

С.Е. Украинцев¹, Н.С. Парамонова², И.А. Малёванная³¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь³ Могилевская детская областная больница, Могилев, Республика Беларусь

Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич, медицинский директор ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 725-70-00, **e-mail:** sergey.ukraintsev@ru.nestle.com**Статья поступила:** 11.09.2018 г., **принята к печати:** 30.10.2018 г.

В статье обсуждается возможная связь между олигосахаридами грудного молока, составом кишечной микробиоты грудного ребенка и формированием его поведения. Приведены данные научных исследований, выполненных как на модели лабораторных животных, так и среди детей, посвященных изучению влияния кишечной микробиоты на формирование особенностей поведения и когнитивных функций.

Ключевые слова: грудное молоко, олигосахариды, младенцы, кишечная микробиота, головной мозг.

(Для цитирования: Украинцев С.Е., Парамонова Н.С., Малёванная И.А. Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (5): 394–398. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1956)

ВВЕДЕНИЕ

Обсуждение вопросов поддержки грудного вскармливания обычно базируется на постулате «Грудное молоко — лучшее питание для младенца». Ни в коей мере не оспаривая обоснованность этого постулата, нам, вероятно, стоит изменить подход к описанию полезных свойств грудного молока для здоровья ребенка, говоря о его долгосрочных эффектах. Изменения состава грудного молока на протяжении всей лактации и даже в процессе одного кормления выглядят сегодня привычными в сравнении с тем, какое влияние может оказывать грудное молоко на формирование здоровья ребенка во взрослом возрасте.

К таким эффектам, в частности, относят влияние грудного вскармливания на формирование поведения и интеллекта ребенка, в том числе и в отдаленной перспективе. Механизмы такого влияния, безусловно,

многочисленны, изучены не до конца, но среди них есть один, заслуживающий особого внимания. В последние годы активно обсуждается концепция оси «кишечная микробиота–мозг», т.е. воздействие кишечной микробиоты на работу головного мозга [1, 2]. В свете этой концепции развитие центральной нервной системы у ребенка может быть связано со способностью грудного молока формировать оптимальный состав кишечной микробиоты.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Влияние состава кишечной микробиоты на функционирование центральной нервной системы активно изучается, некоторые аспекты этих механизмов описаны ранее [1]. Исследования стерильных лабораторных животных выявили у них нарушения поведения:

Sergey E. Ukraintsev¹, Nella S. Paramonova², Irina A. Malyovannaya³¹ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation² Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus³ Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Breast Milk: Possible Mechanisms to Shape the Behaviour and Cognitive Functions of a Child

The article discusses the possible relationship between breast milk oligosaccharides, the composition of the intestinal microbiota of an infant and his behaviour shaping. The data of research studies performed both on the model of laboratory animals and among children, devoted to the study of the effect of intestinal microbiota on shaping behavioural features and cognitive functions is presented.

Key words: breast milk, oligosaccharides, infants, intestinal microbiota, brain.

(For citation: Ukraintsev Sergey E., Paramonova Nella S., Malyovannaya Irina A. Breast Milk: Possible Mechanisms to Shape the Behaviour and Cognitive Functions of a Child. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 394–398. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1956)

изменение параметров реагирования на новые объекты, а также увеличение времени, необходимого для решения некоторых задач (поиск выхода из лабиринта) [2]. Наблюдаемые изменения в поведении успешно корректировались после заселения кишечника стерильных животных бактериями из кишечника обычных мышей. Однако эффективность такой коррекции была выражена только в тех случаях, когда она проводилась в раннем возрасте, что подчеркивает важность состава кишечной микробиоты в первые месяцы жизни для работы мозга. При этом особенности поведения животного — донора микробиоты — передавались животному-реципиенту: при пересадке стерильному животному кишечной микробиоты от животного с «беспокойным» (или «тревожным») типом поведения такие же параметры поведения формировались и у животного, которому микробиота пересаживалась [3].

Изучению влияния состава кишечной микробиоты на формирование некоторых показателей интеллектуального развития было также посвящено одно из исследований с участием здоровых доношенных детей в возрасте 12 мес жизни [4]. По результатам исследования кластерного состава кишечной микробиоты, учитывавшего соотношение разных групп бактерий, были сформированы 3 группы детей. Через 12 мес наблюдения у этих же детей исследовались параметры интеллектуального развития при помощи теста Mullen [5], используемого для оценивания моторики, зрительной функции, а также формирования речевых навыков и восприятия обращенной к ребенку речи. Были выявлены значимые различия в результатах теста между детьми всех групп, причем самые выраженные различия касались формирования речевых навыков, в том числе восприятия обращенной к ребенку речи. В другой работе было установлено, что низкое разнообразие кишечной микробиоты у детей раннего возраста ассоциируется со сниженной способностью к социализации, причем этот эффект был больше выражен у мальчиков [6].

Результаты упомянутых исследований позволяют предположить, что изменения состава кишечной микробиоты у детей в раннем возрасте могут быть связаны с формированием когнитивных функций и являться фактором риска развития аутизма, нарушений способности к социализации, формирования стереотипических форм поведения [7]. Более высокая частота подобных нарушений выявляется и у детей, рожденных путем кесарева сечения, отличающихся нарушением процессов формирования состава кишечной микробиоты, сопряженных со способом родоразрешения [8]. У детей с аутизмом по сравнению со здоровыми детьми наблюдается, в частности, снижение содержания в составе кишечной микробиоты бактерий рода *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* [9]. Эти данные позволяют предположить наличие влияния состава кишечной микробиоты на работу мозга, что особенно актуально в первые месяцы жизни, когда наблюдается развитие и «тонкая настройка» работы многих органов и систем, в том числе центральной нервной [10].

УГЛЕВОДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА, УЧАСТВУЮЩИЕ В ФОРМИРОВАНИИ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА

Лактоза — основной углевод грудного молока — часто позиционируется как «пребиотик», хотя эта роль лактозы в грудном молоке, возможно, не является основной. Существует гипотеза [11], согласно которой лактоза, не являясь подходящим субстратом для роста

большинства патогенных микробов, в молочной железе выступает в качестве эволюционного механизма профилактики мастита. Кроме того, первичная конституциональная гиполактазия (снижение активности лактазы с 5–6-месячного возраста), исторически наблюдавшаяся у большинства детей, стимулировала процесс отлучения ребенка от груди, когда он начинал испытывать симптомы непереносимости лактозы и «вынужденно» переходил на пищу, отличную от грудного молока [11]. Произшедшая несколько тысячелетий назад мутация гена, кодирующего синтез лактазы, оказалась полезной и закрепилась в человеческой популяции [12]. По этой причине большинство грудных детей теперь могут успешно вскармливаться грудью до возраста 12 мес и старше, т.е. лактоза грудного молока утратила свою роль фактора естественного отлучения ребенка от груди, сохранив функцию энергетическую. Лактоза может служить пищевым субстратом для бактерий — сахаролитиков, однако большая часть этого дисахарида в норме расщепляется в тонкой кишке, и только небольшая часть достигает толстой кишки — места обитания большинства представителей кишечной микробиоты. Небольшие количества лактозы, достигающие толстой кишки, вряд ли могут обеспечить выраженное разнообразие состава кишечной микробиоты. Эту роль в грудном молоке выполняют другие компоненты.

Грудное молоко содержит в своем составе обширную группу молекул, называемых олигосахаридами. Эти молекулы построены из 5 основных компонентов (глюкоза, галактоза, фруктоза, сиаловая кислота и N-ацетилглюкозамин) в различных комбинациях, что обуславливает огромное их разнообразие [13]. В организме женщины есть ферменты, с помощью которых в молочной железе синтезируются олигосахаридами, но в желудочно-кишечном тракте ребенка нет ни одного фермента, способного их расщеплять, поэтому олигосахаридами грудного молока могут достигать толстой кишки в интактном виде. Многочисленные ферменты, способные расщеплять олигосахаридами, есть у представителей кишечной микробиоты, в связи с чем именно олигосахаридами грудного молока могут рассматриваться в качестве главного «пребиотика». Разные бактерии отличаются набором ферментов и стратегиями для расщепления и усвоения олигосахаридов грудного молока, благодаря чему разнообразие олигосахаридов формирует непохожесть состава кишечной микробиоты. С точки зрения стратегии усвоения олигосахаридов кишечными бактериями, существуют два основных пути:

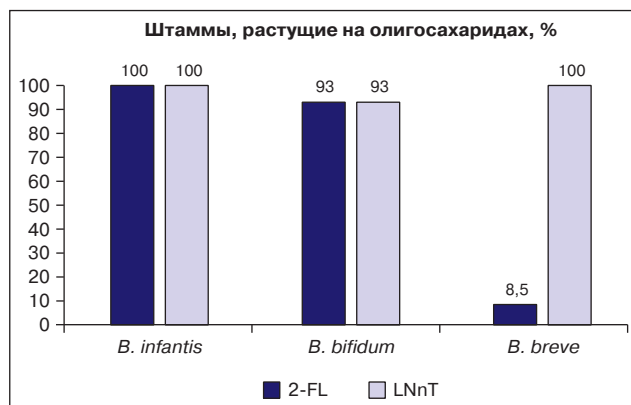
- бактерии экспрессируют ферменты для расщепления олигосахаридов внеклеточно, а затем транспортируют внутрь клетки продукты расщепления;
- бактерии транспортируют внутрь клетки интактные олигосахаридами, а ферменты начинают их расщеплять внутри клетки.

Первую стратегию утилизации олигосахаридов используют, например, *Bifidobacterium longum* и бактероиды, вторую — *Bifidobacterium infantis* [14]. Кроме того, разные олигосахаридами стимулируют рост определенных групп бактерий, что обусловлено наличием несхожих наборов ферментов у микроорганизмов. Так, например, *Bifidobacterium breve* практически исключает в качестве пищевого субстрата 2-фукозиллактозу — основной олигосахарид грудного молока, но активно использует для роста лакто-N-неотетраозу, входящую в десятку наиболее распространенных олигосахаридов грудного молока (рис.) [14].

Учитывая отсутствие в желудочно-кишечном тракте ребенка ферментов, способных расщеплять олигосахаридами грудного молока, и наличие таких ферментов

Рис. Способность отдельных штаммов бифидобактерий расти в присутствии 2-фукозиллактозы (2-FL) и лакто-N-неотетраозы (LNnT) [14]

Fig. The ability of individual strains of bifidobacteria to grow in the presence of 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) [14]



у комменсальной микробиоты, можно сделать вывод о том, что мать кормит молоком не только ребенка, но и микробиоту в его кишечнике — феномен, который имеет важное биологическое значение. Поведение ребенка, находящегося на грудном вскармливании, во многом определяет частоту кормлений и, соответственно, объем потребляемого молока [15]. Для женщины, кормящей своего ребенка грудью, спокойное поведение ребенка, не требующее частых кормлений, является предпочтительным, поскольку позволяет не тратить дополнительные резервы организма для синтеза дополнительных объемов грудного молока. Учитывая важную роль, которую кишечная микробиота может играть в становлении поведенческих реакций (см. выше), можно предположить, что одной из функций олигосахаридов грудного молока является формирование такой композиции микробов в кишечнике ребенка, которая будет максимально способствовать его спокойному поведению. Способность бактерий модулировать поведение организма хозяина осуществляется посредством продукции целого спектра химических сигналов, которые оказывают влияние на работу центральной нервной системы. Так, например, большая часть серотонина и около половины всего количества дофамина в организме имеют кишечное происхождение [16]. Некоторые штаммы бифидобактерий увеличивают в кишечнике продукцию триптофана — предшественника серотонина, одного из основных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе [17]. Некоторые кисломолочные бактерии способны синтезировать гамма-аминомасляную кислоту, или гамма-аминобутират (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) — соединение, активирующее те же рецепторы, которые являются мишенью для действия медикаментов-антидепрессантов [18]. Кишечные бактерии способны влиять и на концентрацию гормонов, регулирующих аппетит. Так, в эксперименте на животных было продемонстрировано, что мыши со стерильным кишечником отличаются более низким содержанием в крови лептина, холецистокинина и других гормонов, принимающих участие в регуляции аппетита [19]. Способность бактерий «манипулировать» аппетитом хозяина реализуется и через их способность изменять экспрессию рецепторов: стерильные мыши отличаются увеличенным количеством рецепторов к сладкому вкусу, а также более высоким потреблением сладкой пищи в сравнении с обычными мышами [20]. Наконец, в последние годы появились научные данные о том, что

состав кишечной микробиоты может оказывать влияние на параметры дифференцировки и функционирования микроглии — компонента, во многом обеспечивающего гомеостаз нейрональной сети, в том числе и в период активного развития мозга [21].

РОЛЬ ОЛИГОСАХАРИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА В ФОРМИРОВАНИИ ПОВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА

Возвращаясь к грудному вскармливанию и роли олигосахаридов грудного молока в формировании поведения ребенка, можно предположить, что определенный состав бактерий в кишечнике ребенка будет способствовать формированию «спокойного» поведенческого фенотипа. Это приведет к удовлетворению потребностей матери (отсутствию необходимости частых кормлений), ребенка (максимально эффективное усвоение нутриентов грудного молока) и самой микробиоты (получение с грудным молоком предпочтительного пищевого субстрата). Олигосахариды грудного молока, таким образом, в дополнение к своим защитным и иммуномодулирующим эффектам могут выполнять важнейшую роль в формировании и поддержании баланса в системе «мать–ребенок–микробиота» [22]. Кишечная микробиота ребенка может влиять на его поведение в течение всего периода грудного вскармливания по принципу обратной связи: получая необходимый для питания субстрат (олигосахариды, лактозу, другие компоненты грудного молока), эти группы бактерий продуцируют сигнальные молекулы, которые, поступая в центральную нервную систему, формируют тот самый спокойный поведенческий фенотип ребенка.

В группе приматов только женское грудное молоко характеризуется самым высоким разнообразием олигосахаридов, при этом среди обезьян с наиболее высоким уровнем интеллекта только грудное молоко шимпанзе имеет значительное (хотя и более низкое, чем у человека) разнообразие олигосахаридов [23]. Этот факт также может свидетельствовать в пользу того, что олигосахариды грудного молока, формируя разнообразный состав кишечной микробиоты, опосредованно оказывают влияние на развитие и становление центральной нервной системы ребенка.

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА ДЛЯ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

Десятилетия изучения олигосахаридов грудного молока сопровождалось попытками воссоздать их структуру в лабораторных условиях с целью введения в состав детских молочных смесей. Первоначально в качестве альтернативы в состав смесей были введены галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды (ГОС/ФОС) в разных комбинациях, однако результаты исследований, проведенных в последние годы, ставят под вопрос специфичность их пребиотического эффекта, т.е. способность стимулировать рост исключительно «полезных» бактерий в кишечнике [24]. Кроме того, в одном из недавно проведенных исследований не удалось подтвердить способность ГОС/ФОС в составе детских смесей стимулировать колонизацию кишечника бифидобактериями у детей, рожденных путем кесарева сечения [25].

Технологический прогресс позволил, пусть и частично, решить проблему синтеза олигосахаридов, идентичных олигосахаридам грудного молока. В настоящее время в коммерческих объемах производятся два олигосахарида, структурно полностью идентичных олигосахаридам грудного молока, — 2-фукозиллакто-

за и лакто-N-неотетраоза. Синтез этих олигосахаридов осуществляется с помощью бактерий, обладающих способностью соединять моносахара (глюкозу, галактозу, фукозу и N-ацетилглюкозамин) в нужной последовательности и по связям, необходимым для воссоздания точной структуры аналогичных олигосахаридов грудного молока. Получаемые таким способом олигосахариды отличаются высокой чистотой (больше 98%, с возможными следовыми примесями лактозы), не содержат компонентов бактерий, используемых для синтеза, и не являются генетически модифицированным продуктом, поскольку не содержат даже следов генетически модифицированных организмов, представляя собой три- (2-фукозиллактоза) или тетрасахарид (лакто-N-неотетраоза). Подтверждением безопасности получаемых таким образом олигосахаридов является присвоенный им статус GRAS (*generally recognized as safe — признаны безопасными*) [26, 27]. Следует отметить, что технология бактериального синтеза давно используется также в производстве человеческого инсулина, и безопасность парентерального введения получаемого таким образом гормона не вызывает никаких сомнений на протяжении десятков лет [28].

В Российской Федерации (с 2018 г.) и некоторых странах Европейского союза (с 2017 г.) представлена первая в мире детская молочная смесь, в состав которой включены оба указанных выше олигосахариды, представляющих две самые большие группы (фукозилированных нейтральных и нефукозилированных нейтральных) олигосахаридов грудного молока, в концентрации, приближенной к их содержанию в грудном молоке. Олигосахариды в составе новой смеси одобрены Европейским агентством по безопасности питания (European food safety agency, EFSA) [29]. Следует отметить важность введения олигосахаридов в смеси не только в комбинации, но и в достаточной концентрации, так как эффекты олигосахаридов грудного молока дозозависимы [30]. Концентрация олигосахаридов в грудном молоке не является постоянной, а уменьшается по мере увеличения срока лактации. По данным исследований разных авторов, содержание 2-фукозиллактозы в грудном молоке варьирует от 1,84 до 3,93 г/л, а лакто-N-неотетраозы — от 540 мг/л до 2 г/л [31–33]. Включение двух олигосахаридов в состав новой детской молочной смеси потребовало проведения клинического исследования с целью подтверждения эффективности включения в смесь 2-фукозиллактозы в количестве 1 г и лакто-N-неотетраозы в количестве 500 мг на 1 л готовой смеси. Дети получали исследуемую смесь на протяжении первых 6 мес жизни: наблюдение продолжалось до возраста 12 мес. В контрольную группу были включены дети, получавшие аналогичную по составу смесь, не содержащую олигосахариды. Результаты клинического исследования продемонстрировали эффективность новой смеси, в том числе в улучшении состава кишечной микробиоты у детей (в частности, увеличение относительного содержания бифидобактерий с одновременным уменьшением содержания колиформных бактерий и пептострептококков), приближая ее профиль к таковому у детей на грудном вскармливании. Кроме того, у детей, получавших в ходе исследования молочную смесь с двумя олигосахаридами, значимо (на 70%) снизилась заболеваемость бронхитами, а также частота применения жаропонижающих и антибактериальных препаратов [34]. Это не единственное исследование, в котором была продемонстрирована способность олигосахаридов, идентичных олигосахаридам грудного

молока, в составе детской молочной смеси снижать частоту инфекционных заболеваний. В работе P. Prieto [34] применение смеси, обогащенной лакто-N-неотетраозой, позволило уменьшить в исследуемой группе детей частоту возникновения патологических симптомов со стороны среднего уха на протяжении 3 мес наблюдения. Необходимо отметить, что EFSA одобрило введение олигосахаридов, идентичных олигосахаридам грудного молока, в состав стартовых детских молочных смесей в следующих количествах: до 1,2 г в литре готовой смеси для 2-фукозиллактозы и до 600 мг в литре готовой смеси для лакто-N-неотетраозы в соотношении 2:1 [29]. Однако, широкомасштабные научные исследования по обоснованию влияния олигосахаридов на становление когнитивных функций и поведенческих реакций ребенка находятся еще только в стадии планирования.

В случаях объективно обоснованной необходимости в назначении смешанного или искусственного вскармливания подходы к оценке и выбору смеси должны базироваться на понимании не только общих закономерностей состава грудного молока (например, низкое содержание белка со значительным преобладанием сывороточных белков [35], наличие широкого спектра бактерий [36]), но и на преимуществах некоторых его уникальных компонентов, таких как олигосахариды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие олигосахаридов в грудном молоке определяет разнообразие состава кишечной микробиоты, что, вероятно, оказывает влияние и на процессы развития головного мозга. Эти свойства грудного молока позволили сформулировать дополнительные преимущества грудного вскармливания как для матерей, так и для медицинских работников, что в итоге может и должно послужить увеличению распространенности грудного вскармливания, а также обоснованному и дифференцированному назначению детских молочных смесей с учетом их функциональных свойств.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С. Е. Украинцев занимает должность медицинского директора в ООО «Нестле Россия».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Sergey E. Ukraintsev holds the position of medical director at Nestle Russia LLC.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

ORCID

С. Е. Украинцев

<http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Н. С. Парамонова

<https://orcid.org/0000-0003-4823-7819>

И. А. Малёванная

<https://orcid.org/0000-0001-7930-9198>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нетребенко О.К. Кишечная микробиота и мозг: обоюдное влияние и взаимодействие // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 6 — С. 134–140. [Netrebenko OK. Gut microbiota and brain: mutual influence and interaction. *Pediatrics*. 2015;94(6):134–140. (In Russ).]
2. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011; 60(3):307–317. doi: 10.1136/gut.2009.202515.
3. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota effect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599–609. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
4. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, et al. Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biol Psychiatry*. 2018;83(2):148–159. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.021.
5. Mullen scales of early learning: AGS Edition [Internet]. Circle Pines, MN, USA: American Guidance Services; 1995 [cited 2018 Sep 12]. Available from: https://www.ecasd.k12.wi.us/student_services/assessments/MSEL-AGS.pdf.
6. Christian LM, Galley JD, Hade EM, et al. Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain Behav Immun*. 2015;45:118–127. doi: 10.1016/j.bbi.2014.10.018.
7. Mulle JG, Sharp WG, Cubells JF. The gut microbiome: a new frontier in autism research. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(2):337. doi: 10.1007/s11920-012-0337-0.
8. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, et al. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(6):618–627. doi: 10.1001/archpsyc.61.6.618.
9. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 2013;8(7):e68322. doi: 10.1371/journal.pone.0068322.
10. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:511–533. doi: 10.1289/ehp.00108s3511.
11. Hennem T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci*. 2016;41(6):508–518. doi: 10.1016/j.tibs.2016.02.008.
12. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Ann Rev Genet*. 2003;37:197–219. doi: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143820.
13. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 4 — С. 152–160. [Makarova EG, Netrebenko OK, Ukraintsev S.E. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics*. 2018;97(4):152–160. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403x-2018-97-4-152-160.
14. Sela DA. Bifidobacterial utilization of human milk oligosaccharides. *Int J Food Microbiol*. 2011;149(1):58–64. doi: 10.1016/j.jifoodmicro.2011.01.025.
15. Hetherington MM. Understanding infant eating behavior — Lessons learned from observation. *Physiol Behav*. 2017;176: 117–124. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.01.022.
16. Eisenhofer G, Aneman A, Friberg P, et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3864–3871. doi: 10.1210/jcem.82.11.4339.
17. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179–1188. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.
18. Dhakal R, Bajpai VK, Baek KH. Production of gaba (γ -aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Braz J Microbiol*. 2012;43(4): 1230–1241. doi: 10.1590/S1517-83822012000400001.
19. Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One*. 2012;7(6):e39748. doi: 10.1371/journal.pone.0039748.
20. Swartz TD, Duca FA, de Wouters T, et al. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. *Br J Nutr*. 2012;107(5):621–630. doi: 10.1017/S0007114511003412.
21. Erny D, Hrabé de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*. 2017;150(1):7–15. doi: 10.1111/imm.12645.
22. Triantis V, Bode L, van Neerven RJ. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front Pediatr*. 2018;6:190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
23. Urashima T, Odaka G, Asakuma S, et al. Chemical characterization of oligosaccharides in chimpanzee, bonobo, gorilla, orangutan, and siamang milk or colostrum. *Glycobiology*. 2009;19(5):499–508. doi: 10.1093/glycob/cwp006.
24. Scott KP, Martin JC, Duncan SH, Flint HJ. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;87(1):30–40. doi: 10.1111/1574-6941.12186.
25. Chua MC, Ben-Amor K, Lay C, et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of cesarean delivered infants: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(1):102–106. doi: 10.1097/MPG.0000000000001623.
26. fda.gov [Internet]. GRAS Exemption Claim for 2'-O-Fucosyllactose (2'-FL). GRAS Notice (GRN) No. 650 [cited 2018 Sep 30]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm513832.pdf>.
27. fda.gov [Internet]. GRAS Exemption Claim for Lacto-N-neotetraose (LNnT). GRAS Notice (GRN) No. 659 [cited 2018 Sep 30]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/food/ingredient-spacaginglabeling/gras/noticeinventory/ucm517673.pdf>.
28. Riggs AD. Bacterial Production of Human Insulin. *Diabetes Care*. 1981;4(1):64–68. doi: 10.2337/diacare.4.1.64.
29. Safety of 2'-O-fucosyllactose as a novel food ingredient pursuant to Regulation (EC) № 258/97. *EFSA Journal*. 2015;13(7):4184. doi: 10.2903/j.efsa.2015.4184.
30. Xiao L, Leusink-Muis T, Kettelarij N, et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose improves innate and adaptive immunity in an influenza-specific murine vaccination model. *Front Immunol*. 2018;9:452. doi: 10.3389/fimmu.2018.00452.
31. Chaturvedi P, Warren CD, Altaye M, et al. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology*. 2001;11(5):365–372. doi: 10.1093/glycob/11.5.365.
32. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl*. 1999; 88(430):89–94. doi: 10.1080/080352599750029808.
33. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–631. doi: 10.1097/MPG.0000000000001520.
34. Prieto PA. In vitro and clinical experiences with a human milk oligosaccharide, Lacto-N-neotetraose, and fructooligosaccharides. *Foods Food Ingredients J Japan*. 2005;210:1018–1030.
35. Liao Y, Weber D, Xu W, et al. Absolute quantification of human milk caseins and the whey/casein ratio during the first year of lactation. *J Proteome Res*. 2017;16(11):4113–4121. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00486.
36. Panaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.