак
- ✓ Не потребує зберігання в холодильнику

Малюкові кольки

Гострі кишкові інфекції

Закреп

Зниження імунітету

Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D містять біфідобактерії BB-12®* для підтримки животику малюка** з народження та вітамін D для підтримки імунітету.



* Товарний знак Chr. Hansen BB-12® належить Chr. Hansen A/S.

** Згідно листка-вкладиша до дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D. Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 (44) 495 28 66, (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua/m. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-29-ЛІН-ОТС-0923

SANDOZ A Novartis Division