

## Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания

И.Н. Скидан<sup>1</sup>, А.Е. Гуляев<sup>2,3</sup>, С.В. Бельмер<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Компания «БИБИКОЛЬ РУС», Мытищи, Россия;

<sup>2</sup>Центр наук о жизни «Назарбаев Университет», Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas

I.N. Skidan<sup>1</sup>, A.E. Gulyaev<sup>2,3</sup>, S.V. Belmer<sup>4</sup>

<sup>1</sup>BIBIKOL RUS, Mytishchi, Russia;

<sup>2</sup>Center for Life Sciences "Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Аксиоматично, что грудное молоко является лучшей пищей для новорожденного, снабжающей его энергией, высококачественными пищевыми нутриентами, а также большим разнообразием биологически активных компонентов, необходимых для адекватного физического и психомоторного развития. Действуя либо в составе сложных биологических структур, либо отдельно, компоненты грудного молока, в том числе персонализированные микробные и иммунные, на молекулярном и клеточном уровне регулируют морфогенез, определяют характер метаболизма, направляют развитие мукозального иммунитета в организме ребенка. Понятно, что однозначно выявить какой-либо компонент грудного молока в качестве основного, определяющего его функциональную активность и обеспечивающего преимущества естественного вскармливания, невозможно. Цель данного обзора – описание роли пребиотиков в грудном молоке и формулах детского питания для формирования и поддержания здоровой микробиоты кишечника ребенка, представляющей ключевое звено формирования нормального пищеварения, функционально состоятельной иммунной системы и обмена веществ.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, детские адаптированные смеси, олигосахариды грудного молока, инулин, олигофруктоза, Orafiti®Synergy1.

**Для цитирования:** Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В. Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 37–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-37-50

It is fundamental truth that breast milk is the best food for a newborn, providing it with energy, high-quality nutrients, as well as a large variety of biologically active components necessary for adequate physical and psychomotor development. Acting either as part of complex biological structures or separately, the breast milk components, including personalized microbial and immune, regulate morphogenesis at the molecular and cellular level, determine the metabolism nature, guide the development of mucosal immunity in the child's body. It is impossible to identify any component of breast milk as the main component that determines its functional activity and provides the benefits of natural feeding. The purpose of this review is to describe the role of prebiotics in breast milk and infant formula for the formation and maintenance of a healthy baby intestinal microbiota, which is a key element in the formation of normal digestion, a functionally sound immune system and metabolism.

**Key words:** breastfeeding, adapted infant formula adapted, oligosaccharides of breast milk, inulin, oligofructose, Orafiti®Synergy1.

**For citation:** Skidan I.N., Gulyaev A.E., Belmer S.V. Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 37–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-37-50

Грудное вскармливание давно является предпочтительным выбором с установленными краткосрочными и долгосрочными преимуществами. Множество рандомизированных клинических исследований доказывают, что дети на грудном вскармливании менее склонны к развитию инфекций.

В частности, у них снижается риск развития воспалительных заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также среднего отита по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Метаанализ результатов 33 исследований с младенцами, получавшими заменители грудного молока,

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Скидан Игорь Николаевич – к.м.н., рук. научного отдела компании «ООО Бибиколь Рус»;

e-mail: med\_adviser@bibicall.ru

141006 Россия, Московская область, Мытищи, Олимпийский пр-т, вл. 29, стр. 2

Гуляев Александр Евгеньевич – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. центра наук о жизни «Назарбаев Университет», вед. науч. сотр. кафедры патофизио-

логии и общей патологии медицинского института Сургутского государственного университета

010000 Республика Казахстан, Нур-Султан, пр-т Кабанбай Батыра, д. 53

Бельмер Сергей Викторович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

продемонстрировал, что тяжелые инфекции в этой группе регистрировались в 3 раза чаще, чем в группе детей, находившихся на исключительно грудном вскармливании как минимум до 4 мес [1]. Исследования выявили и другие преимущества грудного вскармливания, выражавшиеся в том числе в низкой частоте развития синдрома внезапной детской смерти, некротизирующего энтероколита, атопических заболеваний, детского ожирения и улучшенной нейрокогнитивной функции [2–4].

Многолетнее изучение влияния грудного вскармливания на формирование здоровья позволило формализовать широкие знания в так называемую концепцию DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases), которую можно представить как систему взглядов на пре- и постнатальное формирования предпосылок для возникновения заболеваний и/или различных состояний здоровья на протяжении всего жизненного цикла человека [5, 6]. Появляется все больше научных доказательств того, что эпигенетические модификации в критические периоды раннего онтогенеза, такие как метилирование нуклеиновых кислот, модификация белков-гистонов или негистоновых белков хроматина, интерференция некодирующих РНК, могут существенно влиять на дальнейшее развитие ребенка и риск возникновения целого ряда заболеваний, в том числе во взрослом возрасте. Рациональному питанию беременных женщин, кормящих матерей, а также детей, особенно раннего возраста, отводят в этом ключевую роль [6]. В научной литературе в связи с этим подчеркивается важность так называемого жизненного курса (life course) — подхода, основанного на концепции «первых 1000 дней». Согласно этой концепции фундамент, на котором будет строиться здоровье взрослого человека, закладывается в момент зачатия, а формирование его продолжается в течение всего периода внутриутробного развития и далее примерно до двухлетнего возраста [7].

В настоящее время научно-медицинское сообщество едино в понимании безусловных преимуществ грудного вскармливания, основанном на следующих доказательствах:

- снижение риска смерти у детей;
- снижение частоты респираторных и желудочно-кишечных инфекций в первые недели жизни;
- улучшение когнитивного развития ребенка, включая эмоционально-коммуникационное и познавательное.

Помимо этих преимуществ грудного вскармливания для ребенка, не стоит забывать о положительном его влиянии на организм матери, в том числе в долгосрочной перспективе:

- снижение риска развития рака молочной железы и яичников;
- снижение риска развития сахарного диабета 2-го типа;

— более быстрая нормализация массы тела после рождения ребенка;

— возможность отказа от гормональной контрацепции;

— снижение риска перелома шейки бедренной кости после менопаузы.

К числу наиболее важных биологически активных/функциональных компонентов грудного молока относят антитела, ферменты, гормоны, нейрорептиды, факторы роста, пребиотические вещества, стволовые, соматические и бактериальные клетки, нуклеотиды, микроРНК. Установлено влияние многих из этих компонентов на экспрессию генов и участие их в эпигенетическом программировании иммунной системы и метаболизма ребенка. К настоящему времени принято считать доказанным, что грудное молоко не только обеспечивает пассивный иммунитет, но и активно модулирует иммунологическое развитие ребенка, в том числе с помощью разнообразных персонализированных микробных и иммунных факторов, передаваемых от матери [8].

Молоко матери — один из важных источников микроорганизмов, формирующих уникальный качественный и количественный состав микробиоты. Известно о нескольких сотнях видов бактерий, выделенных из грудного молока, большинство из которых являются симбиотиками или так называемыми комменсалами. Из 1 мл молока здоровых женщин высевают  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл (колониеобразующих единиц) аэробных бактерий. Ребенок, находящийся на естественном вскармливании, ежедневно с молоком матери потребляет до 800 000 бактерий. В кале младенцев на исключительно грудном вскармливании наиболее часто высевают бифидобактерии следующих видов: *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *B. bifidum*.

Уникальна роль женского молока в становлении мукозального иммунитета, т.е. иммунитета барьерных тканей. Большое значение в развитии иммунной защиты ребенка имеет кишечная микрофлора, формирующаяся под влиянием микробных, иммунных и иных факторов, передаваемых с молоком от матери при тесном взаимодействии с элементами мукозальной иммунной системы желудочно-кишечного тракта новорожденного. Взаимодействие комменсальных микроорганизмов с основными антигенпрезентирующими дендритными клетками в кишечнике — также ключевой элемент формирования пищевой толерантности [9]. С относительно недавнего времени комменсальные микроорганизмы, населяющие кишечник, стали причислять к оси микробиота—кишка—мозг. Это концепция, объясняющая характер их взаимного влияния и взаимодействия, а также наличие корреляции между составом кишечной микробиоты и состоянием центральной нервной системы [10]. Следует подчеркнуть, что компоненты грудного молока могут

дополнять друг друга, создавая эффект синергии, и, следовательно, являются звеньями одной цепи формирования здоровой микробиоты кишечника. Этот сложный процесс — залог нормального пищеварения, функционально состоятельной иммунной системы и здорового обмена веществ, а также эффективной утилизации ксенобиотиков, продуцирования важных для организма метаболитов и даже влияния на процессы, происходящие в высших отделах центральной нервной системы. Однозначно определить какой-либо компонент грудного молока в качестве основного, обеспечивающего преимущества естественного вскармливания, невозможно.

Цель данного обзора — описание роли пребиотических компонентов грудного молока и возможности повторения их эффектов в формулах детского питания.

## Лактоза

Изучение углеводного состава молока ведется сравнительно давно:

1583 г. — средневековый алхимик из Базеля Л. Турнейссер предпринял первые попытки выделения «главной соли» молока;

1619 г. — болонский врач Фабрицио Бартолетти первым подробно описал процесс выделения лактозы из молочной сыворотки;

1694 г. — венецианский фармацевт Л. Тести впервые использовал термин «лактоза» (лат. *saccharum lactis*);

1780 г. — шведский химик-фармацевт К. Шееле причислил лактозу по химической природе к группе сахаров.

Потребовалось еще около 150 лет, прежде чем была выделена фракция грудного молока, не содержащая лактозу, а первые олигосахариды были систематически охарактеризованы.

В настоящее время углеводы грудного молока делят на 2 группы: лактоза и олигосахариды. По распространенности среди всех нутриентов грудного молока лактоза занимает первое, а олигосахариды — третье (после жира) место. По химической природе лактоза представляет собой углевод группы дисахаридов, состоящий из двух моносахаридов галактозы и глюкозы, связанных  $\beta$ -1→4 гликозидной связью. В организме лактоза расщепляется  $\beta$ -галактозидазой (лактазой) — ферментом, связанным с плазматической мембраной дифференцированных энтероцитов тонкой кишки. Два моносахарида — глюкоза и галактоза — являются главными конечными продуктами переваривания молочного сахара (лактозы). В организме они поступают в кровь и через воротную вену попадают в печень.

Лактоза служит одним из основных источников энергии для большинства новорожденных млекопитающих, включая человека. У ребенка на исключительно грудном вскармливании на долю лактозы при-

ходится примерно 40% всей поступающей энергии. Концентрация лактозы в грудном молоке зависит от степени его зрелости: ~4% в молозиве и ~7% в зрелом молоке. В молоке животных концентрация лактозы существенно варьирует: следовые количества — у кенгуру, 1,8% — у китов, 4,6% — у коз, 4,7–5,1% — у коров (в зависимости от породы), 6,9% — у норок и ослиц [11–14].

На первый взгляд может показаться, что превращение глюкозы в галактозу, а затем взаимодействие глюкозы и галактозы с образованием лактозы в организме женщины в процессе лактации или гидролиз лактозы с превращением галактозы обратно в глюкозу в печени ребенка неоптимален с точки зрения затрат энергии. Однако это не так. На самом деле биологическое значение галактозы выходит за рамки ее важности в качестве пищевого нутриента или продукта метаболизма. Похоже, эволюционно это соединение выделено из ряда других, чтобы стать важнейшим структурным элементом синтеза более сложных молекул, таких как олигосахариды. Кроме того, в ходе реакции галактозилирования галактоза служит структурной единицей для образования гликолипидов и гликопротеинов, выполняющих в организме ряд важных функций. В частности, галактоза служит субстратом для синтеза цереброзидов, ганглиозидов и мукопротеинов, необходимых для формирования и нормального функционирования нервной и иммунной систем ребенка.

Активность фермента  $\beta$ -галактозидазы, расщепляющей лактозу, может быть низкой в течение первых недель жизни у многих рожденных в срок детей. По мере созревания желудочно-кишечного тракта в период вскармливания грудным молоком или детскими смесями активность фермента несколько возрастает, в какой-то момент достигает плато, а к концу первого года жизни начинает постепенно снижаться, приближаясь к уровню минимальной активности в течение первых 3–5 лет жизни. Врожденная непереносимость лактозы — очень редкое состояние. При этом у недоношенных и незрелых к моменту рождения детей часто встречается лактазная недостаточность. Подсчитано, что у недоношенных детей от 50 до 70% поглощенной лактозы может достигать толстой кишки. В литературе имеются противоречивые сведения относительно того, что не полностью утилизированная лактоза может служить причиной детского плача и колик [15].

Как правило, лактоза не рассматривается в качестве нутриента, не способного перевариваться и усваиваться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Однако если у индивидуумов активность  $\beta$ -галактозидазы недостаточна для расщепления лактозы в тонкой кишке, то оставшаяся порция последней способна перемещаться в толстую кишку, где она ферментируется с образованием короткоцепочечных жирных кислот (в том числе молочной,

уксусной, муравьиной), газов (в том числе углекислого, метана, водорода). Эти метаболиты могут подавлять развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. То есть лактозу можно рассматривать в качестве компонента, обладающего функциями пребиотиков при условии, что она не оказывает клинически значимого негативного влияния на здоровье человека.

В литературе имеются сообщения, подтверждающие бифидогенный эффект лактозы. Показано, что радиоактивно меченая лактоза ферментируется исключительно бактериями, принадлежащими классу *Actinobacteria*, в который входит род бифидобактерий. Положительное влияние лактозы на состав кишечной микрофлоры обнаружено при исследовании у детей, страдающих аллергией к белкам коровьего молока. Количество бифидобактерий значительно увеличилось, а бактериоидов и клостридий уменьшилось в результате применения лечебных смесей на основе гидролизованного белка, содержащих лактозу (по сравнению с результатами группы, которой назначались смеси на основе гидролизованного белка без лактозы) [16].

Регулярное употребление лактозы в составе молочных продуктов также влияет на микрофлору толстой кишки у взрослого человека. Так, в одной из работ японскими учеными исследовалось влияние лактозы (15 г молочного сахара в течение 6 дней) на состав кишечной микрофлоры у добровольцев с нарушением переваривания лактозы в кишечнике [17]. Установлено изменение количества и соотношения фекальных бактерий, в частности, регистрировалось снижение содержания граммотрицательных анаэробных палочковидных бактерий семейства бактериоидов и спорообразующих бактерий рода клостридий, а также увеличение титра лактобацилл, энтерококков, условно-патогенных грибов и стафилококков. Кроме того, наблюдалось увеличение в кале концентрации некоторых короткоцепочечных жирных кислот, таких как муравьиная и валериановая.

Лактоза может иметь ряд других полезных для детей и взрослых эффектов, в том числе увеличивать абсорбцию кальция, магния, марганца, фосфора, витамина С и др.

Несмотря на то что лактоза в определенных случаях проявляет умеренную пребиотическую активность, за образец «эталонных» пребиотиков грудного молока обычно принимают его олигосахариды — вещества, уникальные благодаря сложности и разнообразию строения, вариативности количества и важности выполняемых в организме ребенка функций.

### Олигосахариды грудного молока.

Принято определять пребиотики как функциональные компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но ферментируются микрофлорой

толстой кишки человека, стимулируя ее рост и жизнедеятельность (согласно мнению Всемирной организации гастроэнтерологов — World Gastroenterology Organisation). Согласно самому последнему определению, предложенному Международной научной ассоциацией пробиотиков и пребиотиков (The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) в 2017 г., пребиотики — субстраты, которые избирательно используются микроорганизмами-хозяевами с последующим положительным влиянием на здоровье [18]. Можно выделить следующие эффекты: стимуляция роста и активности полезной микрофлоры, снижение pH, регуляция моторики, ингибирование патогенов, модуляция иммунной функции. Помимо этого, пребиотики повышают биодоступность некоторых минералов и витаминов. Важны также их роль в снижении уровня липопротеидов в крови, их влияние на инсулинорезистентность, а также на функцию головного мозга и когнитивное развитие посредством активных метаболитов.

В грудном молоке, кроме олигосахаридов и лактозы есть и другие компоненты, которые, не являясь пребиотиками, способны выполнять одну или несколько их функций. Так, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, полифенолы, конъюгированные жирные кислоты, полученные из полиненасыщенных жирных кислот, различные гликаны мембраны жировой глобулы молока и др. модулируют развитие микробиоты кишечника. Хотя воздействие этих компонентов нельзя считать определяющим критерием их работы, тем не менее это важный эффект, дополняющий функции олигосахаридов грудного молока.

Известно, что природный синтез олигосахаридов грудного молока осуществляется в ацинарных клетках молочной железы из 5 основных компонентов: лактозы, фукозы, галактозы, сиаловой кислоты и N-ацетилглюкозамина [19]. Синтез олигосахаридов грудного молока генетически детерминирован, а количественный и качественный их составы кодируются определенными генами и зависят от индивидуальной активности гликозил- и фукозилтрансфераз клеток молочных желез. Наиболее изучены различия в выработке олигосахаридов грудного молока в зависимости от генетически детерминированной активности фукозилтрансфераз. Описаны 4 типа олигосахаридов грудного молока [19, 20]. Известно, что активность фермента фукозилтрансферазы (FUT) 2 кодируется геном *Se* и определяет присутствие  $\alpha$ 1,2-фукозилированных олигосахаридов грудного молока. На основе системы групп крови по Льюису FUT3 кодируется геном *Le*, который определяет присутствие  $\alpha$ 1,4-фукозилированных олигосахаридов грудного молока. Женщины с активным локусом *Se* классифицируются как «секреторы» (*Se*+), тогда как женщины с активным локусом *Le* — «лььюис-положительные» (*Le*+). Напротив, женщины



с неактивным FUT2 или FUT3, в молоке которых отсутствуют  $\alpha$ 1,2-фукозиллированные или  $\alpha$ 1,4-фукозиллированные олигосахариды грудного молока, классифицируются как «несекреторы» (*Se-*) или «люйс-отрицательные» (*Le-*). Значительный разброс по составу олигосахаридов грудного молока в четырех основных типах женского молока объясняют мутациями в генах *Se* и *Le* [21].

На стадии элонгации за счет присоединения к лактозному ядру простых моносахаридов (галактозы, фукозы), моносахарида с девятиатомной углеродной цепью (сиаловой кислоты), органического соединения лакто-N-биозы или N-ацетилглюкозамина в молочной железе образуются углеводные цепи олигосахаридов различной длины и разной степени разветвленности. Еще 20 лет назад было известно о химической структуре примерно 100 олигосахаридов грудного молока. В современной научной литературе говорится о более 200 их различных структур. Предполагаемое количество разновидностей в грудном молоке – десятки тысяч [19].

В 100 мл грудного молока содержится примерно по 1 г нейтральных (фукозиллированных, включая 2'-фукозиллактозу (2'-FL), и нефукозиллированных, включая лакто-N-неотетраозу (LNnT) и 0,1 г кислых олигосахаридов (сиалированных, включая 3'-сиалиллактозу – 3-SL) и 6'-сиалиллактозу – 6-SL), при этом нейтральные олигосахариды содержатся в молоке примерно в таком же количестве, что и белки [22]. Самым распространенным является олигосахарид 2'-FL, в структуре которого лактоза фукозиллирована в области галактозы по  $\alpha$ 1–2-связи. В 85% образцов грудного молока обнаруживали 2'-FL в концентрациях 0,06–4,65 г/л [23].

Молоко или молозиво молочных пород сельскохозяйственных животных содержит разное количество олигосахаридов; например, их количество в козьем молоке (0,25–0,3 г/л) примерно в 4–15 раз выше, чем в коровьем (0,03–0,06 г/л) или овечьем (0,02–0,04 г/л) [24]. Козье молоко характеризуется большим разнообразием олигосахаридов по сравнению с коровьим или овечьим. В литературе имеются сообщения о структурной близости спектра олигосахаридов козьего и грудного молока. В частности, в козьем молоке обнаружены структурные элементы, критичные для реализации биоактивности олигосахаридов грудного молока, участвующие в реакциях фукозиллирования и сиализирования [25]. Прежде всего, отмечено структурное сходство таких олигосахаридов, как 2'-FL,  $\beta$ -3'-галактозиллактоза,  $\beta$ -6'-галактозиллактоза, лактоза-N-гексаоза, 6'-N-ацетилнеураминиллактоза и 3'-N-ацетилнейраминиллактоза. Следует отметить, что в молозиве у коз 6'-SL преобладает над 3'-SL, как и в грудном молоке. Кроме того, обнаружены некоторые различия в профилях олигосахаридов козьего молока, особенно у определенных пород коз, ввиду ряда

присущих этому продукту свойств, приобретенных вследствие генетического полиморфизма [25].

Олигосахариды обнаружены в составе грудного молока достаточно давно. Считается, что химик Ж. Эшбах был первым, кто отметил в 1888 г., что грудное молоко содержит «другой тип лактозы» в отличие, например, от коровьего молока [26]. Позже исследователь Ж. Денигс показал, в чем именно заключается такое отличие, обратив внимание на наличие в грудном молоке дополнительной фракции углеводов, требующей всестороннего изучения. В начале 30-х годов XX века М. Полоновский и А. Леспаньол охарактеризовали ранее неизвестную углеводную фракцию молока. Отличная от лактозы фракция углеводов молока была названа «Gynolactose» и была отмечена ее неоднородность по составу [26, 27]. Позже М. Полоновский, А. Леспаньол и присоединившийся к ним Ж. Монтреем, применяя метод двумерной бумажной хроматографии, впервые в мире идентифицировали два олигосахариды грудного молока, такие как 2'-фукозиллактоза и 3'-фукозиллактоза [28].

В 50-х годах XX века стали появляться первые работы, в которых в основном в гипотетическом ключе обсуждалась роль олигосахаридов как важных компонентов молока, которые могут положительно влиять на рост и развитие ребенка. О их важности косвенно судили по концентрации в молоке: от 20–25 г/л в молозиве и 5–15 г/л в зрелом грудном молоке. На установление функционального предназначения олигосахаридов грудного молока потребовался не один десяток лет. Считается, что большинство этих структур не переваривается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и поступает в неизменном виде в толстую кишку, где и служит питательным субстратом для некоторых групп микроорганизмов, включая бифидо- и лактобактерии, избирательно стимулируют их рост и/или метаболизм, обеспечивая здоровый состав кишечного микробиоценоза. При этом бифидогенный эффект олигосахаридов был открыт одним из первых, более 60 лет назад [29]. Известно, что почти 50% олигосахаридов грудного молока обнаруживается в неизменном виде в кале детей, находящихся на естественном вскармливании; небольшая часть олигосахаридов всасывается в кровоток в интактном виде и выводится с мочой, что может объяснить их системные эффекты [30]. Недавно обнаружено, что эти структуры обладают противомикробной активностью против стрептококков группы В за счет увеличения проницаемости клеточной стенки. Установлено, что, хотя наличие только фукозы не коррелирует с антимикробной активностью, место и степень фукозиллирования играют ключевую роль в антимикробной активности олигосахаридов грудного молока [31].

2'-FL, как наиболее распространенный в грудном молоке большинства кормящих женщин (с долей

до 30%), наиболее изучен. На международном уровне Европейский союз одобрил использование 2'-FL в детском питании [32]. Доклинические исследования показывают, что 2'-FL имеет множество функций: действует как пребиотик, защищая кишечник от инфекций и воспаления, модулирует иммунную систему, поддерживает развитие мозга и снижает риск развития некротизирующего энтероколита.

Синтезированный 2'-FL структурно идентичен 2'-FL грудного молока. В настоящее время он доступен в некоторых коммерческих формулах для новорожденных. Клинические исследования выявили, что добавление к детской смеси 2'-FL в концентрации 0,2–1,0 г/л безопасно [33]. Синтезированный олигосахарид этого типа абсорбируется и выводится с аналогичной эффективностью, как и 2'-FL грудного молока [34]. Младенцы, которые получали формулу с 2'-FL, имели определенные преимущества в функционировании иммунной системы, у них снижалась частота развития инфекций, в частности респираторных. Вскармливание младенцев грудным молоком с низкой концентрацией 2'-FL и лакто-N-дифукогексаозы (lacto-N-difucohexaose, LDFH-I) приводило к значительно более высокой частоте возникновения диарей, вызванных бактериями рода *Campylobacter* и вирусами рода *Calicivirus* по сравнению с таковой у младенцев, которых кормили молоком с высоким уровнем этих олигосахаридов [35]. Кроме того, в ходе пилотного исследования была проведена оценка взаимосвязи между количеством одного из важных олигосахаридов грудного молока – лакто-N-фукопентаозы II (lacto-N-fucopentaose II, LNF II), используемого в качестве суррогатной точки контроля уровня олигосахаридов, и частотой последующих заболеваний у 49 пар мать–младенец. Оказалось, что младенцы, которые испытывали проблемы с дыханием или желудочно-кишечным трактом в возрасте 6 и 12 нед, получали грудное молоко с более низким уровнем LNF II по сравнению с младенцами, у которых таких проблем не было [36].

#### **Адаптация углеводного компонента детских смесей.**

В последние десятилетия все большее внимание уделяется адаптации углеводного состава детских смесей. Для его приближения к составу грудного молока в смеси вносят углеводные компоненты, обладающие пребиотическими свойствами, в том числе галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды (инулиновые фруктаны), лактулозу, полидекстрозу. Основными видами пребиотиков, применяемых в настоящее время в питании детей, можно считать галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды (инулиновые фруктаны) и лактулозу.

Наиболее приемлемое направление в этом смысле – адаптация углеводного компонента детских смесей путем добавления синтетических олигосахаридов, в основном 2'-FL [19]. Такая адаптация, безусловно, представляется инновационным подходом, однако на современном этапе сопряжена с рядом серьезных и пока не решенных трудностей. В целом за последнее десятилетие достигнут прогресс в отношении биокатализа для небольших и относительно простых по строению фукозилигосахаридов. Однако значительными остаются проблемы с более крупными и сложными по структуре соединениями, такими, как фукопентаозы [37].

Другим возможным источником олигосахаридов для детских смесей служит молоко сельскохозяйственных животных. При этом, как известно, козье молоко более предпочтительно, так как его сыворотка оказывает мощное пребиотическое воздействие на микробиоту кишечника. Об этом свидетельствуют результаты исследований, проводимых *in vitro* путем культуральной ферментации фекалий, имитирующей процессы, происходящие в толстой кишке, в течение 48 ч. Эти исследования выявили значительное увеличение количества пробиотических микроорганизмов типа *Bifidobacteria* spp. и *Lactobacillus* [38]. После перорального введения олигосахаридов козьего молока регистрировали их противовоспалительное действие на экспериментальной модели колита у крыс [39, 40]. Очевидно, что олигосахариды козьего молока действуют как пребиотики и поддерживают функцию кишечника у младенцев.

Коммерчески доступную лактозу в виде сухого порошка, часто используемую в качестве ингредиента для детских смесей, получают путем концентрирования и кристаллизации молочной сыворотки. В одном исследовании проанализировано содержание основных олигосахаридов в коммерчески доступном порошке лактозы из молока коров или коз, а именно уровни Neu-5Ac, Neu-5Gc, 3'-N-acetylneuraminyl-D-lactose (3'-sialyllactose, 3'-SL), 6'-N-acetylneuraminyl-D-lactose (6'-sialyllactose, 6'-SL) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Обнаружено, что количество сиализированных олигосахаридов в козьем молоке, особенно 6'-SL, выше, чем в коровьем. Кроме того, заметна разница по содержанию пребиотиков класса галактоолигосахаридов в сухом порошке лактозы, выделенной из козьего молока, по сравнению с коровьим [41]. Эти результаты дают основание предполагать, что порошок лактозы козьего молока может иметь определенные преимущества в качестве источника пребиотиков для детских смесей. В силу большей схожести олигосахаридов козьего молока по качественному и количественному признакам с грудным молоком оно может с успехом применяться в целях разработки инновационных функциональных продуктов питания для детей раннего возраста [42].

## Галакто- и фруктоолигосахариды.

Существует внушительная доказательная база по безопасности и клинической эффективности в отношении пребиотиков класса галакто- и фруктоолигосахаридов. Галактоолигосахариды – производные лактозы, получаемые в результате ферментативного трансгалактозилирования с  $\beta$ -галактозидазой из дрожжей или бактерий и лактозы в качестве субстрата. Фруктоолигосахариды – соединения, в основном связанные с фруктозой, олигомеры инулина, получаемые как из природного сырья, так и в результате ферментативного трансфруктозилирования с  $\beta$ -фруктозидазой из дрожжей или бактерий и сахарозы в качестве субстрата. В настоящее время галакто- и фруктоолигосахариды в соотношении 9:1 добавляют в детские смеси, производящиеся в Европейском Союзе. Такое соотношение было выбрано для имитации молекулярно-массового распределения олигосахаридов грудного молока [43]. Наиболее изученным является комплекс scGOS/lcFOS (9:1), который был одобрен Европейским научным комитетом по питанию (Scientific Committee on Food, SCF), Европейской комиссией (European Commission, EC), Европейским агентством по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA). В соответствии с основным нормативным документом "Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции»" (ТР ТС 033/2013), количество галакто- и фруктоолигосахаридов в детских смесях строго регламентировано и должно составлять в сумме не более 8 г/л. Однако в этом документе нет указания на однозначность требований по оптимальному соотношению галакто- и фруктоолигосахаридов или обязательности использования в детских смесях тех или иных пребиотиков [44].

Наиболее убедительный и клинически доказанный эффект от применения детских смесей, содержащих пребиотический комплекс галакто- и фруктоолигосахаридов, – их стимулирующее действие на рост и метаболическую активность бифидобактерий. Имеются сообщения о положительном комбинированном применении 2'-FL и галакто/фруктоолигосахаридов против ротавирусной диареи у новорожденных крысят, что, как считают авторы, может быть основанием для применения такой комбинации пребиотиков в детских смесях для защиты детей от подобного рода инфекции [45].

К сожалению, в научной литературе мало сведений о защитной функции галакто/фруктоолигосахаридов и их потенциальной роли в качестве рецепторов-ловушек, предотвращающих прикрепление патогенов к поверхности слизистой оболочки кишечника и снижающих риск развития инфекций. Кроме того, крайне мало сведений об их влиянии на усиление целостности кишечного барьера. Клиническая оценка подобного

рода эффектов обуславливает необходимость дальнейшего систематического изучения. В то же время наиболее изучен эффект от применения инулина и его производных, таких как олигофруктозы, т.е. фруктоолигосахаридов (в основном инулиновые фруктаны или  $\beta$ 2→1-фруктаны), которые широко используются в составе детских смесей из-за их выраженных пребиотических свойств.

## Инулиновые фруктаны ( 2 1-фруктаны).

История человечества неразрывно связана с отбором животных и растений в качестве источников для своего существования с целью получения пищевого и энергетического субстрата, нутриентов, обладающих полезными для здоровья свойствами, и др. Таким образом, на протяжении многих тысячелетий человек употребляет в пищу углеводы фруктоолигосахариды, содержащиеся в большом количестве в составе многих растений, что доказывает отсутствие как минимум негативного влияния этих соединений на здоровье человека. В индустрии детских смесей фруктоолигосахариды инулинового типа используются в качестве пребиотика. В целом в современной пищевой индустрии фруктоолигосахариды наиболее часто применяются в качестве функциональных пищевых ингредиентов. В зависимости от вкуса, текстуры и других желаемых признаков используются их различные комбинации для включения в состав пищевых продуктов, в том числе напитков на соковой основе и сиропов, фруктовых джемов, йогуртов, печений.

Многочисленные исследования показали, что кишечная микрофлора младенцев, вскормленных грудным молоком, включает более высокие пропорции молочнокислых бактерий семейства *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, чем микрофлора детей, получавших детские смеси с преобладающими титрами бактероидов, энтеробактерий и кластридий. Именно это обстоятельство в последние десятилетия заставляет улучшать детские смеси с помощью инулиновых фруктанов (инулина и олигофруктозы) для имитации, например, бифидогенного эффекта грудного молока. Фруктаны причисляют к классическим пребиотикам, способствующим увеличению числа бифидобактерий в толстой кишке. Средний пребиотический индекс (т.е. прирост абсолютного числа бифидобактерий в расчете на 1 г кала) для инулина составляет  $(4,00 \pm 0,82) \cdot 10^8$ , а для олигофруктозы –  $(3,70 \pm 0,80) \cdot 10^8$  [46]. Обобщенные данные свидетельствуют, что ежедневное употребление 2,5–5 г пребиотиков инулинового типа способствует проявлению бифидогенного эффекта у взрослых [47]. Инулин и олигофруктоза естественным образом встречаются в овощах, злаках, фруктах (в 36 000 растений по всему миру), при этом наиболее высокие концентрации отмечаются в корне цикория, агаве, бананах, луке, топинамбуре, спарже, пшенице, ржи, ячмене.

Фактически большая часть исследований по олигосахаридам, обладающим пребиотическими свойствами, проведена с использованием комбинации высокомолекулярного инулина и низкомолекулярной олигофруктозы, которая в научной литературе носит название «инулин, обогащенный олигофруктозой», или «Synergy» (из англ. «синергизм», «синергетический эффект»). Инулин входит в группу фруктанов с концевой  $\alpha$ -D-глюкопиранозой, присоединенной  $\beta$ -(2,1)-связью. Нативный инулин представляет собой экстракт цикория, содержащий смесь фруктанов с различной степенью полимеризации, которая изменяется от 2 до 60 структур в составе одной молекулы.

Олигофруктоза — олигомер, получаемый путем частичного ферментативного гидролиза инулина со степенью полимеризации от 2 до 10. При синтезе из сахарозы олигофруктоза производится путем ферментативного переноса фруктозильных групп при участии фруктозидазы с образованием  $\beta$ -(2,1)-связи.

Ввиду наличия  $\beta$ -(2,1)-связи инулин не усваивается пищеварительными ферментами в тонкой кишке. Поступая в толстую кишку, он служит питательным субстратом для микроорганизмов, ферментирующих его до короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа и других метаболитов [48, 49].

Физиологические эффекты  $\beta$ 2→1-фруктанов (высокомолекулярного инулина и низкомолекулярной олигофруктозы) существенно различаются [50]. Так, короткоцепочечная олигофруктоза всасывается в верхних отделах, а длинноцепочечный инулин — в нижних отделах толстой кишки, а при их комбинировании можно обеспечить пребиотический эффект по всей длине толстой кишки. На рисунке схематически представлен каскад физиологических эффектов, вызываемых отдельно инулином и олигофруктозой или в комбинации друг с другом в сочетании с микроорганизмами кишечника, обладающими пробиотическими свойствами, с целью получения симбиотического эффекта.

Сущность концепции — направленное изменение микробиоты кишечника путем стимулирующего воздействия пребиотиков детских смесей на потенциально полезные группы бактерий и угнетающего воздействия на патогенные. Как стандарт пребиотика, имитирующего в этом отношении олигосахариды грудного молока, используется *Orafti®Synergy1* — субстанция, представляющая собой коммерческую комбинацию  $\beta$ 2→1-фруктанов, т.е. короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и длинноцепочечного инулина в соотношении 50:50 [50].

$\beta$ 2→1-Фруктаны считаются наиболее известными, используемыми и изученными соединениями, соответствующими всем современным ключевым критериям, определяющим термин «пребиотик» [48, 50]. Потенциальные положительные эффекты

для здоровья человека от сочетанного применения инулина и олигофруктозы могут быть следующими: стимуляция роста и активности полезной микрофлоры, влияние на моторику и снижение pH кишечника, нормализация стула, уменьшение количества токсичных соединений типа аммиака и сокращение активности нежелательных бактериальных ферментов; повышение всасывания кальция и других минералов; улучшение гликемических показателей, липидного состава крови, антиоксидантного статуса; способствование развитию и нормальному функционированию иммунной системы и защита организма от патогенов; способствование синтезу биологически активных веществ (в том числе пептидов) эндокринными клетками системы пищеварения [49].

На заре применения оставались некоторые опасения по безопасности добавления фруктанов в детские смеси. Однако первые же рандомизированные клинические испытания продемонстрировали безопасность и высокую эффективность введения комбинации инулина, обогащенного олигофруктозой, в детские смеси. В последующих исследованиях с использованием уже непосредственно смесей с добавлением коммерческого пребиотического комплекса *Orafti®Synergy1* была показана их хорошая переносимость и эффективность [51]. В ходе анализа смесей с *Orafti®Synergy1* (0,8 г/л) были оценены антропометрия, водный баланс, параметры крови, частота и характеристики стула и микробиота кала. Через 4 мес после начала клинических испытаний оказалось, что у детей, получавших смеси с *Orafti®Synergy1*, микробная композиция кишечника ближе к композиции младенцев на грудном вскармливании с тенденцией к увеличению количества микробных представителей рода бифидобактерий, более мягким стулом по сравнению с группой контроля, в которой дети получали смеси без пребиотика. Метаанализ 11 исследований ( $n=1459$ ) подтвердил, что пребиотически дополненная формула хорошо переносится новорожденными [52]. Она увеличивает количество колоний бифидобактерий и лактобактерий, дает такую же частоту стула, как у младенцев на грудном вскармливании, не влияя на чрезмерное увеличение массы тела ребенка. Положительное влияние смеси, обогащенной  $\beta$ 2→1-фруктанами (1,5 г инулина /100 мл), было зафиксировано у грудничков младше 3 мес. Уже после 3 нед применения такой смеси повысился титр бифидо- и лактобактерий, стул детей стал более мягким, а частота его увеличилась [53].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что пероральный прием комплекса инулин/олигофруктоза модулирует иммунную систему человека и лабораторных животных. Считается, что бифидо- и лактобактерии, а также грамположительные анаэробные бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* в норме присутствующие в толстой кишке, оказывают влияние в том числе на иммунную



систему человека, улучшая ее функцию [54]. Потенциальный механизм действия  $\beta 2 \rightarrow 1$ -фруктанов связывают с функцией селективного увеличения/снижения количества бактерий в кишечнике, способных изменять локальную продукцию цитокинов

и других биологически активных веществ. Например, метаболиты, продуцируемые после ферментации  $\beta 2 \rightarrow 1$ -фруктанов комменсальными кишечными бактериями (короткоцепочечные жирные кислоты), служат лигандами для рецепторов, сопряженных

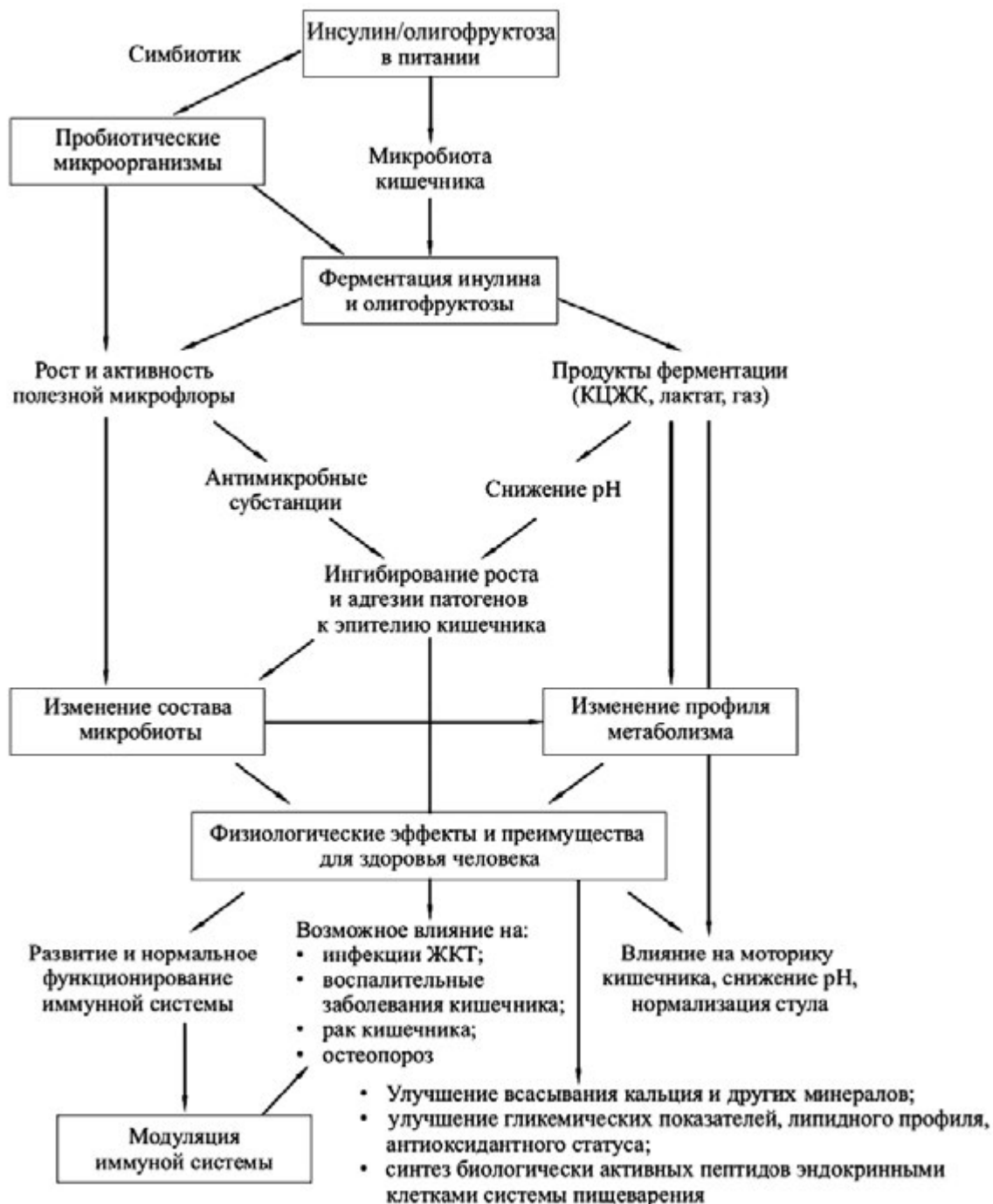


Рисунок. Физиологические эффекты, вызванные раздельным употреблением низкомолекулярной олигофруктозы и/или высокомолекулярного инулина или комбинации указанных пребиотиков и пробиотиков, в которой пре- и пробиотики оказывают синергетическое воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека [49]. КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Figure. Physiological effects caused by the separate consumption of low molecular weight oligofructose and/ or high molecular weight inulin, or a combination of these prebiotics and probiotics, in which pre and probiotics have a synergistic effect on the physiological functions and metabolic processes in the human organism [49]. SCFA, short chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate); GIT – gastrointestinal tract.

с G-белком (GPR41, GPR43 и GPR109A), экспрессируемыми на различных типах иммунных клеток. Выраженный эффект такого процесса — ослабление воспаления в кишечнике [56]. В опытах *in vitro* продемонстрировано, что  $\beta 2 \rightarrow 1$ -фруктаны могут активировать Toll-подобные рецепторы (*Toll-like receptor*), расположенные на мембранах, эндосомах или в цитоплазме клеток млекопитающих, в том числе человека, формируя первую линию защиты от патогенов [57].

Результаты российских исследований также подтвердили безопасность и высокую эффективность смесей с *Orafti®Synergy I*. В частности, продемонстрировано, что на фоне применения адаптированной казеиндоминирующей смеси на основе цельного козьего молока с *Orafti®Synergy I* нормализуются частота и консистенция стула, снижается выраженность функциональных нарушений в органах пищеварения у детей первого года жизни [57, 58]. Отмечено улучшение параметров микробиоценоза кишечника что выражается в сокращении числа детей со сниженным титром бифидо-и лактобактерий и повышенным титром условно-патогенных бактерий. При этом на фоне применения смеси на основе цельного козьего молока с *Orafti®Synergy I* не отмечалось возобновления запоров [57]. В другом клиническом исследовании использование аналогичной смеси в питании грудных детей способствовало их нормальному физическому развитию и уменьшению частоты функциональных запоров и других нарушений функции желудочно-кишечного тракта [59].

Несколько исследований описывали другие эффекты этого пребиотика у детей разного возраста и взрослых. В одном клиническом исследовании изучали влияние обогащенного олигофруктозой инулина на гомеостаз железа у детей, не страдающих анемией, и подростков с целиакией [60]. На 2 группы были рандомизированы 34 пациента, получавшие пребиотик *Synergy I* (10 г/сут) или плацебо (мальтодекстрин) в течение 3 мес. Найдены свидетельства улучшения абсорбции железа при применении данного пребиотика. В другом исследовании при оценке общего анализа крови в динамике у детей, получавших смесь на основе цельного козьего молока с *Orafti®Synergy I*, не было отмечено случаев развития гипохромной анемии, что авторы объясняют не только адекватной дозой железа в смеси, но и хорошей его биодоступностью [57]. Кроме того, было оценено влияние длительного применения инулина, обогащенного олигофруктозой, на характеристики и метаболизм кишечной микробиоты у детей с целиакией [62]. Анализировались количественные характеристики микробиоты кишечника и концентрации короткоцепочечных жирных кислот. После назначения пребиотика количество бифидобактерий значительно увеличилось ( $p < 0,05$ ) в группе *Synergy I* на фоне общего роста уровня короткоцепочечных жирных кислот (ацетат и бутират) в кале (на 31% выше базового уровня).

Считается, что концентрация циркулирующих аминокислот служит показателем потребления белка и метаболического статуса. Проведено исследование влияния обогащенного олигофруктозой инулина (*Synergy I*, 10 г/сут), вводимого в течение 3 мес детям с целиакией, на концентрации аминокислот в плазме и моче [62]. Увеличение циркулирующих аминокислот в крови и повышение экскреция их с мочой, наблюдаемые в группе *Synergy I*, объясняют более высокой абсорбцией или усиленным метаболизмом аминокислот, что положительно влияет на состояние слизистой оболочки кишечника при лечении детей с целиакией.

Для этого же комплекса пребиотиков было показано, что он улучшает абсорбцию некоторых питательных веществ, включая витамины. В пилотном исследовании оценивали влияние *Synergy I* на активность жирорастворимых витаминов, паратгормона и связанных с кальцием элементов у детей с целиакией [63]. Определено, что у пациентов, получавших *Synergy I*, концентрация витамина D достоверно увеличилась на 42%, а витамина E — на 19%. На основании этих результатов авторы предлагают считать применение комплекса инулин/олигофруктоза новым дополнительным методом борьбы с дефицитом жирорастворимых витаминов в педиатрии.

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором в рацион детей в возрасте от 8 до 17 лет с сахарным диабетом 1-го типа вводили пребиотик *Synergy I*, свидетельствуют о возможности улучшать гликемический контроль путем изменения кишечной микробиоты и проницаемости кишечника [64]. Аналогичный эффект при введении данного комплекса достигался и в группе женщин с сахарным диабетом 2-го типа, у которых также отмечались нормализация липидного профиля и антиоксидантного статуса, значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, интерферона- $\gamma$  и высокочувствительного C-реактивного белка [65, 66].

Известны также результаты рандомизированного контролируемого исследования, изучавшего влияние обогащенного олигофруктозой инулина (8 г/сут) на состав кишечной микробиоты, маркеры воспаления, желчные кислоты, в течение 16 нед у детей с избыточной массой или ожирением (против плацебо в виде мальтодекстрина) [67]. К концу исследования у группы, получавшей пребиотический комплекс, отмечалось значительное снижение массы тела и процентного содержания жира в организме по сравнению с группой плацебо. Было зафиксировано значительное снижение уровня интерлейкина-6 и триглицеридов в сыворотке крови. Определено повышение титра бифидобактерий и уменьшение титра грамотрицательных анаэробных бактерий вида *Bacteroides vulgatus*

в кале. У детей 11–12 лет с избыточной массой тела или ожирением употребление пребиотика по сравнению с плацебо приводило к значительному повышению чувства насыщения и снижению объема потребляемой пищи, снижению аппетита при завтраке «шведский стол» в течение 16 нед [68].

Обогащенный олигофруктозой инулин в дозе 15 г/сут у взрослых пациентов с язвенным колитом в 77% случаев обеспечивал клинический ответ в форме прекращения обострения (против 33% в группе контроля;  $p=0,04$ ) [69].

Пребиотический комплекс *Orafti®Synergy1* эффективно ликвидирует дефицит кальция и магния у женщин в постменопаузе [70]. Есть результаты исследования, показавшие очевидный, сохраняющийся в течение 4 ч эффект обогащенного олигофруктозой инулина (5 г/сут) на настроение и когнитивные характеристики здоровых взрослых добровольцев. Результаты опроса показали, что в день употребления пребиотика участники отмечали нормализацию аппетита и реже страдали расстройством

желудка, по сравнению с днями приема плацебо. Следует отметить, что употребление *Orafti®Synergy1* ассоциировалось с большей точностью выполнения задач на память и распознавание [71].

Таким образом, к настоящему времени есть основания утверждать, что использование *Orafti®Synergy1* позволяет сделать существенный шаг в направлении приближения состава и функциональности молочных смесей к грудному молоку. Учитывая все преимущества состава козьего молока и очевидную большую приближенность олигосахаридов козьего молока к грудному молоку по сравнению с коровьим молоком, следующим шагом в движении к имитации женского молока закономерно можно считать более широкое использование козьего молока как основы для детских формул. По сравнению с прочими формулами детские смеси на основе козьего молока, содержащие *Orafti®Synergy1*, выглядят наиболее перспективно (примером могут служить детские адаптированные смеси «НЭННИ» на основе цельного новозеландского козьего молока).

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krusevec J. et al. Breastfeeding in the 21<sup>st</sup> century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475–490. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
2. Hauck F.R., Thompson J.M., Tanabe K.O., Moon R.Y., Vennemann M.M. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: A meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128: 103–110. DOI: 10.1542/peds.2010-3000
3. Quigley M.A., Hockley C., Carson C., Kelly Y., Renfrew M.J., Sacker A. Breastfeeding is associated with improved child cognitive development: A population-based cohort study. *J Pediatr* 2012; 160: 25–32. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.035
4. Horta B., Victora C. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization, 2013; 74.
5. Gluckman P.D., Hanson M.A., Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis* 2010; 1(1): 6–18. DOI: 10.1017/S2040174409990171
6. Bianco-Miotto T., Craig J.M., Gasser Y.P., van Dijk S.J., Ozanne S.E. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis* 2017; 8(5): 513–519. DOI: 10.1017/S2040174417000733
7. Woo Baidal J.A., Locks L.M., Cheng E.R., Blake-Lamb T.L., Perkins M.E., Taveras E.M. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med* 2016; 50(6): 761–779. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012
8. Goldman A.S. Future research in the immune system of human milk. *J Pediatr* 2019; 206: 274–279. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.11.024
9. Martin R., Nauta A.J., Ben Amor K., Knippels L.M., Knol J., Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes* 2010; 1(4): 367–382. DOI: 10.3920/BM2010.0027
10. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(11): 735–742. DOI: 10.1038/nrmicro2876.
11. Bremel R.D. University of Wisconsin and from Handbook of Milk Composition. Academic Press, 1995; 344.
12. Park Y.W., Juarez M., Ramos M., Haenlein G.F.W. Physicochemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Res* 2007; 68: 88–113. DOI: org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.013
13. Messer M., Mossop G.S. Milk carbohydrates of marsupials. I. Partial separation and characterisation of neutral milk oligosaccharides of the Eastern grey kangaroo. *Aust J Biol Sci* 1977; 30: 379–388. DOI: 10.1071/B19770379
14. Urashima T., Arita M., Yoshida M., Nakamura S., Arai I., Saito T. et al. Chemical characterisation of the oligosaccharides in hooded seal (*Cystophora cristata*) and Australian fur seal (*Arctocephalus pusillus doriferus*) milk. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2001; 128(2): 307–323. DOI: org/10.1016/S1096-4959(00)00327-4
15. Vandenas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24 (Suppl 1): 9–13. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.02
16. Venema K. Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides. *Int Dairy J* 2012; 22(2): 123–140. DOI: org/10.1016/j.idairyj.2011.10.011
17. Ito M., Rimura M. Influence of lactose on faecal microflora in lactose maldigesters. *Microb Ecol Health Dis* 1993; 6: 73–76. DOI: org/10.3109/08910609309141564
18. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
19. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97(4): 152–160. [Makarova E.G., Netrebenco O.K., Ukrainzev S.E. Oligosaccharides of breast milk: history of opening, structure and protective functions. *Pediatrics* 2018; 97(4): 152–160. (in Russ)]
20. Blank D., Dotz V., Geyer R., Kunz C. Human milk oligosaccharides and Lewis blood group: Individual high-throughput



- sample profiling to enhance conclusions from functional studies. *Adv Nutr* 2012; 3: 440–449. DOI: 10.3945/an.111.001446
21. Prieto P. Profiles of human milk oligosaccharides and production of some human milk oligosaccharides in transgenic animals. *Adv Nutr* 2012; 3: 456–464. DOI: 10.3945/an.111.001529
  22. Хавкин А.И. Влияние пребиотиков на иммунную систему. Эффективная фармакотерапия. 2014; 42: 34–39. [Khavkin A.I. Impact of prebiotics on immune system. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 42: 34–39. (in Russ)]
  23. McGuire M.K., Meehan C.L., McGuire M.A., Williams J.E., Foster J., Sellen D.W. et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1086–1100. DOI: 10.3945/ajcn.116.139980
  24. Oliveira D.L., Wilbey R.A., Grandison A.S., Roseiro L.B. Milk oligosaccharides: A review. *Inter J Dairy Technol* 2015; 68(3): 305–321. DOI: 10.1111/1471-0307.12209
  25. Meyrand M., Dallas D.C., Caillat H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize  $\alpha$ 1-casein. *Small Rumin Res* 2013; 113(2–3): 411–420.
  26. Montreuil J. The saga of human milk gynolactose. In: B. Renner, G. Sawatzki (eds). *New Perspectives in Infant Nutrition*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1992; 3–11.
  27. Polonovski M., Lespagnol A. Sur deux nouveaux sucres du lait de femme, le gynolactose et l'allolactose. *Compte Rendu de l'Academie des Sciences* 1931; 192: 1319–1320.
  28. Polonowski M., Montreuil J. Etude chromatographique des polysides du lait de Femme. *C R Acad Sci Paris* 1954; 238: 2263–2264.
  29. Gyorgy P., Norris R.F., Rose C.S. Bifidus factor. I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Arch Biochem Biophys* 1954; 48(1): 193–201.
  30. Goehring K.C., Kennedy A.D., Prieto P.A., Buck R.H. Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants. *PLoS ONE* 2014; 9: e101692. DOI: 10.1371/journal.pone.0101692
  31. Craft K.M., Thomas H.C., Townsend S.D. Interrogation of human milk oligosaccharide fucosylation patterns for antimicrobial and antibiofilm trends in group B streptococcus. *ACS Infect Dis*. 2018; DOI: 10.1021/acinfedcis.8b00234
  32. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017 establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on novel foods. *Off J Eur Union* 2017; 351: 72–201.
  33. Kajzer J., Oliver J., Marriage B. Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides. *FASEB J* 2016; 30: 671.
  34. Marriage B.J., Buck R.H., Goehring K.C., Oliver J.S., Williams J.A. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 649–658. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000889
  35. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Guerrero M.L., Meinen-Derr J.K., Farkas T. et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr* 2004; 145: 297–303. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.04.054
  36. Strepans M.B., Wilhelm S.L., Hertzog M., Rodehorst T.K., Blaney S., Clemens B., et al. Early consumption of human milk oligosaccharides is inversely related to subsequent risk of respiratory and enteric disease in infants. *Breastfeed Med* 2006; 1: 207–215. DOI: 10.1089/bfm.2006.1.207
  37. Guan N., Chen R. Recent Technology Development for the Biosynthesis of Human Milk Oligosaccharide. *Recent Pat Biotechnol* 2018; 12(2): 92–100. DOI: 10.2174/1872208311666170531110721
  38. Thum C., Roy N.C., McNabb W.C., Otter D.E., Cookson A.L. In Vitro Fermentation of caprine milk oligosaccharides by bifidobacteria isolated from breast-fed infants. *Gut Microbes* 2015; 6(6): 352–363. DOI: 10.1080/19490976.2015.1105425
  39. Daddaoua A., Puerta V., Requena P., Martínez-Férez A., Gaudix E., de Medina F.S. et al. Goat milk oligosaccharides are anti-inflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr* 2006; 136(3): 672–676. DOI: 10.1093/jn/136.3.672
  40. Lara-Villoslada F., Debras E., Nieto A., Concha A., Gálvez J., López-Huertas E. et al. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin Nutr* 2006; 25(3): 477–488. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.11.004
  41. Kim H.-H., Yun S.-S., Oh C.-H., Yoon S.S. Galactooligosaccharide and sialyllactose content in commercial lactose powders from goat and cow milk. *Korean J Food Sci Anim Resour* 2015; 35(4): 572–576. DOI: 10.5851/kosfa.2015.35.4.572
  42. Скидан И.Н., Казначеев К.С., Кирилова А.В., Гуляев А.Е. Функциональные пищевые нутриенты в составе детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока. Вопросы практической педиатрии 2015; 4: 38–48. [Skidan I.N., Kaznacheev K.S., Kirillova A.V., Gulyaev A.E. The functional dietary components in infant formulas from goat milk. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2015; 4: 38–48. (in Russ)]
  43. Knol J., Scholtens P., Kafka C., Steenbakkens J., Gro S., Helm K. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 36–42.
  44. Технический Регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013). <http://24.rospotrebнадзор.ru/links/NormMetodObesp/Teh-RegTS/>.
  45. Azagra-Boronat I., Massot-Cladera M., Knipping K., van't Land B., Stahl B., Garssen J. et al. Supplementation with 2'-FL and scGOS/lcFOS ameliorates rotavirus-induced diarrhea in suckling rats. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 372. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00372
  46. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007; 137(3,2): 830–837. DOI: 10.1093/jn/137.3.830S
  47. Kelly G. Inulin-type prebiotics – a review: part 1. *Altern Med Rev* 2008; 13(4): 315–329.
  48. Firmansyah A., Chongviriyaphan N., Dillon D.H., Khan N.C., Morita T., Tontisirin K. et al. Fructans in the first 1000 days of life and beyond, and for pregnancy. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25(4): 652–675. DOI: 10.6133/apjcn.092016.02
  49. Vos A., M'Rabet L., Stahl B., Boehm G., Garssen J. Immunomodulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates. *Crit Rev Immunol* 2007; 27: 97–140.
  50. Mensink M.A., Frijlink H.W., van der Voort Maarschalk K., Hinrichs W.L. Inulin, a flexible oligosaccharide I: Review of its physicochemical characteristics. *Carbohydr Polym* 2015; 130: 405–419. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.05.026
  51. Closa-Monasterolo R., Gispert-Llaurado M., Luque V., Ferre N., Rubio-Torrents C., Zaragoza-Jordana M. et al. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: results from a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2013; 32(6): 918–927. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.009
  52. Rao S., Srinivasjois R., Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(8): 755–764. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.94
  53. Kim S. H., Lee D. H., Meyer D. Supplementation of baby formula with native inuline has a prebiotic effect in formula-fed babies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 172–177.
  54. Lomax A.R., Calder P.C. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2009; 101(5): 633–658. DOI: 10.1017/S0007114508055608



55. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Galini C.A., Bohlooly-Y. M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–573. DOI: 10.1126/science.1241165
56. Vogt L., Ramasamy U., Meyer D., Pullens G., Venema K., Faas M.M. et al. Immune modulation by different types of  $\beta$ 2→1-fructans is toll-like receptor dependent. *PLoS One* 2013; 8: e68367. DOI: 10.1371/journal.pone.0068367
57. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Скидан И.Н., Чеганова Ю.В. Влияние молочной смеси с пребиотиками на основе новозеландского козьего молока на формирование здорового пищеварения у детей первого года жизни. *Лечащий врач* 2015; 9: 37–41. [Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F. Skidan I.N., Cheganova Y.V. Influence of milk mixture based on goat's milk with prebiotics on forming healthy digestion in children in their first year. *Lechashii Vrach* 2015; 9: 37–41. (in Russ)].
58. Богданова С.В., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ильенко Л.И., Ревякина В. А., Тарасова О.В., Черняки О.О. Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенситизации при различных видах вскармливания у здоровых детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 5: 135–142. [Bogdanova S.V., Sentsova T.B., Denisova S.N., P'enko L.I., Revyakina V. A., Tarasova O.V., Chernyaki O.O. The metabolic activity of the enteric microflora and the pattern of sensitization in different types of feeding in healthy infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(5): 135–142. (in Russ)].
59. Белоусова О.Ю., Ганзий Е.Б. Опыт применения смеси «НЭННИ 1 с пребиотиками» у детей первого полугодия жизни с функциональными запорами. *Здоровье ребенка* 2018; 13(2.1): 7–15. [Belousova O.Yu., Ganziy E.B. Experience in the use of a mixture of «NANNI 1 with prebiotics in children of the first half of the year of life with functional constipation. *Zdorov'e rebenka* 2018; 13(2.1): 7–15. (in Russ)].
60. Feruś K., Drabińska N., Krupa-Kozak U., Jarocka-Cyrta E. Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial to Evaluate the Effect of Supplementation with Prebiotic Synergy 1 on Iron Homeostasis in Children and Adolescents with Celiac Disease Treated with a Gluten-Free Diet. *Nutrients* 2018; 10(11): E1818. DOI: 10.3390/nu10111818
61. Drabińska N., Jarocka-Cyrta E., Markiewicz L.H., Krupa-Kozak U. The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2018; 10(2): E201. DOI: 10.3390/nu10020201
62. Drabińska N., Krupa-Kozak U., Ciska E., Jarocka-Cyrta E. Plasma profile and urine excretion of amino acids in children with celiac disease on gluten-free diet after oligofructose-enriched inulin intervention: results of a randomised placebo-controlled pilot study. *Amino Acids* 2018; 50(10): 1451–1460. DOI: 10.1007/s00726-018-2622-7
63. Drabińska N., Krupa-Kozak U., Abramowicz P., Jarocka-Cyrta E. Effect of oligofructose-enriched inulin on vitamin D and E Status in children with celiac disease on a long-term gluten-free diet: A preliminary randomized, placebo-controlled nutritional intervention study. *Nutrients* 2018; 10(11): E1768. DOI: 10.3390/nu10111768
64. Ho J., Reimer R.A., Doulla M., Huang C. Effect of prebiotic intake on gut microbiota, intestinal permeability and glycaemic control in children with type 1 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 347. DOI: 10.1186/s13063-016-1486-y
65. Aliasgharzadeh A., Khalili M., Mirtaeheri E., Pourghassem Gargari B., Tavakoli F., Abbasalizad Farhangi M. et al. Combination of prebiotic inulin and oligofructose improve some of cardiovascular disease risk factors in women with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Adv Pharm Bull* 2015; 5(4): 507–514. DOI: 10.15171/apb.2015.069
66. Dehghan P., Pourghassem Gargari B., Asghari Jafar-abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2014; 30(4): 418–423. DOI: 10.1016/j.nut.2013.09.005
67. Nicolucci A.C., Hume M.P., Martinez I., Mayengbam S., Walter J., Reimer R.A. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterol* 2017; 153(3): 711–722. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.055
68. Hume M.P., Nicolucci A.C., Reimer R.A. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(4): 790–799. DOI: 10.3945/ajcn.116.140947
69. Valcheva R., Koleva P., Martinez I., Walter J., Gänzle M.G., Dieleman L.A. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut Microbes* 2018; 5: 1–24. DOI: 10.1080/19490976.2018.1526583
70. Holloway L., Moynihan S., Abrams S.A., Kent K., Hsu A.R., Friedlander A.L. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2007; 97: 365–372. DOI: 10.1017/S000711450733674X
71. Smith A.P., Sutherland D., Hewlett P. An investigation of the acute effects of oligofructose-enriched inulin on subjective wellbeing, mood and cognitive performance. *Nutrients* 2015; 7(11): 8887–8896. DOI: 10.3390/nu7115441

Поступила: 11.04.19

Received on: 2019.04.11

**Конфликт интересов:**

И.Н. Скидан является руководителем научного отдела компании «БИБИКОЛЬ РУС», эксклюзивного дистрибьютора детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока в Российской Федерации; А.Е. Гуляев и С.В. Бельмер подтверждают отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

I.N. Skidan is the head of the scientific department of Bibicall-RUS Company, the exclusive distributor of infant adapted formulae based on whole goat milk in the Russian Federation; A.E. Gulyaev and S.V. Belmer confirm the absence of conflict of interests and financial support, which must be reported.