

# Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери)

И.Н. Захарова, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, [kafedra25@yandex.ru](mailto:kafedra25@yandex.ru)

А.Е. Кучина<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, [kuchina\\_doc@mail.ru](mailto:kuchina_doc@mail.ru)

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

Научные открытия последних лет демонстрируют определяющую роль микробиома человека для его здоровья. Формирование здоровой, функциональной микробиоты кишечника новорожденного требует физиологических условий, одним из которых является грудное вскармливание. О роли грудного молока как «прямого поставщика» живых микробов для формирования кишечной микробиоты новорожденного стало известно только в начале нового тысячелетия, ранее оно считалось стерильным. На сегодняшний день микробиоту грудного молока можно определить, как совокупность комменсальных взаимодействующих между собой микробов, представляющих сложную организованную экосистему, среди которых доминирующими являются роды *Streptococcus* и *Staphylococcus*. К часто встречающимся родам бактерий также относят *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* и *Bacteroides*. В статье представлены две теории происхождения бактерий в грудном молоке (эндогенный путь транслокации бактерий и экзогенный), а также дано объяснение, почему обе они справедливы. Роль бактерий в молоке здоровой женщины в глобальном смысле рассматривается в контексте формирования кишечной микробиоты ребенка. Перечислены основные продуценты антибактериальных пептидов (бактериоцинов) в грудном молоке, эффективность иммунологической защиты рассмотрена на примере популяции бифидобактерий и бактероидов, преобладающих в кишечнике детей на грудном вскармливании. Однако для здоровья женщины микробиота грудного молока также немаловажна. Мы попытались объяснить, почему сегодня инфекционный лактационный мастит считают результатом дисбиоза в экосистеме молочной железы, что приводит к развитию воспалительного процесса, и почему *Streptococcus thermophilus* (TC1633) перспективен в борьбе со старением.

**Ключевые слова:** новорожденный, дети, мать и ребенок, грудное вскармливание, микробиота грудного молока, бактериоцины, эндогенный путь транслокации бактерий, метаболизм, экзогенный путь транслокации бактерий, роль микробиоты

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Кучина А.Е. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери). *Медицинский совет.* 2022;16(1):27–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a child and mother)

Irina N. Zakharova, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, [kafedra25@yandex.ru](mailto:kafedra25@yandex.ru)

Anastasiya E. Kuchina<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, [kuchina\\_doc@mail.ru](mailto:kuchina_doc@mail.ru)

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

Scientific discoveries of recent years demonstrate a crucial role of the human microbiome in human health. The establishment of a healthy, functional gut microbiota of the newborn requires physiological conditions, one of which is breastfeeding. The role of breast milk as a “direct supplier” of live microbes for the establishment of the newborn gut microbiota became known only at the beginning of the new millennium, previously it was believed that the breast milk was sterile. Today, the breast milk microbiota can be defined as multi-species assemblage, in which microbes interact with each, representing a complex organized ecosystem, among which the genera *Streptococcus* and *Staphylococcus* are dominant. *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* and *Bacteroides* are also often referred to the common bacterial genera. The article presents two theories of the origin of bacteria in the breast milk (endogenous and exogenous bacterial translocation pathways) and explains why both of them are true. The role of bacteria in the breast milk of healthy women, in the global sense, is viewed in the context of the establishment of the infant gut microbiota. The article lists the main producers of antibacterial peptides (bacteriocins) in the breast milk and considers the effective immunological protection using the example of the population of bifidobacteria and bacteroids prevailing in the breastfed infant gut. However, the breast milk microbiota is also important for women’s health. We tried to explain why infectious lactational mastitis is now considered to be the result of dysbiosis in the mammary ecosystem, which leads to the development of an inflammatory process, and why *Streptococcus thermophilus* (TC1633) shows promise in the fight against human ageing.

**Keywords:** newborn, children, mother and child, breastfeeding, breast milk microbiota, bacteriocins, endogenous bacterial translocation pathway, metabolism, exogenous bacterial translocation pathway, the role of microbiota

**For citation:** Zakharova I.N., Kuchina A.E. Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a baby and mother). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Научные открытия последних лет демонстрируют определяющую роль микробиома человека для его здоровья, а также показывают его влияние на обеспечение метаболизма нашего организма в целом и на функционирование каждой из систем организма и его иммунитета. Период адаптации ребенка к новой, внеутробной жизни характеризуется массивной микробной колонизацией, несущей перемены. Формирование здоровой кишечной микробиоты новорожденного требует максимально нормальных физиологических условий, главными из которых являются естественные роды и грудное вскармливание (ГВ) [1, 2]. Оперативные роды, искусственное вскармливание, антибиотикотерапия, раздельное пребывание матери и ребенка в ранний послеродовой период препятствуют этому процессу и значительно увеличивают риск иммунных нарушений, что ведет к развитию у детей в будущем тяжелых неинфекционных заболеваний, таких как ВЗК (болезнь Крона), сахарный диабет 2-го типа, бронхиальная астма [1, 3, 4]. О роли грудного молока (ГМ) как «прямого поставщика» живых бактерий для формирования кишечной микробиоты новорожденного стало известно только в начале нового тысячелетия.

## ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МИКРОБИОТЕ ГРУДНОГО МОЛОКА

Стерильность, до недавнего времени равная понятию безопасности, была весомым отличительным признаком ГМ от его искусственных заменителей или молока других млекопитающих [5, с. 108–109; 6] еще со времен микробной теории Пастера [7]. В начале XXI в. из ГМ выделены живые молочнокислые бактерии. Два исследования, опубликованные в 2003 г., положили начало новой эре изучения ГМ, приблизив нас к пониманию механизмов его иммунной защиты и метаболического программирования. Команды ученых во главе с М.Р. Heikkilä и R. Martín не только выделили живые колонии лакто- и бифидобактерий (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*), но и предложили гипотезу о происхождении бактерий в ГМ. Они описали преобладающие роды, показали эффективность лактобактерий против патогенного *Staphylococcus aureus* [8–10]. Бурное развитие в этот период цитогенетических и ряда молекулярных методов определило дальнейший вектор изучения микробного состава ГМ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE), температурный градиентный гель-электрофорез (TGGE), анализ фосфоли-

пидных жирных кислот в составе липидов клеточных мембран, флуоресцентная гибридизация в сочетании с проточной цитометрией больше не требовали создания жестких условий подготовки сред, порой экстремальных, для выращивания колоний различных видов бактерий [11]. Пробиотический потенциал грудного молока прицельно изучали на предмет наличия уже известных и используемых в медицине штаммов (*L. gasseri*, *S. salivarius* и *B. breve*) посредством масс-спектрометрии [12]. Мощный толчок к применению высокопроизводительных методов секвенирования следующего поколения (NGS), включая анализ ампликона 16S рРНК (метатаксомику) и полное секвенирование ДНК (метагеномику) для детализации бактериального состава ГМ, дал стартовавший в 2007 г. крупномасштабный проект по исследованию микробиоты человека [13]. Спустя почти 10 лет после выхода в свет резюме о составе кишечной микробиоты, в 2017 г. были опубликованы первые обобщенные представления the Human Milk Microbiota в американском журнале *Nutrition in Clinical Practice*. В обзор были включены работы, индексированные в PubMed с 1964 по 2015 г. За полувековой промежуток накопилось 12 исследований, анализирующих грудное молоко с использованием стандартной ПЦР (8) и метода секвенирования следующих поколений (NGS) (4) [14]. Новый обзор 2020 г. включил уже 31 исследование на основе NGS, которые существенно обогатили наши знания. Бактерии ГМ были объединены в 58 типов, 133 класса, 263 порядка, 596 семейств, 590 родов, 1 300 видов и 3 563 операционные таксономические единицы [15]. Несмотря на такой внушительный список, считается, что 81% всех бактерий в зрелом ГМ можно отнести к 12 основным родам [16], среди которых доминирующими, независимо от географического положения или техник сбора, являются роды *Streptococcus* и *Staphylococcus* [14, 15]. S.W. Li, K. Watanabe et al. заметили, что *Staphylococcus* способен подавлять рост широкого спектра кожных и кишечных грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов, предположив, что именно это обстоятельство контролирует микробные взаимодействия [17]. Что касается видового состава, E. Jiménez, S. Delgado et al., комментируя доминирующую роль *Staphylococcus epidermidis*, ссылаются на его способность адгезироваться к ареоле и протокам молочных желез. При этом известные как потенциальные патогены молочные *Staphylococcus epidermidis* имеют низкие детерминанты вирулентности и устойчивость к антибиотикам [18]. Среди часто встречающихся родов бактерий также описывают *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* и *Bacteroides* [15].

На сегодняшний день микробиоту ГМ можно определить как совокупность комменсальных бактерий в грудном молоке, представляющих собой сложную организованную экосистему, участники (симбионты) которой тесно связаны между собой [18] по принципу синергии, что и определяет их выживание в организме [19]. L. Drago et al. продемонстрировали связи и ассоциации между бактериями, смоделировав своего рода нейронную сеть, в узлах которой в качестве переменных расположились бактериальные роды [20].

Примером тесного взаимовыгодного существования бактерий внутри одной системы служит правильный баланс между лактат-продуцирующими и лактат-утилизирующими бактериями грудного молока, создающими трофическую цепь, поддерживая метаболическую активность кишечной микробиоты ребенка и иммунный ответ [11, 21]. Так, молочнокислые *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* активно ферментируют лактозу с образованием лактата, а *Veillonella* и *Propionibacterium*, в свою очередь, метаболизируют лактат до пропионата и ацетата, предотвращая его накопление [11].

## ИСТОЧНИКИ МИКРОБИОТЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

К моменту, когда микробиоту ГМ стали воспринимать «всерьез», большинство идентифицированных бактерий этой ниши уже были известны как представители микробиоты кишечника, ротовой полости, кожи, влагалища, что привело к генезису двух основных теорий об источниках микробиоты молока – экзогенной и эндогенной, каждая из которых имеет своих последователей и доказательства. Экзогенный путь предполагает транслокацию бактерий снаружи, входными воротами при этом становятся расположенные на верхушке соска млечные поры (выводные отверстия) выводных протоков (млечных ходов), куда попадают бактерии кожи матери и/или ротовой полости ребенка. Наглядной демонстрацией такого переноса является ультразвуковая картина нормального физиологического процесса сосания и глотания грудного молока младенцем. D.T. Ramsay et al. в 2004 г. удалось запечатлеть т. н. «обратный поток жировых шариков», когда при глотании молоко, уже смешанное со слюной ребенка, под давлением попадает обратно в молочные протоки [22]. При таком варианте происходит перенос бактерий не только из ротовой полости ребенка, но и бактерий, «смываемых» с кожи матери. Этот механизм объясняет сходство микробиотических характеристик этих трех ниш в диадах «мать – ребенок» в отношении самых многочисленных родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*, а также *Gemella*, *Rothia*, *Veillonella* в ряде исследований [23–26]. Со временем сходство орального микробиома ребенка и молочного микробиома матери становится более значимым: 21% на 2-й день в сравнении с 66% через полгода после родов [26], что, вероятно, можно сравнить с накопительным эффектом – суммарным увеличением длительности пребывания ребенка у груди матери.

Однако бактериальный состав микробиоты кожи, ротовой полости, ГМ далеко не идентичен. Кожные покро-

вы разных участков человеческого тела отличаются по составу микробных сообществ, что объясняется возрастными особенностями, иммунной реактивностью, макро- и микроскопическим строением, генетикой, внешними воздействиями и т. д. [27]. Ареола молочных желез, богатая железами Монтгомери, по микробиологическим характеристикам близка к «сальной» коже, где лидирующие позиции с большим отрывом занимают представители *Propionibacteria*, способные к гидролизу триглицеридов кожного сала, в то время как наиболее распространенный филотип ГМ *Streptococcus* составляет лишь < 10% от видового разнообразия микробиоты кожи этой области [25, 28]. Также существует и достаточное количество других доказательств. *Actinomyces*, обычно встречающиеся в полости рта младенцев, не обнаруживаются в ГМ [23], а представители рода *Lactobacillus*, которые сегодня считаются наиболее эффективными молочными пробиотиками, не определяются на коже человека [29].

Предположение о попадании лактобактерий в ГМ пероральным путем от ребенка, доставшихся ему из влагалища при естественных родах, не оправдалось. Штаммы *Lactobacillus* spp., выделенные из ГМ и влагалища женщин, оказались неидентичными [11]. Кроме того, экзогенный путь не объясняет присутствие в грудном молоке анаэробов, представителей микробиоты кишечника, а также тот факт, что образцы молозива еще до первого кормления богаты своими бактериями [23, 30]. Эндогенный путь (энтеромаммарный) предполагает перенос бактерий в грудную железу из внутреннего, самого богатого «резерва» человеческого организма – кишечника. Для этого варианта описан механизм с участием дендритных клеток DCS и CD18+, которые в состоянии захватить комменсальных обитателей кишечника, выступая для них своего рода «временным хозяином», беспрепятственно сопроводить их до мезентеральных лимфатических узлов, откуда с током лимфы комменсалы способны добраться до молочных желез и других органов. Отмечено, что данный путь играет большую роль в конце беременности и в период лактации [31, 32].

Действительно, физиологические и гормональные изменения, происходящие в женском организме во время беременности, обуславливают повышение проницаемости кишечного барьера, что создает предпосылки для «переселения» бактерий из кишечника матери в молочную железу. Особенно активно эти процессы протекают на поздних сроках беременности в процессе подготовки грудных желез к секреции первых капель молока (стадия лактогенеза II), а также на начальных этапах галактопоза. Это может объяснить различия в составе микробиоты ГМ у женщин при доношенной беременности и преждевременных родах [33, 34]. В частности, в ГМ при преждевременных родах выявлены низкие концентрации иммуноактивных *Bifidobacterium*, с чем связывают запоздалую, недостаточную, более того, измененную кишечную колонизацию у недоношенных детей с высокой восприимчивостью к инфекционным заболеваниям и тяжестью их течения [33].

Еще одной демонстрацией энтеромаммарного переноса бактерий является передача «кискаженной» кишеч-

ной микробиоты матерей с ВЗК своим детям, что показали в своем исследовании J. Torres et al. Микробиота большой матери и ее ребенка характеризовалась меньшим разнообразием и вариабельностью, была обогащена бактериями класса *Gammaproteobacterium* и обеднена представителями рода *Bifidobacterium*. При этом перевод ребенка на искусственную смесь сопровождался прогрессивным уменьшением незаменимых бактерий *Bifidobacterium*, что в очередной раз подчеркивает протективную роль ГВ для поддержания бактериального равновесия и иммунных функций младенческой микробиоты даже в изначально несовершенных условиях [35].

Интересно, что микробиота ГМ – не характеристика периода ГВ. Присутствие бактерий задокументировано и в тканях молочных желез здоровых женщин вне секреторной деятельности, никогда не кормивших грудью. Богатство видового состава микробиоты грудных желез, выражаемое в индексе разнообразия Шеннона, оказалось сравнимо с показателями видового разнообразия кишечника или ротовой полости. С помощью молекулярных техник (секвенирование вариабельного участка V6 16S-РНК) идентифицировано в общей сложности 121 ОТЕ, сгруппированных в 57 родов и 25 видов (остатков бактериальной ДНК). *Proteobacteria* и *Firmicutes* оказались наиболее многочисленными типами. Кроме того, на кровяном агаре были культивированы живые бактерии (до 2 000 КОЕ/г ткани) как свидетельство того, что молочные железы являются самостоятельным биотопом с активно функционирующей микробиотой [36]. Период кормления ребенка грудью лишь улучшает условия для роста и развития бактерий на влажных слизистых молочных протоках в присутствии питательного ГМ и при оптимальной температуре [7].

Поиск наиболее вероятного источника и эффективно-го транспорта бактерий в ГМ интересен с позиции профилактики и лечения заболеваний молочных желез у женщин, а также коррекции функциональных и инфекционных заболеваний у детей в период ГВ. В проведенных научных исследованиях бактерии ГМ продемонстрировали свои защитные свойства, иммуномодулирующую и пробиотическую активность, доказали свою конкурентоспособность и ингибирующий эффект в отношении патогенных бактерий.

## РОЛЬ БАКТЕРИЙ ГРУДНОГО МОЛОКА ДЛЯ РЕБЕНКА И МАТЕРИ

В глобальном смысле значение бактерий в ГМ здоровой кормящей женщины рассматривается в контексте формирования кишечной микробиоты ребенка. Отражением такого эффекта является идентичность бактериального состава сообщающихся локусов двух родственных организмов в диаде «мать – ребенок» и «видимые» отличия кишечной микробиоты детей на грудном и искусственном вскармливании [37]. Связь микробиоты кишечника новорожденного с бактериальным составом ГМ матери намного прочнее и длительнее, чем с вагинальной флорой, оказывающей краткосрочный эффект [38].

По подсчетам команды К. Murphy et al. из Ирландии, от 70 до 88% родов бактерий новорожденные унаследовали от своей матери из ГМ, что даже на этом таксономическом уровне подтверждает фундаментальную гипотезу о вертикальной передаче бактерий. Этот эффект был также подтвержден на уровне штаммов для *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus plantarum* [16]. Чуть меньшее сходство продемонстрировали диады «мать – младенец» из Мексики. Оказалось, что 67,8% родов бактерий ГМ и фекалий были общими у 67 пар обследованных [39]. В литературе встречаются и другие, более низкие значения сходства. Р. Pannaraj et al. с использованием метода отслеживания бактерий SourceTracker показали, что около трети (27,7%) состава кишечного микробиома ребенка является наследием ГМ, а источником 10,4% бактерий кишечника оказалась кожа ареолы материнской груди [40]. По мнению J.E. Williams et al., ко второму дню жизни ребенок получил из материнского молока только около 5% бактерий, а к 6 мес. их доля уменьшилась до 0,3% [26]. Существенная разница в цифрах объясняется рядом причин, в т. ч. «дозой» молока: чем больше доля ГМ в питании ребенка, тем, соответственно, больше сходства. Наибольшие различия при сравнении детей на исключительно грудном и смешанном вскармливании составляют рода *Erysipelotrichaceae*, *Bacteroidaceae* и *Ruminococcaceae* [40]. Детальное сравнение бактериального разнообразия различных локусов становится возможно только при использовании современных молекулярно-генетических методов с высокой «разрешающей способностью», позволяющих определить однонуклеотидные варианты (SNV) в видоспецифичных маркерных генах, демонстрирующих идентичность между биотопами на уровне штамма [41]. Единичные описания такого подхода пока не позволяют сделать фундаментальных выводов. Подсчитано, что при употреблении в среднем 800 мл молока в сутки ребенок получает от  $1 \times 10^5$  до  $8 \times 10^{10}$  бактериальных клеток. Это позволяет говорить о том, что микробиота кишечника новорожденных становится отражением бактериального состава ГМ [8, 15].

Понимание значения микробиоты ГМ происходит по мере изучения миссии конкретных ее представителей или обнаружения в ГМ известных и уже используемых в клинической практике штаммов с богатым пробиотическим потенциалом и доказанной эффективностью. В первую очередь речь идет о молочнокислых бактериях *Lactobacillus*, популярность которым принес наш соотечественник И.И. Мечников, более ста лет назад открывший болгарскую палочку (*Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*)<sup>1</sup>.

Широко применяемые сегодня при инфекционном гастроэнтерите, младенческих коликах, некротическом энтероколите у детей и взрослых *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri* *Protectis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. fermentum* и *L. gasseri* также присутствуют в ГМ<sup>2</sup> [42]. Выживаемость в условиях

<sup>1</sup> The World Gastroenterology Organisation published a 2017 update of Practice Guideline on Probiotics and Prebiotics.

<sup>2</sup> Там же.

меняющейся рН желудочно-кишечного тракта ребенка, способность образовывать биопленки, продуцировать бактериоцины и экзополисахариды позволяют говорить о пробиотической активности бактерий грудного молока [43, 44]. В частности, штамм – родоначальник (*Lactobacillus reuteri* SD 2212) популярного сегодня *Lactobacillus reuteri* Protectis был впервые выделен из грудного молока. Способность штамма в кишечнике продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную, молочную) с выделением этанола и углекислого газа, реутерин, гистамин, гамма-аминомасляную кислоту наделяют его противомикробными, противовоспалительными, местными обезболивающими действиями [45].

М.Р. Heikkilä, P.E.J. Saris из Финляндии в 2003 г. наглядно продемонстрировали защитный эффект ГМ, получив от изолированных из молока представителей рода *Enterococci*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactococcus lactis*, четкие зоны ингибирования в отношении *Staphylococcus aureus* [8]. Поиск механизма ингибирующей активности бактерий привел к своего рода открытию: способности некоторых изолятов ГМ продуцировать бактериоцины – антибактериальные пептиды, напрямую подавляющие жизнеспособность патогенов или сигнализирующие иммунной системе о вторжении [46]. Одним из первых стал бактериоцин низин. Именно низин выделили в начале 2000-х гг. финские коллеги [8]. История применения низина в пищевой промышленности началась еще с 1928 г. Это вещество по настоящий момент используют в качестве безопасного натурального консерванта для предотвращения роста *Clostridium botulinum* и *Bacillus cereus* [8, 47, 48]. Позже, в 2009 г., был получен другой бактериоцин класса IIb, энтероцин С (EntC), продуцируемый *Enterococcus faecalis* C901, штаммом, выделенным из молозива человека. Энтероцин С состоит из двух различных пептидов (EntC1 и EntC2), что объясняет широту спектра его антимикробного действия в отношении ряда патогенных микроорганизмов [49]. Позже ингибирующую активность показали для *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. paracasei* и *L. curvatus* ГМ в отношении внутрибольничных патогенных штаммов, среди которых наиболее податливой оказалась *Salmonella enteritidis* [50]. Наряду с продукцией бактериоцина, *Lactobacillus salivarius* CECT 5713 более стабильно вырабатывает перекись водорода, молочную и уксусную кислоты, что также ассоциируют с их антимикробным действием, особенно в отношении *Staphylococcus aureus*, основной причины мастита у женщины. Этот штамм изначально был выделен из фекалий младенцев на ГВ, а потом и из ГМ [44, 51].

Еще один продуцент бактериоцина в ГМ – *S. salivarius*, более известный как представитель микробиоты ротовой полости, обладает способностью образовывать биопленки и синтезировать экзополисахариды [52, 53]. В недавнем исследовании иранские коллеги оценили частоту встречаемости генов бактериоцина для молочнокислых бактерий, выделенных из грудного молока (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *L. acidophilus*), которые расположились в следующей последовательности: плантари-

цин В (100%), плантарицин D (84,7%), плантарицин G (84,7%) и плантарицин EF (54,3%) [54].

Противомикробные пептиды известны и для представителей типа *Bacteroidetes*. Бактериоцины *Parabacteroides* ингибируют синтез РНК потенциально патогенных бактерий, не оказывая влияния на собственные белки и производство энергии, а также лишены недостатка, связанного с развитием устойчивости бактерий [20, 55]. Помимо описанных механизмов прямого бактерицидного действия, хорошо известны иммуномодулирующие эффекты некоторых представителей микробиоты ГМ.

Бактерии грудного молока задают определенный вектор работы мукозального иммунитета (GALT-системы) кишечника в сторону эффективной иммунологической защиты. Наглядно этот механизм на сегодняшний день продемонстрирован для популяции бифидобактерий и бактериоидов, преобладающих в кишечнике детей на ГВ. Именно с последними связывают профилактику риска развития «болезней цивилизации» – ожирения, болезни Крона, целиакии, аллергической патологии, в т. ч. бронхиальной астмы и пищевой аллергии [38, 56]. Еще в начале XX в. выделение бифидобактерий из фекалий детей на естественном вскармливании было интерпретировано как «симптом» здорового кишечника, не наблюдаемый у детей, вскармливаемых смесью [10, 57]. Последовательности геномов бифидобактерий, идентифицированных как *Bifidobacterium breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*, *B. bifidum* и *B. dentium*, оказались схожи на 98% между образцами материнского молока и фекалиями младенцев [10]. Для некоторых из них (*B. breve*, *B. longum* и *B. bifidum*) определены генетические «приспособления» для колонизации кишечника новорожденного [58, 59]. Показано, что бифидобактерии способны метаболизировать олигосахариды ГМ, тем самым участвуя в производстве короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), и одновременно поддерживать свою популяцию. *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium longum* обнаружены в кишечнике младенцев к 6 мес. после рождения даже при условии смешанного вскармливания [59].

Иммунологическую активность бифидобактерий связывают с формированием толерантности, заключающейся в механизме переключения адаптивного иммунитета на толерогенный ответ, т. е. знакомство антигенов бифидобактерий с Т-хелперами приводит к дифференцировке Th0 «в сторону» Тг-клеток, а значит, к усилению продукции противовоспалительного IL-10; при этом другие возможные пути трансформации угнетаются [56]. Относительно иммуномодулирующих способностей грамотрицательных анаэробов рода *Bacteroides* наблюдается похожая картина. *Bacteroides fragilis*, обладающий фактором симбиоза (PSA, полисахарида А), препятствует трансформации Th0 в Th17-клетки, которые способны усилить синтез провоспалительных цитокинов IL-17, IL-12 и IL-23. PSA позволяет напрямую воздействовать на противовоспалительную функцию Тг, передавая сигнал непосредственно через TLR2 на CD4+Т-клетки. Этот же компонент гарантирует *Bacteroides fragilis* стабильность на слизистой кишечника [38, 60]. Р. Khodayar-Pardo et al. также

обращают внимание на способность лакто- и бифидобактерий грудного молока активировать плазматические клетки кишечника новорожденного, отвечающие за синтез секреторного иммуноглобулина А [33], основного компонента защитного барьера кишечника.

Еще одним особо важным эффектом лакто- и бифидобактерий является участие в метаболизме жиров, их гиполипидемическое действие, что ассоциируется со снижением риска индекса массы тела (ИМТ) и ожирения у детей [61]. В частности, на мышинных моделях продемонстрировано значительное снижение сывороточного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при введении лактобактерии (*L. casei*, *L. rhamnosus*) стерильным мышам в лечебных дозах [54]. В недавнем исследовании приведены доказательства «реабилитационных» возможностей ГВ при нарушении микробного баланса кишечника младенцев после кесарева сечения. Дети, рожденные путем кесарева сечения, лишены наследия материнских вагинальных и кишечных бактерий, вместо них кишечными колонизаторами выступают бактерии окружающей среды [62]. Усугубляет это обстоятельство внутриутробная антибиотикопрофилактика перед родами согласно клиническим протоколам, действующим во многих странах, в т. ч. и в России<sup>3</sup>. Самыми значимыми негативными последствиями для кишечной микробиоты становятся задержка роста *Bifidobacterium* и заметно низкое количество *Bacteroidetes*, что ассоциировано с нарушением созревания кишечного иммунного барьера и, следовательно, с развитием ряда неблагоприятных последствий для будущего здоровья этих детей [63, 64]. Поэтапное наблюдение за развитием микробиоты детей после кесарева сечения показало, что дети, находящиеся на ГВ более 6 мес., имели заметное увеличение *Bacteroides fragilis* и *Lactobacillus* [64], а в случае содержания в ГМ матери α1–2-фукозилированной фракции олигосахаридов не уступали по содержанию количества *Bifidobacterium*, что подтверждает ключевую роль характера вскармливания для восстановления баланса микробиоты после серьезного разрушительного вмешательства [65].

Таким образом, большинство исследований посвящено углублению наших знаний о пользе бактерий ГМ для здоровья ребенка. Однако изучение их роли для здоровья женщины также немаловажно. Отдельного обсуждения требует участие бактерий ГМ в патогенезе лактационного мастита у кормящих женщин. Несмотря на то что *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* и сегодня считаются наиболее частыми инфекционными агентами, вызывающими явление лактационного мастита [66, 67], точка зрения на патогенетические механизмы, лежащие в основе этого процесса, фундаментально изменилась. Сегодня зарубежные коллеги рассматривают инфекционный лактационный мастит как результат дисбиоза в экосистеме молочной железы, когда при определенных неблагоприятных условиях происходит сдвиг

микробного разнообразия в пользу бактерий «патобионтов» (оппортунистических патогенных микроорганизмов), что приводит к развитию воспалительного процесса [68, 69]. К неблагоприятным условиям, провоцирующим дисбиоз, можно отнести механическое сдавление грудных желез (бюстгалтером или автомобильным ремнем безопасности), несвоевременное опорожнение молочных желез (застой молока), наличие входных ворот инфекции извне (трещины сосков), прием антибиотиков, несбалансированное питание и др. Несдерживаемый и неконтролируемый симбионтами рост *Staphylococcus aureus*, выделяющего токсины, объясняет клиническую картину острого мастита – отек, покраснение, лихорадку и боль в молочной железе. В случае подострого и субклинического мастита причина кроется в нарушении организации биопленок, выстилающих протоки молочных желез. Застой молока может создать благоприятные условия для формирования толстых биопленок коагулазоотрицательными стафилококками (*Staphylococcus epidermidis*) и стрептококками *mitis/salivarius*, что увеличивает давление на эпителий протоков, затрудняет ток молока и проявляется жгучей, пронизывающей болью в молочной железе [68]. Кроме того, показано, что стафилококки обладают способностью уклоняться от иммунного ответа хозяина, а большинство биопленок *Staphylococcus epidermidis* устойчивы к антибиотикам за счет экспрессии межклеточного адгезина полисахаридов, что существенно затрудняет выбор терапевтической тактики [70]. В этой связи необходимо отметить, что подтверждение гипотезы о дисбиозе как ключевого фактора развития мастита происходило параллельно с изучением конкурентоспособности других участников микробиоты молока, проявляющих ингибирующую активность в отношении главного возбудителя острого инфекционного процесса, о которых шла речь ранее. В 2010 г. команда R. Arroyo и V. Martín показала в своем исследовании существенные преимущества отдельных штаммов *L. salivarius* CECT5713 и *L. fermentum* CECT5716, выделенных из ГМ для лечения мастита, по сравнению с антибиотиками [71]. Наиболее перспективным из них оказался *L. fermentum* CECT5716. Более десяти лет группа испанских ученых детально изучала иммунологическую составляющую, пробиотический эффект этого штамма на здоровье матери и ребенка, его конкурентоспособность и антибактериальное действие в отношении возбудителей мастита, что в результате привело к регистрации первого в мире монокомпонентного пробиотика на основе *L. fermentum* CECT5716, более известного как Lc40, для профилактики и лечения лактационного мастита [72–76]. Помимо продукции антибактериальных агентов, лизоцима и молочной кислоты, Lc40 продемонстрировал способность к стимуляции противовоспалительного цитокина IL-10, увеличению уровня TNF-α, IL-1β и IL-12, активирующих процессы фагоцитоза, снижению уровня провоспалительного IL-8, ассоциированного с острой фазой мастита и его симптомами [73, 75, 77], что клинически находит отражение в уменьшении чувства боли, дискомфорта, воспаления, снижении частоты рецидивов мастита и лактостаза

<sup>3</sup> Письмо от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190 МЗ РФ направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода», разработанные в соответствии со ст. 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

по сравнению с приемом антибиотика [71]. Уже в 2013 г. Кокрейновский систематический обзор не подтвердил преимуществ антибактериальной терапии при мастите по сравнению с эффективным опорожнением молочной железы [78]. Таким образом, изучение отношений между бактериями, возможности профилактики и восстановления нарушенного баланса в экосистеме молочной железы представляется перспективным направлением в борьбе с досрочным завершением ГВ и антибиотикорезистентностью. При этом не стоит также забывать, что ткани молочных желез представляют собой полноценный биотоп еще до начала лактации, поэтому роль микробиоты молочных желез сегодня рассматривают не только в контексте патогенеза инфекционных воспалительных заболеваний [36]. Еще в 2005 г. на мышиных моделях было выдвинуто предположение о противоопухолевом эффекте *Lactobacillus* при раке груди, опосредованном иммунорегуляторным действием, выраженным в количестве иммунных цитокин-положительных клеток [79]. Позже, в 2012 г., Н. Maroof et al. детализировали противораковый эффект *Lactobacillus* увеличением продукции цитокинов в пользу противоопухолевого профиля Th1 [80]. А.А. Chan et al. в 2016 г. подтвердили участие бактерий в патогенезе злокачественных образований груди у людей. Сравнив секрет молочных желез здоровых женщин и тех, у кого был диагностирован рак груди (карцинома протоков), ученые пришли к мнению о защитной роли бактерий семейства *Sphingomonadaceae*, присутствовавших в больших количествах в аспирате протоков здоровых молочных желез и их метаболической активности. *Sphingomonadaceae* способны разлагать полициклические арома-

тические углеводороды (эстроген), которые связаны с эстроген-зависимой злокачественной опухолью груди. В случае карциномы протоков в аспирате, напротив, недоставало *Sphingomonadaceae* [81].

Уникальные возможности еще одного представителя микробиоты молока продемонстрировала группа ученых из Тайваня. *Streptococcus thermophilus* (TC1633) оказался перспективен в борьбе со старением. Всего за 8-недельный период пероральный прием этого пробиотика вызвал стимулирование пролиферации клеток кожи, увеличение содержания в них коллагена, обеспечил клеткам защиту от повреждения ДНК и ингибирование активности гиалуронидазы. Клинически у испытуемых существенно улучшилось состояние кожи и, предположительно, замедлились процессы ее старения [82].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на уже известные эффекты некоторых представителей микробиоты ГМ, роль большинства из них до сих пор остается для нас загадкой. Состав ГМ индивидуален для каждого ребенка. Это правило справедливо и для бактериального разнообразия микробиоты ГМ, что обуславливает его функциональную значимость. Известные на сегодняшний день факторы, способные изменить нутритивный статус ГМ, соотношение в нем биоактивных минорных компонентов, являются актуальными и в отношении влияния на состав микробиоты молока.

Поступила / Received 05.01.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2022  
Принята в печать / Accepted 20.01.2022

## Список литературы / References

- Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):294–307. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>.
- Coker M.O., Laue H.E., Hoen A.G., Hilliard M., Dade E., Li Z. et al. Infant Feeding Alters the Longitudinal Impact of Birth Mode on the Development of the Gut Microbiota in the First Year of Life. *Front Microbiol.* 2021;12:642197. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.642197>.
- Ferretti P., Pasolli E., Tett A., Asnicar F., Gorfer V., Fedi S. et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>.
- Young V.B. the role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians. *BMJ.* 2017;356:j831. <https://doi.org/10.1136/bmj.j831>.
- Бисярина В.П. *Детские болезни с уходом за детьми и анатомо-физиологические особенности детского возраста.* 3-е изд. М.: Медицина; 1984. Bisyarina V.P. *Children's diseases with child care and anatomical and physiological features of childhood.* 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Medicine; 1984. (In Russ.)
- Студеникин М.Я. *Книга о здоровье детей.* 4-е изд. М.: Медицина; 1986. 240 с. Studenikin M.Ya. *Book about children's health.* 4<sup>th</sup> ed. Moscow: Medicine; 1986. 240 p. (In Russ.)
- Fernández L., Pannaraj P.S., Rautava S., Rodríguez J.M. the Microbiota of the Human Mammary Ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:586667. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586667>.
- Heikkilä M.P., Saris P.E.J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003;95(3):471–478. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02002.x>.
- Martin R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marín M.L., Xaus J. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143(6):754–758. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.028>.
- Martin R., Jiménez E., Heilig H., Fernández L., Marín M.L., Zoetendal E.G., Rodríguez J.M. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(4):965–969. <https://doi.org/10.1128/AEM.02063-08>.
- Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev.* 2015;73(7):426–437. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu016>.
- Damaceno Q.S., Souza J.P., Nicoli J.R., Paula R.L., Assis G.B., Figueiredo H.C. et al. Evaluation of Potential Probiotics Isolated from Human Milk and Colostrum. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9(4):371–379. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9270-1>.
- McGuire A.L., Colgrove J., Whitney S.N., Diaz C.M., Bustillos D., Versalovic J. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2008;18(12):1861–1864. <https://doi.org/10.1101/gr.081653.108>.
- Fitzstevens J.L., Smith K.C., Hagadorn J.I., Caimano M.J., Matson A.P., Brownell E.A. Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(3):354–364. <https://doi.org/10.1177/0884533616670150>.
- Zimmermann P., Curtis N. Breast milk microbiota: a review of the factors that influence composition. *J Infect.* 2020;81(1):17–47. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>.
- Murphy K., Curley D., O'Callaghan T.F., O'Shea C.A., Dempsey E.M., O'Toole P.W. et al. the Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: a Pilot Study. *Sci Rep.* 2017;7:40597. <https://doi.org/10.1038/srep40597>.
- Li S.W., Watanabe K., Hsu C.C., Chao S.H., Yang Z.H., Lin Y.J. et al. Bacterial Composition and Diversity in Breast Milk Samples from Mothers Living in Taiwan and Mainland China. *Front Microbiol.* 2017;8:965. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00965>.
- Sam Ma Z., Guan Q., Ye C., Zhang C., Foster J.A., Forney L.J. Network analysis suggests a potentially 'evil' alliance of opportunistic pathogens inhibited by a cooperative network in human milk bacterial communities. *Sci Rep.* 2015;5:8275. <https://doi.org/10.1038/srep08275>.

19. Stacy A, McNally L, Darch S.E., Brown S.P., Whiteley M. The biogeography of polymicrobial infection. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(2):93–105. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.8>.
20. Drago L, Toscano M, De Grandi R, Grossi E, Padovani E.M., Peroni D.G. Microbiota network and mathematic microbe mutualism in colostrum and mature milk collected in two different geographic areas: Italy versus Burundi. *ISME J.* 2017;11(4):875–884. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.183>.
21. Chassard C., de Wouters T., Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;26:141–147. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.12.012>.
22. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics.* 2004;113(2):361–367. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.361>.
23. Lif Holgerson P., Harnevik L., Hernelund O., Tanner A.C., Johansson I. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *J Dent Res.* 2011;90(10):1183–1188. <https://doi.org/10.1177/0022034511418973>.
24. Drell T., Štšepetova J., Simm J., Rull K., Aleksejeva A., Antson A. et al. The Influence of Different Maternal Microbial Communities on the Development of Infant Gut and Oral Microbiota. *Sci Rep.* 2017;7(1):9940. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09278-y>.
25. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schütte U.M., Beck D.L., Abdo Z. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e21313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>.
26. Williams J.E., Carrothers J.M., Lackey K.A., Beatty N.F., Brooker S.L., Peterson H.K. et al. Strong Multivariate Relations Exist Among Milk, Oral, and Fecal Microbiomes in Mother-Infant Dyads During the First Six Months Postpartum. *J Nutr.* 2019;149(6):902–914. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy299>.
27. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):933–939. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.417>.
28. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324(5931):1190–1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>.
29. Zhang X., Mushajiang S., Luo B., Tian F., Ni Y., Yan W. the Composition and Concordance of *Lactobacillus* Populations of Infant Gut and the Corresponding Breast-Milk and Maternal Gut. *Front Microbiol.* 2020;11:597911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.597911>.
30. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. the human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):544–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
31. Rodríguez J.M. the origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr.* 2014;5(6):779–784. <https://doi.org/10.3945/an.114.007229>.
32. Родригес Х.М. Микробиота женского молока. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2016;(4):35–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-zhenskogo-moloka>.
33. Rodríguez H.M. Microbiota of human milk. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2016;(4):35–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-zhenskogo-moloka>.
34. Khodayar-Pardo P., Mira-Pascual L., Collado M., Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol.* 2014;34(8):599–605. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.47>.
35. Jeurink P.V., van Bergenhenegouwen J., Jiménez E., Knippels L.M., Fernández L., Garssen J. et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes.* 2013;4(1):17–30. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0040>.
36. Torres J., Hu J., Seki A., Eisele C., Nair N., Huang R. et al. Infants born to mothers with IBD present with altered gut microbiome that transfers abnormalities of the adaptive immune system to germ-free mice. *Gut.* 2020;69(1):42–51. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317855>.
37. Urbaniak C., Cummins J., Brackstone M., MacKlaim J.M., Gloor G.B., Baban C.K. et al. Microbiota of human breast tissue. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(10):3007–3014. <https://doi.org/10.1128/AEM.00242-14>.
38. Martín V., Maldonado-Barragán A., Moles L., Rodríguez-Baños M., Campo R.D., Fernández L. et al. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact.* 2012;28(1):36–44. <https://doi.org/10.1177/0890334411424729>.
39. Khine W.W.T., Rahayu E.S., See T.Y., Kuah S., Salminen S., Nakayama J., Lee Y.K. Indonesian children fecal microbiome from birth until weaning was different from microbiomes of their mothers. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1761240. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1761240>.
40. Corona-Cervantes K., García-González I., Villalobos-Flores L.E., Hernández-Quiroz F., Piña-Escobedo A., Hoyo-Vadillo C. et al. Human milk microbiota associated with early colonization of the neonatal gut in Mexican newborns. *PeerJ.* 2020;8:e9205. <https://doi.org/10.7717/peerj.9205>.
41. Pannaraj P., Li F., Cerini C., Bender J., Yang S., Rollie A. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
42. Asnicar F., Manara S., Zolfo M., Truong D.T., Scholz M., Armanini F. et al. Studying Vertical Microbiome Transmission from Mothers to Infants by Strain-Level Metagenomic Profiling. *mSystems.* 2017;2(1):e00164–16. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00164-16>.
43. Ding M., Qi C., Yang Z., Jiang S., Bi Y., Lai J., Sun J. Geographical location specific composition of cultured microbiota and *Lactobacillus* occurrence in human breast milk in China. *Food Funct.* 2019;10(2):554–564. <https://doi.org/10.1039/C8FO02182A>.
44. Martín R., Olivares M., Marín M.L., Fernández L., Xaus J., Rodríguez J.M. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk. *J Hum Lact.* 2005;21(1):8–17. <https://doi.org/10.1177/0890334404272393>.
45. Martín R., Jiménez E., Olivares M., Marín M.L., Fernández L., Xaus J., Rodríguez J.M. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol.* 2006;112(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.06.011>.
46. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Санникова Т.Н., Кучина А.Е., Сазанова Ю.О. Что мы знаем сегодня о *Lactobacillus reuteri*? *Медицинский совет.* 2018;(2):163–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-163-169>.
47. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Sannikova T.N., Kuchina A.E., Sazanova Yu.O. What do we know today about *Lactobacillus reuteri*? *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(2):163–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-163-169>.
48. Dobson A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):1–6. <https://doi.org/10.1128/AEM.05576-11>.
49. Rogers L.A. the inhibiting effect of streptococcus lactis on lactobacillus bulgaricus. *J Bacteriol.* 1928;16(5):321–325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC375033>.
50. Beasley S.S., Saris P.E. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(8):5051–5053. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.8.5051-5053.2004>.
51. Maldonado-Barragán A., Caballero-Guerrero B., Jiménez E., Jiménez-Díaz R., Ruiz-Barba J.L., Rodríguez J.M. Enterocin C, a class IIb bacteriocin produced by *E. faecalis* C901, a strain isolated from human colostrum. *Int J Food Microbiol.* 2009;133(1–2):105–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.05.008>.
52. Jara S., Sánchez M., Vera R., Cofré J., Castro E. the inhibitory activity of *Lactobacillus* spp. isolated from breast milk on gastrointestinal pathogenic bacteria of nosocomial origin. *Anaerobe.* 2011;17(6):474–477. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.07.008>.
53. Flynn S., van Sinderen D., Thornton G.M., Holo H., Nes I.F., Collins J.K. Characterization of the genetic locus responsible for the production of ABP-118, a novel bacteriocin produced by the probiotic bacterium *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* UCC118. *Microbiology (Reading).* 2002;148(Pt 4):973–984. <https://doi.org/10.1099/00221287-148-4-973>.
54. Martín V., Maldonado-Barragán A., Jiménez E., Ruas-Madiedo P., Fernández L., Rodríguez J.M. Complete genome sequence of *Streptococcus salivarius* PS4, a strain isolated from human milk. *J Bacteriol.* 2012;194(16):4466–4467. <https://doi.org/10.1128/JB.00896-12>.
55. Obermajer T., Lipoglavšek L., Tompa G., Treven P., Lorberg P.M., Matijašič B.B., Rogelj I. Colostrum of healthy Slovenian mothers: microbiota composition and bacteriocin gene prevalence. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0123324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123324>.
56. Abdí M., Lohrasbi V., Asadi A., Esghaei M., Jazi F.M., Rohani M., Talebi M. Interesting probiotic traits of mother's milk *Lactobacillus* isolates; from bacteriocin to inflammatory bowel disease improvement. *Microb Pathog.* 2021;158:104998. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104998>.
57. Nakano V., Ignacio A., Fernandes M.R., Fukugaiti M.H., Avila-Campos M.J. Intestinal Bacteroides and Parabacteroides species producing antagonistic substances. *Microbiology.* 2006;161:61–64. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/269630510\\_Intestinal\\_Bacteroides\\_and\\_Parabacteroides\\_species\\_producing\\_antagonistic\\_substances](https://www.researchgate.net/publication/269630510_Intestinal_Bacteroides_and_Parabacteroides_species_producing_antagonistic_substances).
58. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет.* 2020;(10):92–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100>.
59. Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(10):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100>.
60. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestin. *C. R. Soc. Biol.* 1906;60:359–361.
61. Ventura M., Turroni F., Metherway M.O., MacSharry J., van Sinderen D. Host-microbe interactions that facilitate gut colonization by commensal bifidobacteria. *Trends Microbiol.* 2012;20(10):467–476. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.07.002>.
62. Milani C., Mancabelli L., Lugli G.A., Duranti S., Turroni F., Ferrario C. et al. Exploring Vertical Transmission of Bifidobacteria from Mother to Child.



- Appl Environ Microbiol.* 2015;81(20):7078–7087. <https://doi.org/10.1128/AEM.02037-15>.
60. Round J.L., Lee S.M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K. the Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science.* 2011;332(6032):974–977. <https://doi.org/10.1126/science.1206095>.
  61. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M. the effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):687–693. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.775224>.
  62. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E., Vervier K., Strang A., Simpson N. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
  63. Stearns J.C., Simioni J., Gunn E., McDonald H., Holloway A.C., Thabane L. et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep.* 2017;7(1):16527. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16606-9>.
  64. Coker M.O., Hoen A.G., Dade E., Lundgren S., Li Z., Wong A.D. et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BIOG.* 2020;127(2):217–227. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15799>.
  65. Tonon K.M., Morais T.B., Taddei C.R., Araújo-Filho H.B., Abrão A., Miranda A., de Morais M.B. Gut microbiota comparison of vaginally and cesarean born infants exclusively breastfed by mothers secreting α1-2 fucosylated oligosaccharides in breast milk. *PLoS ONE.* 2021;16(2):e0246839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246839>.
  66. Amir L.H. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: Mastitis, revised March 2014. *Breastfeed Med.* 2014;9(5):239–243. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.9984>.
  67. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1080 с. Режим доступа: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/248191/%D1%81%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B0.pdf>.
  68. Savel'yeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E. (eds.). *Obstetrics: a national guide.* 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1080 p. (In Russ.) Available at: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/248191/%D1%81%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B0.pdf>.
  69. Родригес Х. Мастит у женщин: новый взгляд на старую проблему. *Медицинский совет.* 2017;(1):34–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-34-44>.
  70. Rodriguez J. Mastitis in women: a new look at the old problem. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(1):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-34-44>.
  71. Patel S.H., Vaidya Y.H., Patel R.J., Pandit R.J., Joshi C.G., Kunjadiya A.P. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7804. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08451-7>.
  72. Delgado S., Arroyo R., Jiménez E., Marín M.L., del Campo R., Fernández L., Rodríguez J.M. Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol.* 2009;9:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-82>.
  73. Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Fernández L., Rodríguez J.M. Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1551–1558. <https://doi.org/10.1086/652763>.
  74. Hurtado J.A., Maldonado-Lobón J.A., Díaz-Ropero M.P., Flores-Rojas K., Uberos J., Leante, J. L. et al. Oral Administration to Nursing Women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: a Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med.* 2017;12(4):202–209. <https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0173>.
  75. Cárdenas N., Laiño J.E., Delgado S., Jiménez E., Juárez del Valle M., Savoy de Giori G. et al. Relationships between the genome and some phenotypical properties of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(10):4343–4353. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6429-0>.
  76. Kang M.S., Lim H.S., Oh J.S., Lim Y.J., Wuertz-Kozak K., Harro J.M. et al. Antimicrobial activity of *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus fermentum* against *Staphylococcus aureus*. *Pathog Dis.* 2017;75(2). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx009>.
  77. Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Sierra S., Lara-Villoslada F., Fonollá J., Navas M. et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007;23(3):254–260. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.004>.
  78. Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В. Новые возможности для сохранения грудного вскармливания за счет применения пробиотиков для профилактики мастита и лактостаза у кормящих женщин. *Медицинский совет.* 2019;(17):17–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-17-23>.
  79. Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V. New trends in preserving breastfeeding by use of probiotics to prevent mastitis and lactostasis in breastfeeding women. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(17):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-17-23>.
  80. Díaz-Ropero M.P., Martín R., Sierra S., Lara-Villoslada F., Rodríguez J.M., Xaus J., Olivares M. Two *Lactobacillus* strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol.* 2007;102(2):337–343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x>.
  81. Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD005458. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005458.pub3>.
  82. de Moreno de LeBlanc A., Matar C., Thériault C., Perdigón G. Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on immune cells associated to mammary glands in normal and a breast cancer model. *Immunobiology.* 2005;210(5):349–358. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2005.05.024>.
  83. Maroof H., Hassan Z.M., Mobarez A.M., Mohamadabadi M.A. *Lactobacillus acidophilus* could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1353–1359. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9708-x>.
  84. Chan A.A., Bashir M., Rivas M.N., Duvall K., Sieling P.A., Pieber T.R. et al. Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. *Sci Rep.* 2016;6:28061. <https://doi.org/10.1038/srep28061>.
  85. Liu C., Tseng Y.P., Chan L.P., Liang C.H. the potential of *Streptococcus thermophilus* (TC1633) in the anti-aging. *J Cosmet Dermatol.* 2021. <https://doi.org/10.1111/jocd.14445>.

### Информация об авторах:

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru  
**Кучина Анастасия Евгеньевна**, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kuchina\_doc@mail.ru

### Information about the authors:

**Irina N. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru  
**Anastasia E. Kuchina**, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kuchina\_doc@mail.ru