

УДК 616-056.3-053.32-08-039.311+577.218

**O.B. Шарікадзе<sup>1</sup>, О.М. Охотнікова<sup>1</sup>, Є.Є. Шунько<sup>1</sup>, Т.П. Іванова<sup>2</sup>,  
О.М. Бакаєва<sup>2</sup>, С.Я. Старен'ка<sup>2</sup>, О.В. Ситникова<sup>3</sup>**

## **Новий погляд на профілактику алергії у новонароджених: можливості сучасних симбіотиків**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДІТ» МОЗ України, м. Київ

<sup>3</sup>Науково-дослідна лабораторія FxMED, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):103-111; doi 10.15574/SP.2018.93.103

**Мета:** визначення впливу симбіотика на рівень активності цитокінів у передчасно народжених дітей та оцінка контролю розвитку харчової алергії, пов’язаної з білками коров’ячого молока.

**Матеріали і методи.** У НДСЛ «ОХМАТДІТ» МОЗ України у рамках проспективного когортного дослідження було обстежено 78 дітей віком від 1 місяця до 4 місяців, що народилися у терміні 28–37 тижнів гестації від здорових матерів і жінок з алергічною патологією.

**Результати.** Концентрація фекального TNF- $\alpha$  була високою в усіх групах до початку прийому, однак після його застосування були визначені достовірні ( $p\leq 0,01$ ) відмінності між групами пацієнтів, що отримували симбіотик, і групами дітей, яким він не призначався. Високий рівень активності TNF- $\alpha$  до початку терапії пов’язаний із застосуванням антибіотиків, великою кількістю пологів за допомогою операції кесарева розтину та перебування дітей у відділенні інтенсивної терапії та, як наслідок, з високим ризиком розвитку алергічної патології. У дітей 1-ї і 3-ї груп, матері яких мали обтяжений алергологічний анамнез, показники IL-10 у копрофільтраті були нижчими, ніж у дітей здорових матерів, що можна вважати одним із чинників ризику розвитку алергічної патології. Достовірне ( $p\leq 0,01$ ) підвищення показників у дітей, що отримували симбіотик, може свідчити про активізацію Th1-імунної відповіді.

**Висновки.** Показано ефективність комбінації штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* з фруктоолігосахаридами у профілактиці розвитку алергії у недоношених новонароджених.

**Ключові слова:** харчова алергія, профілактика, недоношені новонароджені, цитокіни, симбіотик, *Lactobacillus rhamnosus GG*, фруктоолігосахариди.

### **A new perspective on newborn allergy prevention: possibilities of modern symbiotics**

**O.V. Sharikadze<sup>1</sup>, O.M. Okhotnikova<sup>1</sup>, E.E. Shunko<sup>1</sup>, T.P. Ivanova<sup>2</sup>,**

**O.M. Bakaeva<sup>2</sup>, S.Y. Staren'ka<sup>2</sup>, O.V. Sytnikova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET» MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Scientific Research Laboratory FxMED

**Objective:** to determine the symbiotic influence on the cytokine activity level in preterm neonates and evaluate the control of the cow's milk protein allergy development.

**Materials and methods.** In total 78 children aged from 1 to 4 months who were born during the period of 28-37 weeks of gestation from healthy mothers and women with allergic pathology were examined in the framework of a prospective cohort study in the NCSH «OKHMATDET» MoH of Ukraine.

**Results.** The concentration of faecal TNF- $\alpha$  was high in all groups prior to drug administration, but after taking medicinal preparation, there were significant ( $p\leq 0,01$ ) differences between the treatment arm receiving symbiotics and that without its administration. The high level of TNF- $\alpha$  activity prior to initiating therapy was associated with antibiotics, a large proportion of operative delivery via caesarean section and the intensive care unit stay and, as a consequence, a high risk of allergic pathology. In children of the 1st and 3rd groups, whose mothers had positive allergic anamnesis, IL-10 in coprofiltrates was lower than in healthy children that can be considered as one of the risk factors for the allergic pathology development. A significant ( $p\leq 0,01$ ) increase in the indices in children who were administered symbiotic may indicate the Th1-immune response activation.

**Conclusions.** Efficacy of the *Lactobacillus rhamnosus GG* combination with fructo-oligosaccharides in preventing allergies in preterm infants is shown.

**Key words:** food allergy, prevention, preterm neonates, cytokines, symbiotic, *Lactobacillus rhamnosus GG*, fructo-oligosaccharides.

### **Новий погляд на профілактику алергії у новорожденних: можливості сучасних симбіотиків**

**Е.В. Шарікадзе<sup>1</sup>, Е.Н. Охотнікова<sup>1</sup>, Є.Є. Шунько<sup>1</sup>, Т.П. Іванова<sup>2</sup>, О.М. Бакаєва<sup>2</sup>, С.Я. Старен'ка<sup>2</sup>, А.В. Ситникова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломного обраводження імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДЕТ» МЗ України, г. Київ

<sup>3</sup>Науково-дослідницька лабораторія FxMED, г. Київ, Україна

**Цель:** определение влияния симбиотика на уровень активности цитокинов у преждевременно родившихся детей и оценка контроля развития пищевой аллергии, связанной с белками коровьего молока.

**Материалы и методы.** В НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины в рамках проспективного когортного исследования было обследовано 78 детей в возрасте от 1 месяца до 4 месяцев, родившихся в сроке гестации 28–37 недель от здоровых матерей и женщин с аллергической патологией.

**Результаты.** Концентрация фекального TNF- $\alpha$  была высокой во всех группах до начала приема, однако после его применения были определены достоверные ( $p\leq 0,01$ ) различия между группами пациентов, получавшими и не получавшими симбиотик. Высокий уровень активности TNF- $\alpha$  до начала терапии связан с использованием антибиотиков, большим количеством родов с помощью операции кесаревого сечения, пребыванием детей в отделении интенсивной терапии и, как следствие, с высоким риском развития аллергической патологии. У детей 1-й и 3-й групп, где матери имели отягощенный аллергологический анамнез, показатели IL-10 в копрофильтрате были ниже, чем у детей здоровых матерей, что можно считать одним из факторов риска формирования аллергической патологии у детей. Достоверное ( $p\leq 0,01$ ) повышение показателей у детей, получавших симбиотик, может свидетельствовать об активизации Th1-иммунного ответа.

**Выводы.** Показана эффективность комбинации штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* с фруктоолигосахаридами в профилактике развития аллергии у недоношенных новорожденных.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, профилактика, недоношенные новорожденные, цитокины, симбиотик, *Lactobacillus rhamnosus GG*, фруктоолигосахариды.

## Вступ

**П**очаток епідемічного зростання алергічних захворювань більшість вчених пов'язують з прогресивною урбанізацією населення (підвищена гігієна, зменшення розмірів сімей, дієтичні зміни і надмірне використання антибіотиків), яка почалася ще в середині минулого століття [3,4,22,25,38]. Незважаючи на стрімке зростання нових фармацевтичних технологій, активний розвиток генної інженерії, розробки біологічних препаратів, дотепер зберігається неухильне зростання неконтрольованої алергічної патології. У зв'язку з цим у світі з'явився новий стратегічний напрямок боротьби з алергією — пошук методів первинної профілактики (можливості запобігти появи симптомів захворювання до його початку). Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури вказує на те, що людство робить в цьому напрямку лише перші несміливі кроки. Особлива увага на цьому шляху приділяється стану мікробіоти, що відіграє важливу роль у гомеостазі безлічі взаємопов'язаних метаболічних та імунних механізмів [2,5,7,12–14, 16,18–20,22,34,35,39–40,43,46–48].

Мікробіота кишечника людини є еволюційно складеною сукупністю мікроорганізмів, що існує як збалансована мікроекологічна система, в якій симбіотична мікрофлора знаходиться в динамічній рівновазі, формує мікробні асоціації і належить до найважливіших факторів, що впливають на здоров'я людини [26,33,44]. Склад мікробіоти кожної людини — унікальний і розглядається як генетично обумовлена ознака. У людському кишечнику знаходиться астрономічна кількість різних бактерій —  $10^{14}$  з приголомшливою різноманітністю видів (блізько 1000). Ця мікробіота зазвичай називається комменсалом, хоча існує значний ступінь симбіозу з хазяїном. У науковій літературі у 1992 році з'явився новий термін — «хологеном» (об'єднання генетичного матеріалу мікробіоти і його хазяїна) як «одиниця відбору» в еволюційному розвитку (David Mindell). Близько 99% хологенома — це гени мікробного походження, тому сміливо можна стверджувати, що мікробна ДНК відіграє домінуючу роль в еволюції людини. Наш хологеном є динамічною і мінливою сутністю, що володіє великим потенціалом для змін у геномному складі, як в процесі життя людини, так і в процесі передачі спадкової інформації від покоління до покоління, відповідно до умов навколошнього середовища. У системі

хологенома існують різноманітні механізми і типи взаємин, як між бактеріями, так і між бактеріями і клітинами господаря (коменсалізм, мутуалізм, паразитизм). Тому неважко зрозуміти, що саме мікроби сформували і продовжують формувати еволюцію імунної системи [8,23,33,36,41,48].

Для оптимального розвитку вродженої адаптивної імунної системи необхідна рання колонізація відповідною бактеріальною флоорою. Експериментальні дослідження на мишиах показали, що розвиток імунокомpetентних клітин і їх взаємодій у лімфоїдних тканинах, асоційованих з кишечником (GALT), не відбувається, якщо колонізація затримується за межами «критичного вікна», що призводить до стійкої імунної дисрегуляції і пов'язаного з нею захворювання [46]. Незважаючи на те, що корелятор такого вікна у людей не визначений, мікробна колонізація розглядається у якості основного стимулюючого фактору нормального вікового дозрівання обох шляхів Th1- та T-регуляторного (Treg) у ранньому дитинстві. Це має важливе значення для уникнення ранньої схильності до Th2-індукованих алергічних реакцій. Останні дослідження показали, що симбіотичні бактерії індукують толерогенні асоційовані з кишечником Treg і дендритні клітини (DC), які, в свою чергу, забезпечують прискорене зростання симбіонтів [1,15,21,29,30].

Під час ранньої колонізації як симбіонти, так і більш патогенні штами, потрапляють у шлунково-кишковий тракт і можуть бути знайдені у нормальній мікробіоті здорових дітей. Міцні імунні системи регулювання сприяють поширенню симбіонтів і гарантують контроль над патогенними штамами [36]. Очевидно, що мікробіота кишечника та її компоненти (ліппополісахариди, пептидоглікани, суперантігени, бактеріальні ДНК) здатні стимулювати імунний захист і обмежувати розвиток запальних реакцій, у тому числі алергічних та автоімунних. При цьому реалізується особливий тип регуляції експресії генів бактерій, що залежить від щільності їх популяції (Quorum Sensing (QS)). За допомогою сигнальних молекул QS-систем відбувається міжклітинна комунікація бактерій у популяціях, що забезпечує координовану відповідь бактерій на зміну умов середовища [2,4,8]. Доведено також імуномодулючу активність мікробіоти кишечника при формуванні оральної толерантності: мікроорганізми, взаємодіючи з PRP-рецепторами антиген-презентуючих

клітин, забезпечують баланс цитокінів на слизових оболонках.

Застосування сучасних молекулярно-генетичних технологій дозволило отримати досить повні уявлення про число, генетичну неоднорідність і склад бактеріальних компонентів мікробіоти кишечника, в той час як клінічні дослідження визначили значущість її взаємодій з організмом хазяїна у формуванні різних форм патології [46]. Таким чином, мікробіота здійснює численні функції, не закодовані в людському геномі, але необхідні людині для збереження її здоров'я. Склад і чисельність мікробіоти залежать від її розташування.

Сучасними дослідженнями доведено, що становлення і розвиток мікробіоти кишечнику починається ще у плода. Встановлено, що бактерії присутні в амніотичній рідині та у здорових новонароджених за рахунок бактеріальної транслокації, але число і різноманітність мікроорганізмів ще досить низькі. Наявність мікробної рибосомальної РНК (рРНК) у меконію новонароджених свідчить, що кишечник немовляти заселяється ще до народження. Багато різних факторів впливає на формування мікробіоти кишечника: мікрофлора матері, умови і способи ведення пологів. Відразу після народження починається активна колонізація бактеріями шлунково-кишкового тракту новонародженого. У перші години і дні постнатального життя відбувається адаптація дитини до ентерального вигодовування, тому характер харчування в цей час — головний чинник становлення кишкової мікробіоти [2,5,6–7,10,17].

У дітей, які народилися передчасно, колонізація гастроінтестинального тракту (ГІТ) обумовлена низкою факторів, серед яких: положі шляхом кесаревого розтину, антибіотики (мати або новонароджені), парентеральне харчування, затримка ентерального годування, гестаційний вік, вага при народженні, перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, відсутність першого контакту зі шкірою матері та мікрофлорою грудного молока. Результати міжнародних досліджень вказують на існування значних відмінностей у мікробіомі дітей, які народилися передчасно, порівняно з доношеними новонародженими. Зі змінами мікробіома пов'язують частий розвиток різних форм запалення з боку ГІТ у передчасно народжених дітей, що підтверджується численними літературними даними [10,14,28,42].

Важливо зазначити, що в сучасному світі становлення мікробіоти кишечника у новонароджених (особливо передчасно народжених) характеризується повільним заселенням біфідобактеріями; тривалістю персистування аеробів (протеобактерій); нечисленною і нестабільною мікрофлорою, що порушує формування імунної толерантності зростаючого організму [26,28,42,49]. Сучасні досягнення у галузі вивчення імунорегуляторних механізмів алергічного запалення показали, що головну роль в активації і регуляції процесів імунної відповіді, які обумовлюють виникнення, важкість перебігу та розвиток ускладнень, відіграють цитокіни. Визначенням їх рівня у пацієнтів з різними проявами алергії займається як вітчизняні, так і іноземні дослідники [1,28,42]. Але цих робіт, на жаль, недостатньо. Дуже цікавим напрямком стає вивчення впливу симбіотиків на показники цитокінової активності безпосередньо у ГІТ та визначення ролі цих змін у розвитку алергічних захворювань. Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення можливого впливу симбіотика на рівень активності цитокінів у передчасно народжених новонароджених та оцінка контролю розвитку харчової алергії, пов'язаної з білками коров'ячого молока.

### Матеріал і методи дослідження

У НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у рамках проспективного когортного дослідження було обстежено 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тиждень гестації від здорових матерів і від жінок з алергічною патологією. Діти з важкими вродженими вадами розвитку та вродженими імунодефіцитними станами були виключені із дослідження. Усі обстеженні діти були розподілені на чотири групи: 1-а група — 25 дітей, які народилися від матерів з алергічною патологією (АП) (алергічний риніт, бронхіальна астма, екзема тощо) та отримували симбіотичну харчову добавку; 2-а група — 20 дітей, які народилися від здорових матерів та отримували симбіотик; 3-я група — 23 дитини, які народилися від матерів з АП та не отримували симбіотик; 4-а група — 10 дітей, народжених від здорових жінок, які не отримували симбіотик.

Усі діти, які увійшли до когорти, отримували ентеральне харчування грудним молоком та/або штучною адаптованою сумішшю. Толерантність до годування та наявність або відсут-

ність клінічних проявів харчової та/або гастроінтестинальної алергії досліджувались щодня.

Використовувався наступний протокол призначення симбіотичної харчової добавки. Дітям призначався комерційний симбіотик ПРЕМА (саше) – харчова добавка з пробіотиками та фруктоолігосахаридами, що містить 1 млрд життєздатних мікроенкапсульованих бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* у комплексі із фруктоолігосахаридами і дозволена для використання у новонароджених та дітей раннього віку, ліцензована та сертифікована МОЗ України. Щоденну дозу розчиняли у 50 мл грудного молока або молочної суміші. Прийом симбіотика продовжувався протягом двох місяців із контролем показників кожні чотири тижні. Протокол був затверджений рішенням біоетичної комісії НМАПО імені П.Л. Шупика із дотриманням усіх необхідних умов конфіденційності.

Дані дослідження були зафіксовані в історії хвороби пацієнта. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм SPSS 13.1 та Excel (О.Ю. Реброва, 2002; А. Петри, К. Сэбин, 2015).

Обов'язкові методи дослідження включали: збір детального анамнезу хвороби і життя, загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз

крові, визначення IgE загального у сироватці крові, дослідження копрограми, аналіз калу на дисбактеріоз; ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, за показаннями проводилися ЕФГДС і біопсія слизової оболонки.

Визначення IL-5, IL-10 і TNF- $\alpha$  у фекаліях проводилося наступним чином. Глибокозаморожені фекалії розморожували при кімнатній температурі, суспендували 1:1 (маса/об.) у фізіологічному розчині хлориду натрію та використовували надосадову рідину у кількості 0,5–1,0 мл, яку переносили в трубку Еплендорфа та центрифугували при швидкості 25000 об. протягом 10 хвилин для отримання супернатанту. Супернатант потім використовували для визначення IL-5, IL-10 і TNF- $\alpha$  [37]. Визначення цитокінів у копрофільтратах проводили шляхом імуноферентного аналізу з використанням реагентів «Вектор-БЕСТ» (Україна) та Bioscience (Bender MedSystems, США-Австрія) згідно з інструкцією. Розрахунки кількості цитокінів проводили шляхом побудови калібрувальної кривої за допомогою комп'ютерної програми. Кількість визначалася у пікограмах на мілілітр (пг/мл). Зразки крові та калу збирали до початку прийому симбіотика, а потім через чотири тижні після його прове-

Таблиця 1

## Клінічна характеристика дітей груп спостереження

Характеристика	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=23)	Група 4 (n=10)
Термін гестації у тижнях (m)	35,1 (1,2)	34,8 (1,7)	34,5(1,6)	35,6 (1,4)
Стать, n				
чоловіча	16	14	12	7
жіноча	9	6	11	3
Характер пологів, n				
Вагінальним шляхом	18	12	15	6
Кесарів розтин	7	8	8	4
Вага при народженні (кг) (m)	2,1 (1,2)	2,1 (0,9)	2,4 (1,2)	2,2 (1,8)
Які пологи за порядком, n				
1	14	15	12	4
2	10	5	10	6
3	1	—	1	—
4	—	—	—	—
>4	—	—	—	—
Атопічний сімейний анамнез у матері/батька				
екзема	5/2	3/1	—	—
астма	1/3	2/4	—	—
алергічний риніт	18/10	9/3	—	—
інші алергічні стани	5/8	6/2	—	—
Антибіотикотерапія (термін використання), M±m	25,7±8,6	21,9±10,2	18,4±8,6	15,8±9,9
Перебування у відділенні інтенсивної терапії (термін перебування у днях), M±m	22,4±14,9	25,5±6,4	31,1±17,5	20,6±16,3
Виключно грудне вигодовування протягом прийому, n	18	15	19	8
Тютюнокуріння матері/батька, n	5/12	2/9	5/4	1/2
Тварини у помешканні, n	6	7	9	3

Таблиця 2

## Концентрація цитокінів та активність гістамінази у дітей до початку та через чотири тижні прийому симбіотика

Рівень цитокінів	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=23)	Група 4 (n=10)
TNF- $\alpha$ (пк/мл) до початку прийому через 4 тижні прийому	402 (450-354) 214 (240-188)	354 (432-276) 187 (231-143)	398 (412-384) 302 (396-208)	298 (315-281) 234 (368-100)
IL-10 (пг/мл) до початку прийому через 4 тижні прийому	96 (101-91) 125 (134-116)	114 (123-105) 68 (77-59)	68 (87-49) 136 (146-126)	139 (144-124) 99 (108-90)
IL-5 (пг/мл) до початку прийому через 4 тижні прийому	— —	— —	— —	— —
50-хвилинна проба з гістаміном (у дітей >3 міс), мм до початку прийому через 4 тижні прийому	3±1 —	4±2 —	4±1 3±0,5	5±0,5 4±1

дення. Усі зразки калу збиралися за єдиним принципом, відразу після спонтанної дефекації.

Дітям, які знаходилися на штучному годуванні та з підозрою на алергію до білків коров'ячого молока (АБКМ), проводився модифікований провокаційний тест за методикою Ізолаурі та співавт. (2010) [24]. Перед його проведенням призначалася елімінаційна дієта. За умови ремісії тест проводився наступним чином: 1) спочатку на шкіру лівого передпліччя наносили близько 2 мл коров'ячого молока; 2) через 15 хвилин приблизно 2 мл коров'ячого молока наносили на періоральну ділянку; 3) через 30 хвилин кожні 15 хвилин коров'яче молоко поступово вводилося перорально або через зонд порціями 1, 4, 10, 20, 20, 20 і 25% від загального об'єму (0,5 г білка коров'ячого молока без лактози / к) до розвитку симптомів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами результати показали, що використання симбіотика у комплексній терапії дітей, які народилися передчасно або з низькою вагою, мало суттєвий вплив на покращення функціонального стану ГІТ та на попередження розвитку симптомів харчової алергії порівняно з дітьми, які не використовували симбіотик.

Загальна клінічна характеристика обстежених дітей наведена у таблиці 1.

Аналіз клінічних характеристик свідчить, що загальними проблемами для дітей, які народжуються передчасно, є: тривалий термін перебування у відділенні інтенсивної терапії (у середньому більше 24 діб); довготривали

курси антибіотикотерапії, що безпосередньо впливає на стан кишкового мікробіома і призводить до розвитку неспецифічного, часто не діагностованого, запалення ГІТ; великий відсоток пологів за допомогою кесаревого розтину (сумарно у всіх групах – 39,7%), що значно змінює фізіологічний баланс кишкової мікрофлори і в подальшому суттєво впливає на формування хронічної соматичної патології (зокрема алергічної та автоімунної) [31,32,45]. Привертає увагу, що більшість обстежених дітей (88,2) вигодовувалися виключно грудним молоком. Не зупиняючись детально на результатах загальних клінічних та інструментальних досліджень, слід зазначити, що інформативність показника загального IgE для даної категорії дітей не має суттєвого значення, оскільки в усіх групах не виявлено показників, що виходять за межі норми.

У середньому показник IgE склав  $48,4 \pm 5,8$  МЕ/мл у перших двох групах (діти із ризиком розвитку АП) та  $29,8 \pm 9,7$  у третій та четвертій групах дітей, які народилися від здорових батьків. Результати бактеріологічного дослідження кала, які були проведенні до початку і після терапії, не показали значних відмінностей у тих групах пацієнтів, які не отримували симбіотик. У групах дітей від матерів з атопією та без неї теж не визначалися достовірні відмінності до початку призначення симбіотика (*Lactobacillus rhamnosus GG* та фруктоолігосахаридів), але після прийому симбіотика протягом 4 тижнів на 30% збільшилася кількість лакто- та біфідоактерій. Водночас рівень цитокінів (за винятком IL-5, показники якого не вдалося виміряти у копрофільтраті), TNF- $\alpha$  та IL-10 мали більші відмінності.

Аналіз даних табл. 2 показує, що концентрація фекального TNF- $\alpha$  була високою в усіх групах до початку прийому, але після його

Таблиця 3

## Клінічна характеристика дітей із проявами харчової алергії

Клінічна характеристика	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=23)	Група 4 (n=10)
<b>Симптоми: до початку прийому/після використання симбіотика (для дітей 1 та 2 групи)</b>				
Зригування	23/8	16/6	13/17	3/7
Блювота	10/4	8/0	3/7	2/2
Труднощі при смоктанні	8/5	12/7	1/4	2/3
Кров у випорожненнях	4/0	3/0	2/5	1/2
Здуття	19/7	16/6	8/13	5/7
Кольки	20/5	19/11	9/14	4/7
Алергічний дерматит	13/4	8/1	9/15	4/8
Ціаноз	12/6	9/7	1/1	1/1
Ілеус	0/0	0/0	0	0
Апноє	6/2	3/1	3/0	1/0
Гіпертермія	2/0	0	0	0
<b>Лабораторні дослідження</b>				
Кількість еозинофілів у периферичній крові ( $\text{px}10^9/\text{l}$ )	$1,4 \pm 0,3 / 0,7 \pm 0,2$	$0,88 \pm 0,2 / 0,45 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,6 / 1,8 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,3 / 0,9 \pm 0,2$
С-реактивний протеїн ( $>0,5 \text{ мг}/\text{мл}$ ), (n - кількість дітей)	9/2	8/4	7/8	4/4
<b>Провокаційний тест на білки коров'ячого молока (позитивний) — для дітей на штучному вигодовуванні</b>				
	3 (7)/нп*	1(5)/нп	2(4)/нп	нп

Примітка: \*нп — не проводився повторно.

проведення були визначені достовірні ( $p \leq 0,01$ ) розбіжності між групами пацієнтів, які отримували симбіотик, та групами дітей, яким симбіотик не призначався. Високий рівень активності TNF- $\alpha$  до прийому симбіотика, на наш погляд, пов'язаний, насамперед, з використанням антибіотиків, великою кількістю пологів за допомогою кесаревого розстину та перебуванням дітей у відділенні інтенсивної терапії, що спричинило розвиток запалення ГІТ із високим ризиком розвитку АП. При проведенні дослідження у передчасно народжених дітей привертає увагу факт, що у дітей 1-ї та 3-ї груп, де матері мали обтяжений алергологічний анамнез, показники IL-10 були нижчими порівняно з групами дітей, народжених від здорових матерів. При аналізі даних літератури факт зниження активності прозапального цитокіну у розвитку алергічного запалення має дуже велике значення, тому отримані результати можна трактувати як один із факторів ризику формування АП у дітей. Тому достовірне ( $p \leq 0,01$ ) підвищення показників у дітей, які отримували симбіотик, може свідчити про активізацію Th1 імунної відповіді [15,29].

Дослідження з визначення активності гістаміназі проводили за допомогою 50-хвилинної проби з гістаміном — для оцінки, так званих, «псевдоалергічних» реакцій за рахунок активізації опасистих клітин, безпосередньо пов'язаної з віковими особливостями та отриманням численних медикаментів (антибіотики, протизапальні тощо). Результати показали, що призначення симбіотика має позитивний ефект на цей показник не тільки у дітей із групи ризи-

ку щодо розвитку атопії, але й в групі немовлят, що були народжені від здорових матерів.

Оскільки частота розвитку алергії на білки коров'ячого молока у передчасно народжених дітей, за даними літератури, розвивається частіше, ніж у доношених немовлят, ми проаналізували розвиток клінічних симптомів харчової алергії у дітей, що знаходилися під спостереженням та виявили тенденцію до підвищення частоти проявів харчової алергії на білки коров'ячого молока у дітей в групах, де досліджуваний симбіотик не використовувався.

У табл. 3 наведені клінічні характеристики симптомів харчової алергії у дітей. Як видно з таблиці, прояви АБКМ притаманні як дітям із груп ризику (1-я і 3-я групи), так і немовлятам, що народилися від батьків без алергічних проявів. У кожній з досліджуваних груп, за винятком 4-ї, були діти, які знаходилися на штучному вигодовуванні та мали позитивний провокаційний тест на БКМ. Найбільш поширеними клінічними симптомами були наступні: зригування, кольки та атопічний дерматит. Лабораторні показники кількості еозинофілів крові відрізнялися ( $p \leq 0,05$ ) у дітей, які мали обтяжений та необтяжений спадковий анамнез щодо алергії. Підвищений рівень С-реактивного протеїну зустрічався з однаковою частотою в усіх групах дітей.

Для оцінки впливу симбіотика ПРЕМА (комбінації живих мікроенкальпультованих *Lactobacillus rhamnosus* GG та фруктоолігосахаридів) на клінічні ознаки, які характеризували наявність харчової алергії, використовували візуальну аналогову шкалу. Відсутність ознаки

оцінювалася в 0 балів, максимальне вираження — у 4 бали. Проаналізувавши отримані за шкалою результати, можна зробити висновок, що використання симбіотика суттєво вплинуло на розвиток симптомів харчової алергії. Отримані дані не відрізняються від даних сучасної літератури. Так, у дітей 1-ї та 2-ї груп до початку прийому симбіотика середня інтенсивність симптомів, які характеризують наявність АБКМ, становила  $5 \pm 0,8$  та  $5 \pm 0,9$  бала відповідно. А після використання симбіотика показник достовірно знизився до  $2 \pm 0,7$  та  $1 \pm 0,6$  бала відповідно. Протилежна картина спостерігалася у групах, де діти не отримували симбіотик. Передусім, привертає увагу той факт, що через 4 тижні спостереження у 3-ї та 4-ї групах зросла кількість дітей із симптомами АБКМ, переважно за рахунок збільшення кількості епізодів зригування, блювоти та наявності крові у випорожненнях. Також незначно підвищився показник активності симптомів, що визначалися за візуальною шкалою. Крім того, було зареєстровано підвищення рівня еозинофілів у крові з  $1,1 \pm 0,6 \times 10^9/\text{мл}$  до  $1,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{мл}$  та збільшення кількості дітей з підвищеннем рівня С-реактивного протеїну. У деяких релевантних дослідженнях іноземних колег були отримані схожі результати.

## Висновки

1. Додавання симбіотика до комплексної терапії призводить до зміщення цитокінового

балансу у бік Th1-відповіді за рахунок зниження показників IL-13 та TNF- $\alpha$  та активації IL-10 у копрофільтраті.

2. Використання у передчасно народжених дітей харчової добавки *ПРЕМА*, яка містить 1 млрд життєздатних мікроінкапсульованих бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* у комплекці із фруктоолігосахаридами, сприяє зменшенню частоти та інтенсивності проявів АБКМ.

3. Результати дослідження показали дієвість комбінації штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* з фруктоолігосахаридами у профілактиці розвитку алергії у передчасно народжених дітей.

**Перспективи подальших досліджень.** Загалом вплив симбіотиків на можливість попререждення алергічних симптомів потребує подальшого вивчення. Дотепер залишаються відкритими питання стосовно терміну їх використання, визначення ролі різних штамів пробіотиків та/або симбіотиків у розвитку не тільки алергічної, але й автоімунної та інфекційної патології; розвитку вторинних імунодефіцитних станів. Проспективне та катамнестичне спостереження за дітьми у цьому випадку має велике наукове та практичне значення.

**Подяка.** Автори вдячні адміністрації НДСЛ «ОХМАТДИТ» та колегам з відділення недоношених дітей, а також співробітникам кафедри неонатології та ЦНДЛ НМАПО імені П.Л. Шупика за підтримку та допомогу у проведенні дослідження, а також батькам дітей, які погодилися на співпрацю.

## ЛІТЕРАТУРА

- Бениова СН, Жидков ЕМ, Маркелова ЕВ. (2007). Роль цитокінов в патогенезі ротовірусної інфекції у дітей. Медицинская Immunология. 9(6):627—630.
- Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. (2015). Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. Pediatric Research. 77 (1): 214—219. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.165>
- Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegård IL, Wold AE. (2006). Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? Pediatr Res. 59:96—101. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2>
- Bach JF. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 347: 911—920. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020100>
- Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J Allergy Clin Immunol. 108:516—520. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118130>
- Brunser O, Figueiroa G, Gotteland M, Haschke-Becher E, Magliola C, Rochat F, Cruchet S, Palframan R, Gibson G, Chauffard F, Haschke F. (2006). Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. Asia Pac Clin Nutr. 15:368—376 <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/15/3/368.pdf>; PMID: 16837430
- Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, Leong R, Boushey HA, Hilton JF. (2017). Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 140(3):2—9. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3000>
- Eberl G. (2010) A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. Mucosal Immunol. 3(5):450—60. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.20>
- Gruber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. (2007). Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus GG* as treatment of atopic dermatitis in infancy. Allergy. 62:1270—1276 <https://doi.org/10.1111/j.1365-9995.2007.01543.x>
- Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. (1999). Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 28:19—25. PMID: 9890463
- Isolauri E, Arvola T, Suttor P, Moilanen E, Salminen S. (2000). Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy. 30:1604—1610. PMID: 11069570
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebocontrolled trial. Lancet. 357:1076—1079. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8)

13. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebocontrolled trial. *Lancet.* 361:1869–1871. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13490-3)
14. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. (2007). Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 119:1019–1021. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.608>
15. Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R. (2008). Lactobacillus GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin Exp Allergy.* 38:602–610. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02911.x>
16. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. (2009). Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 123(2):335–41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.019>
17. Kuitunen M, Viljanen M, Savilahti E. (2007). Probiotics and intestinal permeability in infants with cow's milk allergy and eczema. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2:239–244. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/737.pdf>
18. Kuitunen M. (2013). Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Probiotics and prebiotics.* 13(3):284–286. <https://doi.org/10.1097/AOL.0b013e328360ed66>
19. Kukkonen K et al. (2007). Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 119(1):192–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.009>
20. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. (2009). High intestinal IgA indicates reduced risk for IgE-associated allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol.* <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00907.x>
21. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. (2008). Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Pediatrics.* 122:8–12. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1192>
22. Lynch SV, Homer A, Boushey HA. (2016). The Microbiome and Development of Allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 16(2):165–171. <https://doi.org/10.1097/AOL.0000000000000255>
23. Majamaa H, Isolauri E. (1997). Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 99(2):179–85. PMID: 9042042
24. Maria das Gracas Moura Lins, Marcia Raquel Horowitz, Giselia Alves Pontes da Silva, Maria Eugenia Farias, Almeida Motta. (2010). Oral food challenge test to confirm the diagnosis of cow's milk allergy. *Jornal de Pediatria.* 86(4):119–127. <https://doi.org/doi:10.2223/JPED.2011>
25. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. (2000). Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ.* 320:412–417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27285/> PMID: PMC27285
26. Millara M, Sealea J, Greenland M, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Panton N, Costeloe K, William, Wade G. (2017). The Microbiome of Infants Recruited to a Randomised Placebo-controlled Prbiotic Trial (PiPS Trial). *EBioMedicine.* 20:255–262. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.019>
27. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang ML, Ward AC, Vuillermin P. (2013). The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-mediated Food Allergy in Early Life. *J Environ Res Public Health.* 10:7235–7256. <https://doi.org/10.3390/ijerph10127235>
28. MoritaY, Iwakura H, Ohtsuka H, KohnoY, Shimojo N. (2013). Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac Allergy.* 3:35–41. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.1.35>
29. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. (2004) Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 114:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.036>
30. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, Richmond P. (2005). Clinical effects of probiotics are associated with increased interferongamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 35:1557–1564. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02376.x>
31. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard A. (2003). Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 111:389–395. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12589361> PMID: 12589361
32. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. (2004). Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 145:612–616. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.068>
33. Rutten NB, Gorissen DM, Eck A, Niers LE, Vlieger AM, Besseling-van der Vaart, Budding AE, Savelkoul PH, van der Ent CK, Rijkers GT. (2015). Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. *PLoS One.* 10(9):1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137681>
34. Salivanti E. (2011). Probiotics in the Treatment and Prevention of Allergies in Children Bioscience Microflora. 30 (4): 119–128. <https://doi.org/10.12938/bifidus.30.119>
35. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. (2005). Probiotics that modify disease risk. *J Nutr.* 135: 1294–1298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867327>; PMID: 15867327
36. Sepp E, Julge K, Mikelsaar M, Bjorksten B. (2005). Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. *Clin Exp Allergy.* 35:1141–1146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02315.x>
37. Sigman M, Conrad P, Rendon JL, Akhtar S, Eberhardt J, Gamelli RL, Choudhry MA. (2013). Non-invasive measurement of intestinal inflammation following burn injury. *J Burn Care Res.* 34 (6). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=23511286>
38. Strachan DP. (2000). Family size, infection and atopythe first decade of the «hygiene hypothesis». *Thorax.* 55(1): 2–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765943/pdf/v055p000S2.pdf>
39. Suzuki S, Shimojo N, Tajiri Y, Kumemura M, Kohno Y. (2007). Differences in the composition of intestinal *Bifidobacterium* species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clin Exp Allergy.* 37:506–511. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02676.x>
40. Tuohy KM, Rouzaud GC, Bruck WM, Gibson GR. (2005). Modulation of the human gut microflora towards improved health using prebiotics-assessment of efficacy. *Curr Pharm Des.* 11:75–90. <https://doi.org/10.2174/1381612053382331>
41. Uberos J, Aguilera-Rodriguez E, Jerez-Calero A, Molina-Oya M, Molina-Carballo A, Narbona-Lopez E. (2017). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis and nosocomial infection in very low birth weight preterm infants. *Br J Nutr.* 117(7):994–1000. doi: 10.1017/S0007114517000769. Epub 2017 Apr 26. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000769>
42. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, L O'Connor D. (2015). Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatric Research.* 77:205–213. <https://doi.org/10.1038/ped.2014.162>
43. Vandepas Y. (2017). Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients.* 9(7):731. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fnut9070731>
44. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. (2005). Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 16:65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00224.x>
45. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. (2005). Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis

- syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 60:494–500. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00514.x>
46. West CE, Jenmalm M, Prescott SL. (2015). The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clinical and Experimental Allergy*. 45(1):43–53. <https://doi.org/10.1111/cea.12332>
47. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, Siebers R, Black PN, Crane J. (2013). Early supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clinical & Experimental Allergy*. 43:1048–1057. <https://doi.org/10.1111/cea.12154>
48. Yao T-C, Chang C-J, Hsu Y-H, Huang J-L. (2010). Probiotics for allergic diseases: Realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol*. 21:900–919. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00955.x>
49. Zuccotti GV, Radaelli G. (2007). A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res*. 62:215–220. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180a76d94>

## Сведения об авторах:

**Шарикадзе Елена Викторовна** — к.мед.н., доц. кафедры педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Охотникова Елена Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Черновола, 28/1; тел. (044) 236-21-97.

**Шунько Елизавета Евгеньевна** — чл.-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф., зав. каф. неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Иванова Т.П.** — Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

**Бакаева О.М.** — Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

**Старенская Светлана Яковлевна** — зав. отделением интенсивного выхаживания и ранней реабилитации детей с перинатальной патологией НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

**Ситникова О.В.** — научно-исследовательская лаборатория FxMED. Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

Статья поступила в редакцию 26.03.2018 г., принята к печати 20.08.2018 г.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

#### Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайди у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summary», «Weekly summary», «Quarterly summary», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxx-xxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.