

И.Н. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, Ю.А. ДМИТРИЕВА<sup>1</sup>, М.В. ЯГОДКИН<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва<sup>2</sup> ООО «Эбботт Лэбораториз»

# ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА:

## ЕЩЕ ОДИН ШАГ НА ПУТИ ПРИБЛИЖЕНИЯ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ К «ЗОЛОТОМУ СТАНДАРТУ» ВСКАРМЛИВАНИЯ РЕБЕНКА

Грудное молоко является «золотым стандартом» вскармливания детей первого года жизни. Уникальные его свойства обусловлены сбалансированным составом по основным макро- и микронутриентам, а также наличием целого комплекса функциональных компонентов, оказывающих разностороннее влияние на процессы постнатального созревания органов и тканей младенца. Большой интерес исследователей в настоящее время посвящен углеводной фракции, в частности олигосахаридам грудного молока (ОГМ), которые представляют собой третью по величине фракцию в составе женского молока, уступая по концентрации лишь жировому компоненту и лактозе. К основным ОГМ относятся фукозилированные молекулы – 2'-фукозиллактоза (2'-FL) и 3'-фукозиллактоза (3'-FL), лакто-N-фукопентаоза (LNFP I, II, III), а также некоторые нейтральные и кислые олигосахаридами. Результаты многочисленных лабораторных и клинических исследований показали, что ОГМ являются ключевыми нутриентами, способствующими становлению кишечной микробиоты младенца, обеспечивающими противомикробный и иммунологический эффект, участвующими в постнатальном формировании структур головного мозга. При невозможности грудного вскармливания молочная смесь является единственным источником олигосахаридами для младенцев. Введение в состав продуктов детского питания олигосахаридами грудного молока является важным этапом их адаптации и приближения по составу к «золотому стандарту» вскармливания.

**Ключевые слова:** грудное молоко, дети, младенцы, ранний возраст, вскармливание, пищевое программирование, детская молочная смесь, олигосахаридами грудного молока, 2'-фукозиллактоза (2'-FL), кишечная микробиота, пребиотическое действие, иммуномодулирующее действие, развитие центральной нервной системы.

I.N. ZAKHAROVA<sup>1</sup>, Yu.A. DMITRIEVA<sup>1</sup>, M.V. YAGODKIN<sup>2</sup><sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Moscow<sup>2</sup> Abbott Laboratories LLC

### BREAST MILK OLIGOSACCHARIDES: ONE MORE STEP ON THE PATH TO MAKING INFANT FORMULAS MORE LIKE A «GOLD STANDARD» FOR INFANT FEEDING

Breast milk is the «gold standard» for infant feeding. Its unique properties are due to the balanced macro- and micro-nutrient composition and the presence of a whole range of functional components that have a multifaceted impact on the postnatal development of the baby's organs and tissues. The carbohydrate fraction is currently of great interest to the researchers. Particular attention is paid to the human milk oligosaccharides (HMO), which are the third largest component in human milk after fat component and lactose in concentration. The main HMOs are fucosylated molecules – 2'-fucosyllactose (2'-FL) and 3'-fucosyllactose (3'-FL), lacto-N-fucopentaose (LNFP I, II, III), as well as some neutral and acidic oligosaccharides. The numerous laboratory and clinical studies showed that HMOs are the key nutrients that contribute to the formation of the intestinal microbiota of the infant, provide an anti-infectious and immunological effect, and participate in the postnatal formation of brain structures. If breastfeeding is not possible, the milk formula is likely to be the sole source of oligosaccharides for infants. The introduction of breast milk oligosaccharides into the baby food composition is an important stage in adaptation of such foods and making those more like the «gold standard» of feeding in composition.

**Keywords:** breast milk, children, infants, early age, feeding, nutritional programming, infant formula, breast milk oligosaccharides, 2'-fucosyllactose (2'-FL), intestinal microbiota, prebiotic action, immunomodulatory effect, development of the central nervous system.

## ВВЕДЕНИЕ

Вопросы оптимизации вскармливания детей раннего возраста остаются очень актуальными для отечественных и зарубежных исследователей. Концепция «пищевого программирования», согласно которой характер питания ребенка в первые годы жизни предопределяет особенности его метаболизма в последующем, до настоящего времени предъявляет особые требования к продуктам питания, предназначенным для младенцев. Если изначально основное внимание нутрициологов было направлено на разработку продуктов, способных оптимально обеспечить детей

основными макро- и микронутриентами, гарантируя нормальные темпы роста и профилактику дефицитных состояний, то за последние 20 лет взгляд на проблему вскармливания во многом изменился. Ведущую роль в этом отношении оказали результаты исследования состава и свойств грудного молока, являющегося безусловным «золотым стандартом» вскармливания ребенка первого года жизни.

## РОЛЬ ОЛИГОСАХАРИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА

Состав грудного молока поистине уникален. Его ингредиенты не только способствуют оптимальному

физическому и нервно-психическому развитию младенца, но и оказывают влияние на процессы постнатальной дифференцировки тканей, формирование центральной нервной системы, слухового и зрительного анализатора, становление микрофлоры кишечника, регуляцию нормальных процессов метаболизма и профилактики ряда соматических и инфекционных заболеваний [1]. Ни одна современная молочная смесь не способна полностью воспроизвести уникальный состав грудного молока. Однако необходимость перевода на искусственное вскармливание младенцев, для которых продолжение грудного вскармливания невозможно, требует дальнейшего совершенствования производства продуктов и их максимального приближения к молоку кормящей женщины.

**Особый интерес исследователей в настоящее время привлекает возможность оптимизации углеводного компонента молочных смесей за счет введения таких нутриентов, как олигосахариды грудного молока**

Помимо адаптации современных молочных смесей по основным макронутриентам, приоритетным направлением при их производстве является обогащение функциональными компонентами, в отношении которых доказана способность благоприятно влиять на развитие ребенка и состояние его здоровья как в период вскармливания, так и на протяжении последующих лет жизни. Исследования, проведенные за последние десятилетия, убедительно показали значение таких компонентов, как нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) и олигосахариды [1, 2]. Особый интерес исследователей в настоящее время привлекает возможность оптимизации углеводного компонента молочных смесей за счет введения таких нутриентов, как олигосахариды грудного молока (ОГМ).

История изучения олигосахаридов грудного молока насчитывает более 100 лет. Уже в конце XIX в. ученые отметили, что показатели младенческой смертности среди детей, находившихся на грудном вскармливании, были ниже, чем при вскармливании коровьим молоком. В это же время австрийский педиатр и микробиолог *Escherich* подтвердил влияние кишечной микробиоты на процесс пищеварения у младенцев [3]. Принимая во внимание результаты исследований, указавшие на зависимость здоровья ребенка первого года жизни как от возможности грудного вскармливания, так и от особенностей микробиоценоза, Mого и Tissier в 1900 г. независимо друг от друга доказали, что кишечная микробиота у детей, находящихся на естественном вскармливании, имеет принципиальные различия с таковой у младенцев, получающих смесь [3–5]. Определить компонент грудного молока, определяющий подобные различия, в начале XX в. не представлялось возможным, хотя высказывались предположения о наличии в женском молоке «кособого типа лактозы». Лишь 30 лет спустя, в 1930 г., Polonowski и

Lespagnol выделили из состава женского молока новую углеводную фракцию, назвав ее «gynolactose» [6]. Еще спустя 20 лет технологии позволили разделить эту фракцию на отдельные олигосахариды, положив основу для дальнейших фундаментальных и клинических исследований [7].

Олигосахариды представляют собой третью по величине фракцию в составе грудного молока, уступая лишь жировому компоненту и лактозе. В наибольшей концентрации ОГМ содержатся в молозиве и раннем молоке (20–25 г/л), снижаясь до уровня 5–15 г/л в составе зрелого молока [8]. В состав олигосахаридов грудного молока входят 5 моносахаридов: глюкоза, галактоза, N-ацетилглюкозамин, фукоза и сиаловая кислота (преимущественно в форме N-ацетилнейраминовой кислоты) [3]. Терминальный участок олигосахаридов грудного молока всегда представлен лактозой, что сохраняет возможность удлинения молекулы с помощью ферментов гликозилтрансфераз, а также дальнейшее усложнение структуры за счет процессов фукозилирования и сиалирования [3, 9]. К основным ОГМ относятся фукозилированные молекулы: 2'-фукозиллактоза (2'-FL) и 3'-фукозиллактоза (3'-FL), лакто-N-фукопентаоза (LNFP I, II, III), а также некоторые нейтральные и кислые ОГМ, представленные в *таблице 1*.

Состав олигосахаридов грудного молока зависит от секреторного статуса кормящей женщины, а также от присутствия в генотипе матери H-антигена и антигенов системы Lewis. Влияние указанных генетических факторов определяет профиль олигосахаридов грудного молока, специфичный для носителей той или иной группы крови. Объясняется это тем, что различные гликозилтрансферазы, катализирующие синтез ОГМ, кодируются генами, ответственными за синтез групповых антигенов крови [9].

Синтез олигосахаридов происходит исключительно в молочных железах кормящей женщины. Попадая в желудочно-кишечный тракт младенца, ОГМ сохраняют устойчивость к воздействию кислоты желудочного сока, ферментов поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, достигая толстой кишки практически в неизменном виде [11–13]. В просвете толстой кишки ОГМ подвергаются гидролизу под воздействием гликозидаз и ферментируются представителями кишечной микробиоты с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Небольшая часть олигосахаридов всасывается в системную циркуляцию и экскретируется с мочой [13].

**Таблица 1. Основные олигосахариды грудного молока [10]**

Тип ОГМ	Основные представители
Фукозилированные	2'-фукозиллактоза, 3'-фукозиллактоза, лакто-N-фукопентаоза I, II и III
Нейтральные	лакто-N-тетраоза, лакто-N-неотетраоза, лакто-N-гексаоза
Кислые	3'-сиалиллактоза, 6'-сиалиллактоза

Выделение олигосахаридов из состава женского молока позволило идентифицировать составляющую так называемого бифидус-фактора, на существование которого указали исследования ученых начала XX в. [3]. Соответственно, на протяжении десятков лет основной функцией олигосахаридов грудного молока считалось их пребиотическое действие. В исследованиях *in-vitro* было доказано, что олигосахариды грудного молока способны избирательно стимулировать рост представителей кишечного микробиоценоза, включая *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum* *supsp. infantis*) и *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis* и *Bacteroides vulgatus*), при этом данные нутриенты не утилизируются такими видами, как *Clostridium*, *Staphylococcus* и *Enterobacter* [14, 15]. Сдерживание роста патогенов на фоне доминирования бифидобактерий в составе микробиоты осуществляется, с одной стороны, посредством конкуренции за пищевые субстраты, а с другой стороны, за счет продукции в процессе метаболизма олигосахаридов короткоцепочечных жирных кислот и других веществ, закисляющих среду в просвете кишечника и делающих ее непригодной для роста нежелательных видов [16].

Протективное влияние олигосахаридов грудного молока не ограничивается лишь их пребиотическим действием. Исследования, проведенные в начале XXI в., убедительно показали, что ОГМ могут препятствовать развитию инфекционных поражений ЖКТ, непосредственно связывая патогены в просвете кишечника [17, 18]. Большинству вирусов, бактерий и простейших требуется предварительная адгезия к слизистой кишечника для дальнейшей колонизации и инвазии. Процесс адгезии осуществляется за счет взаимодействия лектинов в структуре патогенов с гликанами на поверхности клеток кишечного эпителия. Некоторые олигосахариды грудного молока, вследствие сходства структуры, способны выступать в качестве растворимых рецепторов патогенов, связывая последние и препятствуя дальнейшему процессу адгезии и колонизации [19]. Наиболее убедительные данные, касающиеся антиадгезивного эффекта олигосахаридов грудного молока, получены в отношении *Campylobacter jejuni* [20, 21]. Данный патоген связывается с эпителиальными клетками кишечника посредством Н-антигена 2 типа, представляющего собой  $\alpha$ 1-2-фуколизированные гликаны. В исследовании на мышах было продемонстрировано, что добавление  $\alpha$ 1-2-фуколизированных ОГМ блокирует связывание *C. jejuni* с культивированными клетками кишечного эпителия и препятствует их колонизации патогеном. Протективное влияние  $\alpha$ 1-2-фуколизированных ОГМ в отношении кампилобактер-ассоциированной диареи было подтверждено в проспективном исследовании с включением 100 пар «младенец – мать» [20]. Исследователи показали, что заболевание достоверно реже развивалось у младенцев, молоко матерей которых содержало в высокой концентрации 2'-фукозиллактозу. Дополнительно было отмечено снижение частоты калицивирусной инфекции у младенцев, получавших молоко с высокой концентрацией лакто-N-дефукогексаозы – другого  $\alpha$ 1-2-фуколизированного олигосахарида [20].

Известно, что некоторые патогены экспрессируют гликаны на своей поверхности для связывания с лектинами на поверхности клеток тканей человека. В частности, посредством поверхностного гликопротеина gp120 осуществляется связывание вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) с дендритными клетками хозяина [22], что является одним из значимых механизмов проникновения ВИЧ через слизистые организма и осуществления постнатального инфицирования младенца на фоне грудного вскармливания. В процессе кормления материнским молоком ОГМ «покрывают» слизистую ротовой полости и желудочно-кишечного тракта младенца и конкурируют с ВИЧ за участки связывания на дендритных клетках. Это объясняет тот факт, что около 80–90% младенцев не инфицируются ВИЧ в процессе грудного вскармливания, несмотря на выделение вируса с молоком матери [23]. Гипотеза протективного действия ОГМ в отношении инфицирования вирусом ВИЧ была подтверждена результатами крупного исследования, в ходе которого были проанализированы образцы грудного молока ВИЧ-инфицированных матерей в Замбии. Более высокая концентрация ОГМ действительно определяла снижение риска постнатального инфицирования младенца вне зависимости от других факторов риска [3, 24].

Антиадгезивные свойства олигосахаридов грудного молока актуальны не только в отношении возбудителей кишечных инфекций. В процессе кормления материнское молоко покрывает слизистые носоглотки и отчасти верхних отделов респираторного тракта, попадая туда в процессе рефлюкса. Способность олигосахаридов связывать патогенные микроорганизмы может объяснить более низкую частоту острого среднего отита, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenza*, а также более низкую восприимчивость к респираторно-синцитиальной вирусной инфекции младенцев, находящихся на естественном вскармливании [25, 26]. Аналогичным образом, выделяясь с мочой, олигосахариды грудного молока могут препятствовать возникновению инфекций мочевой системы у детей первого года жизни [27].

**Олигосахариды представляют собой третью по величине фракцию в составе грудного молока, уступая лишь жировому компоненту и лактозе. В наибольшей концентрации ОГМ содержатся в молозиве и раннем молоке (20–25 г/л), снижаясь до уровня 5–15 г/л в составе зрелого молока**

Еще один механизм реализации антиинфекционных свойств олигосахаридов грудного молока обусловлен их прямым модулирующим влиянием на энтероциты слизистой кишечника [3]. Исследования показали, что инкубация культур клеток кишечного эпителия человека с 3'-сиалиллактозой снижает синтез последними сиалотрансфераз. Как следствие, существенно снижается возможность связывания с энтероцитами ряда патогенов (например, энтеропатогенных штаммов *E. coli*), использующих для

адгезии сialiрированные гликаны на поверхности эпителиальных клеток [28].

Большое внимание исследователей в настоящее время уделяется иммуномодулирующему действию олигосахаридов грудного молока. До 70% клеток иммунной системы находятся в желудочно-кишечном тракте, при этом олигосахариды грудного молока могут взаимодействовать с ними как опосредованно, модулируя состав кишечной микробиоты, так и напрямую. В исследованиях *in vitro* было показано, что 2'-фукозиллактоза способна модулировать воспалительную реакцию, связываясь с рецепторами на поверхности дендритных клеток и моноцитов [29]. В концентрациях, свойственных грудному молоку, 2'-FL способствует снижению индуцируемой липополисахаридами секреции IL-8 и подавлению экспрессии CD14 [30].

В 2004 г. Eiwegger с соавт. продемонстрировали, что инкубация Т-лимфоцитов пуповинной крови с ОГМ способствует увеличению количества интерферон- $\gamma$ -продуцирующих CD3+CD4+ и CD3+CD8+-лимфоцитов, а также CD3+CD8+-клеток, продуцирующих IL-13 [31]. Полученные результаты позволили авторам предполагать, что ОГМ влияют на процесс созревания лимфоцитов и баланс в системе Th1/Th2. Ученые установили, что сialiрированные олигосахариды способствуют снижению продукции IL-4 субпопуляциями Т-клеток, выделенных у взрослых пациентов, страдающих аллергией к арахису, что в целом может свидетельствовать о превентивном эффекте ОГМ в отношении аллергических заболеваний [32]. В исследовании Castillo-Courtade L. с соавт. была использована животная модель пищевой аллергии. Авторы продемонстрировали, что введение мышам, сенсибилизированным к альбумину куриного яйца, 1 мг 2'-FL или 6'-SL значительно снижало интенсивность гастроинтестинальных симптомов в ответ на повторное введение аллергена. Кроме того, в ходе исследования было показано, что введение указанных ОГМ животным приводило к достоверному увеличению количества IL-10 продуцирующих Т-регуляторных клеток в Пейеровых бляшках и стабилизации тучных клеток [33]. Результаты другого ретроспективного клинического исследования, включившего младенцев на грудном вскармливании с отягощенным аллергоанамнезом, продемонстрировали, что дети, получавшие молоко с наибольшей концентрацией фукозилированных олигосахаридов, не развивали IgE-опосредованные аллергические заболевания в первые два года жизни [34].

Нельзя исключить, что иммуномодулирующее действие олигосахаридов грудного молока не ограничивается только желудочно-кишечным трактом и имеет системный характер, учитывая возможность абсорбции до 1% ОГМ в системную циркуляцию [3].

Наряду с иммуномодулирующим и антиинфекционным свойствами, олигосахариды грудного молока являются важными нутриентами, обеспечивающими постнатальное развитие центральной нервной системы ребенка. Уже в конце XX в. в исследованиях Лукаса было показано, что дети, вскармливаемые грудным молоком,

имеют лучшие индексы психомоторного развития по сравнению с младенцами, получающими молочную смесь [35]. Результаты фундаментальных исследований позволяют предполагать, что ганглиозиды, содержащие в структуре сиаловую кислоту, являются одним из важнейших компонентов, влияющих на процесс постнатального формирования структур центральной нервной системы [36]. Концентрация сиаловой кислоты в тканях головного мозга ребенка удваивается на протяжении первых двух лет жизни [37], при этом именно сialiрированные олигосахариды грудного молока являются ее основным источником для младенца. Содержание сиаловой кислоты в составе ОГМ в два-три раза превышает таковую в гликопротеинах молока, а на долю сиаловой кислоты в составе гликолипидов приходится менее 1% общего ее количества [38]. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что пероральное введение 2'-фукозиллактозы взрослым мышам и крысам стимулирует структуры гиппокампа, улучшает результаты моторных и когнитивных тестов, способствует пространственной и ассоциативной обучаемости животных [39].

***Протективное влияние олигосахаридов грудного молока не ограничивается лишь их пребиотическим действием. Исследования, проведенные в начале XXI в., убедительно показали, что ОГМ могут препятствовать развитию инфекционных поражений ЖКТ, непосредственно связывая патогены в просвете кишечника***

Олигосахариды грудного молока оказывают влияние на физиологические процессы, происходящие не только в организме ребенка первого года жизни, но и в организме кормящей матери. В настоящее время убедительно доказано, что в составе грудного молока содержится большое количество различных микроорганизмов, обеспечивающих ему свойство пробиотика и оказывающих существенное влияние на становление кишечной микробиоты младенца. Нельзя исключить, что олигосахариды в молочных железах кормящей матери выполняют те же функции, что и в кишечнике ребенка, оказывая пребиотическое действие, антиадгезивный эффект, модулирующее влияние на эпителиальные клетки протоков, препятствуя тем самым избыточному росту патогенных микроорганизмов и защищая женщину от развития воспалительных процессов в железе [3]. В частности, 2'-фукозиллактоза способна связываться с отдельными штаммами стафилококка – основного возбудителя мастита [40]. В дополнение стоит отметить, что ОГМ могут быть выделены из мочи беременной женщины перед родами, что указывает на возможность их ретроградного проникновения в системную циркуляцию и потенциальные системные эффекты в организме матери [41].

Женское молоко имеет наибольшее количество и максимальное разнообразие олигосахаридов по сравнению с молоком других млекопитающих (табл. 2). Концентрация олигосахаридов в коровьем, козьем,



**Таблица 2. Состав коровьего и зрелого грудного молока [3]**

	Грудное молоко	Коровье молоко
Белок (г/л)	8	32
Жир (г/л)	41	37
Лактоза (г/л)	70	48
Олигосахариды (ОС) (г/л)	5–15	0,05
Количество идентифицированных олигосахаридов	100 +	~40
% фукозилированных ОС	50–80%	~1%
% сиалированных ОС	10–20%	~70%

овечьем молоке в 100–1000 раз ниже, чем в грудном, структура их менее сложная, с преобладанием сиалированных олигосахаридов при низком содержании фукозилированных [42].

### ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА 2'-FL В СОСТАВЕ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Учитывая, что при невозможности грудного вскармливания молочная смесь является единственным возможным источником олигосахаридов для ребенка, в процессе производства в большинство продуктов дополнительно включаются искусственно синтезированные олигосахариды – галактоолигосахариды (ГОС) и фруктоолигосахариды (ФОС) – с целью максимального приближения формулы к составу грудного молока и достижения благоприятных эффектов в организме младенца. Галактоолигосахариды представляют собой олигомеры галактозы со степенью полимеризации от 3 до 10 (преимущественно 3, 4 и 5). ГОС синтезируются из лактозы с использованием дрожжевых и бактериальных β-галактозидаз [3, 43]. Фруктоолигосахариды являются олигомерами фруктозы, которые могут быть выделены из растений семейства Compositae, в частности из цикория [44]. Выделение ФОС происходит из инулина с использованием фермента эндоинулиназы, которая расщепляет полимеры инулина до более мелких фрагментов. ФОС могут быть также синтезированы из сахарозы с использованием дрожжевых или бактериальных β-фруктозидаз [45, 46]. Несмотря на то что ГОС и ФОС не являются сиалированными или фукозилированными олигосахаридами и в форме олигомеров в грудном молоке не присутствуют, клинические исследования доказали, что данные нутриенты в составе молочных смесей оказывают пребиотическое действие, способствуют формированию более мягкой консистенции стула у младенцев, а также профилактике инфекционных и аллергических заболеваний [47, 48]. Более того, в недавно опубликованном исследовании было отмечено, что комбинация 2'-FL и ФОС (в соотношении 1 к 9) проде-

монстрировала in-vitro синергический эффект в повышении уровня *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, статистически достоверно больший, чем применение 2'-FL или ФОС по отдельности или в комбинации 1 к 1 [49]. Результаты современных исследований в отношении функциональных свойств фукозилированных олигосахаридов грудного молока открывают новые перспективы в создании адаптированных молочных смесей с добавлением данных нутриентов, приближая продукты детского питания еще на один шаг к «золотому стандарту» вскармливания младенцев – грудному молоку.

Клиническая эффективность молочных смесей, обогащенных фукозилированными олигосахаридами грудного молока, продолжает активно изучаться. В 2015 г. Barbara Marriage с соавт. опубликовала результаты проспективного многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования новой смеси Симилак с добавлением 2'-фукозиллактозы [50].

В исследование было включено 420 младенцев, рожденных на 37–42-й неделе гестации, с массой тела при рождении ≥ 2 490 г. Младенцы в возрасте до 5 дней были рандомизированы на три группы в зависимости от типа получаемой смеси: экспериментальная группа I (n = 104) получала продукт, содержащий 0,2 г/л 2'-FL и 2,2 г/л ГОС, экспериментальная группа II (n = 109) – смесь, содержащую 1 г/л 2'-FL и 1,4 г/л ГОС, группа контроля (n = 101) – смесь, содержащую 2,4 г/л галактоолигосахаридов (ГОС). Калорийность смесей была одинаковая и составляла 64,3 ккал/100мл (табл. 3). В качестве независимой группы сравнения была проанализирована группа младенцев (n = 106), находившихся на исключительно грудном вскармливании. Целью исследования явилось сравнение массо-ростовых показателей детей, получавших экспериментальные и контрольную смеси, между собой и с таковыми у детей, находившихся на грудном вскармливании, а также оценка переносимости продуктов. Дополнительно исследовался уровень 2'-FL в крови и моче младенцев.

Через 4 месяца наблюдения дети, получавшие экспериментальные смеси с 2'-FL, демонстрировали темпы роста, сопоставимые с таковыми у младенцев на груд-

**Таблица 3. Состав исследуемых молочных смесей [50]**

Ингредиент	Контрольная смесь	Экспериментальная смесь I	Экспериментальная смесь II
Энергетическая ценность, ккал/100 мл	64,3	64,3	64,3
Белок, г/л	13,3	13,3	13,3
Жир, г/л	34,7	34,7	34,7
Всего углеводов, г/л	69,0	69,0	69,0
Галактоолигосахариды (ГОС), г/л	2,4	2,2	1,4
2'-фукозиллактоза (2'-FL), г/л	-	0,2	1,0

ном вскармливании и вскармливаемых контрольной смесью. Продукты с добавлением 2'-FL хорошо переносились участниками исследования; параметры консистенции стула, число актов дефекации в день и количество кормлений, сопровождавшихся срыгиваниями, было сравнимо во всех группах исследования. При анализе результатов исследования обращали на себя внимание достоверные различия в частоте возникновения экземы у детей различных групп. Так, в группе младенцев, получавших контрольную смесь, было сообщено о 5 случаях экземы, в то время как среди участников, получавших экспериментальные продукты с 2'-FL, не было зафиксировано ни одного случая кожных проявлений ( $p < 0,05$ ). Также были отмечены статически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в отношении частоты возникновения нежелательных явлений раздела «инфекции и инвазии», которые чаще регистрировались у детей контрольной группы по сравнению с экспериментальной группой I (0,2 г/л 2'-FL). Показатели всасывания и выведения 2'-FL достоверно не отличались в группах детей, получавших экспериментальные смеси, и у младенцев, находившихся на грудном вскармливании.

Спустя год Karen Goehring с соавт. опубликовала результаты иммунологической части описанного выше исследования [51]. Из 420 включенных младенцев в каждой группе было отобрано по 40 участников для исследования параметров иммунного статуса. Забор проб крови осуществлялся на 6-й неделе жизни. Оцениваемые параметры включали сывороточный уровень цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , IL-10, IP-10 и RANTES, количество мононуклеарных клеток периферической крови и выделение ими цитокинов после стимулирования респираторно-синцитиальным вирусом (PCV) ex-vivo. Результаты анализа продемонстрировали, что сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и противовоспалительного IL-1 $\gamma$  была достоверно выше у детей в контрольной группе при сравнении с младенцами на грудном вскармливании

(82, 72, 76, 58 и 58% соответственно;  $p \leq 0,05$ ). Цитокиновый профиль у младенцев, получавших обе экспериментальные смеси, также достоверно отличался от такового у детей, получавших контрольную формулу без ОГМ, и был сопоставим с цитокиновым профилем младенцев на грудном вскармливании. Достоверных различий между группами в уровне IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , IL-10, IP-10 и RANTES выявлено не было. При оценке уровней цитокинов в стимулированных РС-вирусом мононуклеарных клетках было обнаружено, что уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  были достоверно выше у младенцев, получавших контрольную смесь, в сравнении с детьми на грудном вскармливании.

**Введение олигосахаридов грудного молока 2'-FL в состав детской смеси позволяет приблизить цитокиновый профиль, а, следовательно, и иммунологическую функцию в целом, у детей на искусственном вскармливании к иммунологическому профилю детей, получающих грудное молоко**

Аналогичные данные были получены в отношении IL-1 $\gamma$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ . Ни одна из экспериментальных групп не отличалась по цитокиновому профилю от группы детей на грудном вскармливании. При этом у детей в экспериментальной группе I (0,2 г/л 2'-FL) уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 были достоверно ниже, чем у младенцев, получавших контрольную смесь. Достоверных различий в параметрах цитокинового профиля между экспериментальной группой II (1 г/л 2'-FL) и контрольной группой выявлено не было (рис.).

Таким образом, иммунологическое исследование продемонстрировало, что введение олигосахаридов грудного молока 2'-FL в состав детской смеси позволяет приблизить цитокиновый профиль, а, следовательно, и иммунологическую функцию в целом у детей на искусствен-

# Similac Gold

**ПЕРВАЯ В РОССИИ\* СМЕСЬ  
С ОЛИГОСАХАРИДАМИ\*\*  
ГРУДНОГО МОЛОКА 2'-FL**



**КОМФОРТНОЕ  
ПИЩЕВАРЕНИЕ**



**ПОДДЕРЖКА  
ИММУНИТЕТА**



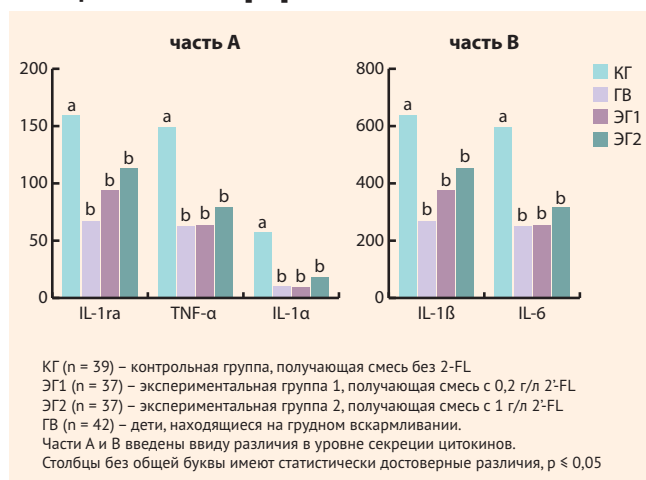
**Abbott**  
www.similac.ru

Грудное молоко – лучшее питание для ребенка, его необходимо сохранять как можно дольше. Similac Gold 2 предназначен для питания детей в возрасте от 6 до 12 месяцев. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.\* Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.005.E.001694.04.18; RU.77.99.32.005.E.001695.04.18; RU.77.99.32.005.E.001696.04.18 от 23.04.2018.

\*\* Пребиотик, ранее найденный только в грудном молоке.

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис» Тел.: 8 (495) 258-42-80, факс: 8 (495) 258-42-81 PM-P-RU-1136/00 сентябрь 2018. Реклама

# **Рисунок. Концентрация цитокинов в плазме детей в возрасте 6 недель [51]**



ном вскармливании к иммунологическому профилю детей, получающих грудное молоко. Кроме того, авторы показали, что цитокиновый профиль детей, получавших экспериментальную смесь с меньшей концентрацией (0,2 г/л) 2'-FL, был наиболее близок к таковому у детей на грудном вскармливании. Учитывая, что в данной концентрации был получен наиболее оптимальный иммунологический профиль, а также не было зафиксировано различий в росте, развитии и переносимости смесей, именно с этим уровнем (0,2 г/л) 2'-FL были продолжены дальнейшие клинические исследования. Доступная в настоящее время смесь Similac Gold с ОГМ 2'-FL содержит именно эту концентрацию 2'-фукозиллактозы.

Еще одно исследование, оценивавшее переносимость смеси с 2'-FL, было проведено в 2016 г. и включило три группы доношенных новорожденных с массой тела ≥ 2 490 г в возрасте 0–8 дней. Младенцы были рандомизированы для получения в течение 35 дней одной из двух смесей: без добавления олигосахаридов (n = 42) или содержащую 0,2 г/л 2'-FL и 2 г/л короткоцепочечных фруктоолигосахаридов (n = 46). Контрольную группу составили младенцы на грудном вскармливании (n = 43). Результаты исследования показали, что смесь, содержащая комбинацию 2'-FL и ФОС, хорошо переносилась детьми с точки зрения восприятия продукта ребенком, антропометрических данных, консистенции стула и числа кормлений с эпизодами срыгиваний. Массо-ростовые показатели детей, вскармливаемых смесью, обогащенной 2'-FL и ФОС, не отличались от таковых у младенцев, получавших смесь без олигосахаридов и находящихся на грудном вскармливании (табл. 4) [52].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Новые данные о составе и физиологическом значении отдельных компонентов грудного молока открывают новые горизонты совершенствования продуктов детского питания. В этом аспекте введение в смеси олигосахаридов грудного молока является перспективным направлением современной нутрициологии и определяет необходимость дальнейших лабораторных и клинических исследований.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. Ягодкин М.В. является сотрудником ООО «Эбботт Лэбораториз».*

**Таблица 4. Сводная таблица по результатам исследования смесей с 2'-FL**

Автор	Дизайн	Число детей и распределение по группам	Основные выводы
В. Marriage и соавт. [50]	Проспективное рандомизированное многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование	420 детей в 4 группах: 1. Контрольная группа – смесь с ГОС 2,4 г/л 2. Экспериментальная группа 1 – смесь с ГОС 2,2 г/л и 2'-FL 0,2 г/л 3. Экспериментальная группа 2 – смесь с ГОС 1,4 г/л и 2'-FL 1 г/л 4. Нерандомизированный контроль – дети на грудном вскармливании	Не было выявлено различий между группами в отношении роста, прибавки веса и переносимости продуктов. Сообщения об экземе и инфекционных заболеваниях достоверно чаще регистрировались в контрольной группе детей, получавших смесь, не содержащую 2'-FL. Не было зарегистрировано сообщений об экземе у детей, получавших смеси с 2'-FL
К. Goehring и соавт. [51]	Иммунологическое исследование, часть исследования В. Marriage	Около 40 в каждой группе, приведенной выше	Уровень провоспалительных цитокинов у детей, получавших экспериментальные смеси, был достоверно ниже, чем у детей на контрольной смеси, не содержащей 2'-FL, и сопоставим с уровнем цитокинов у детей на грудном вскармливании. Смесь с меньшим уровнем 2'-FL (0,2 г/л) продемонстрировала профиль, наиболее близкий к цитокиновому профилю детей на грудном вскармливании
Ј. Kajzer и соавт. [52]	Проспективное рандомизированное многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование	131 ребенок, участники рандомизированы на три группы: 1. Контрольная – смесь без олигосахаридов 2. Экспериментальная – смесь с 0,2 г 2'-FL и 2 г/л ФОС 3. Дети на грудном вскармливании	Смесь, содержащая комбинацию 2'-FL и ФОС, хорошо переносилась детьми с точки зрения восприятия продукта, антропометрических данных, консистенции стула и числа кормлений с эпизодами срыгиваний. Не было различий между группами в отношении динамики массо-ростовых показателей

## ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(4): 52–57. /Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Surkova EN. The long-term consequences of malnutrition of infants. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2010, 5 (4): 52–57.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Совершенствование детских молочных смесей – на пути приближения к женскому молоку. *Медицинский совет*, 2016, 1: 90–97. /Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Gordееva EA. Perfection of infant formula: on the path to making them more like women's milk. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 1: 90–97.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, 2012 Sep, 22(9): 1147–1162.
- Moro E. Morphologie und bakteriologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings: Die Bakterien-flora des normalen Frauenmilchstuhls. *Jahrbuch Kinderh*, 1900, 61: 686–734.
- Tissier H. Recherches sur la flora intestinale de nourissons (état normal et pathologique). Paris, France: 1900.
- Polonowski M, Lespagnol A. Sur deux nouveaux sucres du lait de femme, le gynolactose et l'allolactose. *C R Acad Sci*, 1931, 192: 1319.
- Polonowski M, Montreuil J. Etude chromatographique des polysides du lait de femme. *C R Acad Sci Paris*, 1954, 238: 2263–2264.
- Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr*, 1999, 88: 89–94.
- Castanys-Muñoz E1, Martin MJ, Prieto PA. 2'-fucosyllactose: an abundant, genetically determined soluble glycan present in human milk. *Nutr Rev*, 2013 Dec, 71(12): 773–89.
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*, 2015 Nov, 91(11): 619–22.
- Engfer MB, Stahl B, Finke B, et al. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 1589–1596.
- Gnoth MJ, Rudloff S, Kunz C, Kinne RK. Investigations of the in vitro transport of human milk oligosaccharides by a Caco-2 monolayer using a novel high performance liquid chromatography-mass spectrometry technique. *J Biol Chem*, 2001, 276: 34363–34370.
- Rudloff S, Kunz C. Milk oligosaccharides and metabolism in Infants. *Adv Nutr*, 2012 May, 3(3): 398S–405S.
- Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 5334–5340.
- Hoeflinger JL, Davis SR, Chow J, Miller MJ. In vitro impact of human milk oligosaccharides on Enterobacteriaceae growth. *J Agric Food Chem*, 2015 Apr 1, 63(12): 3295–302.
- Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol*, 1994, 77: 412–420.
- Kunz C, Rudloff S, Baier W, et al. Oligosaccharides in human milk: Structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr*, 2000, 20: 699–722.
- Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr*, 2005, 25: 37–58.
- Gustafsson A, Hultberg A, Sjöström R, et al. Carbohydrate-dependent inhibition of *Helicobacter pylori* colonization using porcine milk. *Glycobiology*, 2006, 16: 1–10.
- Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr*, 2004, 145: 297–303.
- Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, et al. Campylobacter jejuni binds intestinal H (O) antigen (Fucα1, 2Galβ1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem*, 2003, 278: 14112–14120.
- Su SV, Gurney KB, Lee B. Sugar and spice: Viral envelope-DC-SIGN interactions in HIV pathogenesis. *Curr HIV Res*, 2003, 1: 87–99.
- Coutsoudis A, Dabis F, Fawzi W, et al. Late post-natal transmission of HIV-1 in breast-fed children: An individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis*, 2004, 189: 2154–2166.
- Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N Engl J Med*, 2008, 359: 130–141.
- Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding and otitis media: A review of recent evidence. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011, 11: 508–512.
- Downham MA, Scott R, Sims DG, et al. Breast-feeding protects against respiratory syncytial virus infections. *Br Med J*, 1976, 2: 274–276.
- Martin-Sosa S, Martin MJ, Hueso P. The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains. *J Nutr*, 2002, 132: 3067–3072.
- Angeloni S, Ridet JL, Kusy N, et al. Glyco-profiling with micro-arrays of glycoconjugates and lectins. *Glycobiology*, 2005, 15: 31–41.
- Noll AJ, Yu Y, Lasanajak Y, et al. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochemical Journal*, 2016, 473(10): 1343–1353.
- He Y, Liu S, Kling DE, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut*, Jan 2016, 65(1): 33–46.
- Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, et al. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. *Pediatr Res*, 2004, 56: 536–540.
- Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, et al. Prebiotic oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21: 1179–1188.
- Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, et al. Forsythe P. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy*, 2015 Sep, 70(9): 1091–1102.
- Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr*, 2017 Apr, 56(3): 1293–1301.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*, 1992, 339: 261–264.
- Wang B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition. *Annu Rev Nutr*, 2009, 29: 177–222.
- Svennerholm L, Bostrom K, Fredman P, et al. Human brain gangliosides: Developmental changes from early fetal stage to advanced age. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1005: 109–117.
- Wang B, Brand-Miller J, McVeagh P, Petocz P. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 510–515.
- Vazquez E, Barranco A, Ramirez M, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2015 May, 26(5): 455–465.
- Lane JA, Mehra RK, Carrington SD, Hickey RM. Development of biosensor-based assays to identify anti-infective oligosaccharides. *Anal Biochem*, 2011, 410: 200–205.
- Hallgren P, Lundblad A. Structural analysis of nine oligosaccharides isolated from the urine of a blood group O, nonsecretor, woman during pregnancy and lactation. *J Biol Chem*, 1977a, 252: 1014–1022.
- Nakajima K, Kinoshita M, Matsushita N, et al. Capillary affinity electrophoresis using lectins for the analysis of milk oligosaccharide structure and its application to bovine colostrum oligosaccharides. *Anal Biochem*, 2006, 348: 105–114.
- Fransen CT, Van Laere KM, van Wijk AA, et al. α-D-Glcp-(1→1)-β-D-Galp-containing oligosaccharides, novel products from lactose by the action of β-galactosidase. *Carbohydr Res*, 1998, 314: 101–114.
- Roberfroid MB. Introducing inulin-type fructans. *Br J Nutr*, 2005, 93(Suppl. 1): S13–S25.
- Lafraya A, Sanz-Aparicio J, Polaina J, Marin-Navarro J. Fructo-oligosaccharide synthesis by mutant versions of Saccharomyces cerevisiae invertase. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77: 6148–6157.
- Cho YJ, Sinha J, Park JP, Yun JW. Production of inulooligosaccharides from chicory extract by endoinulinase from *Xanthomonas oryzae* No. 5. *Enzyme Microb Technol*, 2001, 28: 439–445.
- Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*, 2008, 138: 1818S–1828S.
- Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol*, 2008, 104: 305–344.
- Vázquez E, Van den Abbeele P, Marzorati M, Chow JM, Buck R. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose and the prebiotic scFOS have synergistic effects modulating the infant gut microbiota. 5th International Conference On Nutrition & Growth 1–3 March 2018, Paris, France.
- Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast – Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015 Dec, 61(6): 649–58.
- Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*, 146(12): 2559–2566.
- Kajzer J, Oliver J.S., Marriage BJ. Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides. *FASEB J*, 2016, 30(Suppl): 671.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Захарова Ирина Николаевна** – д.м.н., профессор, завкафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

**Дмитриева Юлия Андреевна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

**Ягодкин Максим Владимирович** – медицинский директор подразделения детского и медицинского питания ООО «Эбботт Лэбораториз», г. Москва