

С.Г. Макарова^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Пребиотики как функциональный компонент питания ребенка

Contacts:

Makarova Svetlana Gennadievna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Department of Healthy and Sick Child Nutrition at SCCN RAMS, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergy at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 2 Lomonosovskiy prospect, Build. 1, Moscow 119991, Tel.: (499) 132-26-00, e-mail: sm27@yandex.ru

Article received: 09.10.2013, Accepted for publication: 28.10.2013

В обзоре литературы обсуждаются современные взгляды на микробиоценоз кишечника и возможность влияния на него пребиотическими компонентами пищи. Состояние кишечной микробиоты является важнейшим фактором здоровья ребенка. Как показывают последние исследования, известное постоянство микробиоты каждого индивидуума во многом определено генетически. Кишечная микрофлора оказывает непосредственное влияние на формирование иммунной системы ребенка, обеспечивает защиту от патогенов, участвует во всех видах обмена. При этом кишечный микробиоценоз, в свою очередь, сам зависит от состояния макроорганизма и экзогенных факторов, важнейшим из которых является питание. По сути, можно говорить о «совместной эволюции» характера питания, кишечного микробиоценоза и слизистой оболочки кишечника с ассоциированной с ней лимфоидной тканью. Поступление с пищей ингредиентов, способствующих вегетированию «полезной» флоры, является действенным механизмом «диетического манипулирования» биоценоза кишечника. Рассматриваются биологические эффекты пребиотиков. Приводятся сведения о том, что олигосахариды грудного молока обладают рядом биологических эффектов, далеко выходящих за рамки пребиотического действия. Однако введение в состав детских молочных смесей и каш пребиотических компонентов с доказанным эффектом также придает этим продуктам профилактические и лечебно-профилактические свойства.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, микробиота, питание, олигосахариды, пребиотики.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 8–17)

Человек живет в сообществе с многочисленными видами микробов, количество которых, по разным оценкам, как минимум на порядок превышает число клеток самого человека. Соответственно, только 10% клеток, входящих в состав организма, являются собственно человеческими, остальные же примерно 90% принадлежат бактериям, населяющим различные биотопы человека [1]. Состояние макроорганизма, его питание и окружающая среда в значительной степени сказываются на микробиоценозе. Микробные сообщества, в свою очередь, определяют иммунитет и устойчивость к патогенам и влияют на здоровье человека через раз-

личные процессы, связанные со всеми видами обмена макро- и микронутриентов [1–6].

В результате организм человека в настоящее время рассматривают как суперорганизм, т.е. совокупность большого числа живых существ, функционирующих как единое целое [6]. Значительный прорыв в понимании микробиоценоза был сделан благодаря развитию новых молекулярно-генетических технологий, которые позволили идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию. Для исследования микробной популяции в настоящее время используют метод секвенирования (определение нуклео-

S.G. Makarova^{1, 2}¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Prebiotics as a «Functional» Component of Child Nutrition

This review represents a modern view to the intestinal microbiocenosis and possibilities of influence on it with the means of prebiotic food components. Status of intestinal microbiota is one of the main factors of children health. As it was shown in the recent studies, certain constancy of microbiota of every individual in many respects is determined genetically. Intestinal microflora directly influence on the formation of the child immune system, provide protection from pathogens and participates in all types of metabolism. In its turn the intestinal microbiocenosis itself depends on the status of the macroorganism and exogenous factors, with nutrition being the most significant of them. As a matter of fact, there is a combined evolution of nutrition, intestinal microbiocenosis and intestinal mucous membrane with associated to it lymphoid tissue. Supplementation of nutritive components, contributing to vegetation of the «useful» microflora, with food is an effective mechanism of «dietary manipulation» of intestinal biocenosis. Biological effects of prebiotics are discussed in detail. Oligosaccharides of the breast milk have a number of biological effects, which exceed the limits of only prebiotic action. However including of prebiotic components with proved effects into children milk formulas and porridges adds these products prophylactic and therapeutic-prophylactic characteristics.

Key words: intestinal microflora, microbiota, nutrition, oligosaccharides, prebiotics.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 8–17)

тидной последовательности) генов 16S РНК, которые есть в геноме всех бактерий, но отсутствуют у эукариот и вирусов, и содержат видоспецифические участки, которые и используют для видовой идентификации бактерий [1].

Реализующийся с 2008 г. глобальный проект «Микробиом человека» имеет целью расшифровку генома бактерий, населяющих человеческий организм [1]. Показано, что не более 24% полученных последовательностей 16S РНК принадлежат известным ранее микроорганизмам. Остальные — это микроорганизмы, не поддающиеся культуральным методам исследования и, соответственно, ранее ускользавшие от внимания исследователей. Роль их для организма человека еще предстоит оценить. Расшифровано более 3 млн генов микроорганизмов, что примерно в 150 раз больше набора генов человека, однако, всей видимости, мы еще далеки от понимания полной картины. Предполагается, что бактериальных генов в составе микробиоценозов человека около 8 млн — в 360 раз больше, чем собственно человеческих [7].

Изучение микробиоценозов различных областей человеческого тела показало, что кишечный биоценоз обладает как наибольшим разнообразием по числу видов, так и наибольшими различиями у разных индивидуумов [7, 8]. Определено несколько тысяч таксонов микрофлоры кишечника, однако большая часть таксонов микробного сообщества кишки еще не охарактеризована.

Кишечная микрофлора в настоящее время рассматривается как важнейший фактор здоровья человека. В последние годы появились новые данные о связи кишечного биоценоза не только с состоянием желудочно-кишечного тракта, но и с аллергическими и аутоиммунными болезнями, а также с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями [9–11]. Изучение новых представителей кишечного биоценоза сопровождается появлением свежих данных о роли микробного метаболизма компонентов пищи в развитии хронической патологии, такой как метаболический синдром, диабет, атеросклероз [3, 12, 13].

Результаты исследований последних лет показывают, что микробный биоценоз кишечника человека в значительной мере определяется генетически. Во многом это связано с тем, что бактерии адгезируются к рецепторам, локализованным в муциновом слое. Своеобразие рецепторов детерминируется генетически, о чем свидетельствует наличие почти полностью идентичной анаэробной и аэробной микрофлоры у однояйцевых, в отличие от разнояйцевых, близнецов. Тем не менее в разнообразии микрофлоры вносят определенный вклад различия в экологических факторах, включая питание макроорганизма [5, 13–15].

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ И ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Многочисленные функции кишечного микробиоценоза можно условно разделить на 4 большие группы: защитная, метаболическая, иммунная и генетическая.

Защитная функция заключается в обеспечении колонизационной резистентности по отношению к патогенной микрофлоре. Микробный антагонизм реализуется как посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, так и за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ — бактерицинов и других веществ, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [16].

Метаболическая функция состоит в участии во всех видах обмена веществ, включая обмен основных пищевых веществ (белков, жиров и углеводов) и микронутри-

ентов. Можно сказать, что ферментные системы микроорганизмов полностью встроены в наш метаболизм и играют в нем огромную роль. Метаболическая активность бактерий выполняет пищеварительную, детоксикационную и синтетическую функцию. Микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот [1]. Исследуя ферментативную активность микробных сообществ различных экологических ниш человека, L. Cantarel Brandi и соавт. [17] пришли к выводу, что бактерии приспосабливаются к условиям окружающей среды и составу углеводов соответствующих ниш организма хозяина, и их ферменты начинают соответствовать источнику питания.

Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты; при этом только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Микробный синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и центральной нервной системы [18]. Микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и другие клетки от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов. Бифидо- и лактобактерии уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростанол. Некоторые лактобактерии в анаэробных условиях участвуют в метаболизме оксалатов и приводят к снижению экскреции оксалатов с мочой.

Не менее значима для человека иммунная функция кишечного микробиоценоза. Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которую в настоящее время рассматривают как самый большой «иммунный орган» человека. При этом микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунного ответа [16, 19].

Велико значение кишечной микробиоты для формирования иммунного ответа организма ребенка. Ключевым событием в этом процессе является первоначальная колонизация кишечника, происходящая сразу после рождения. В экспериментальных исследованиях показано, что введение естественной флоры индуцирует отчетливые иммунологические реакции, включающие расширение популяции внутриэпителиальных лимфоцитов с увеличением интенсивности пролиферации клеток в криптах [16, 19–21]; в ворсинках кишки развивается выраженная реакция с индукцией многочисленных генов в энтероцитах и даже стимуляцией ангиогенеза [22]. Одним из важных механизмов воздействия на энтероциты является индукция фукозилтрансфераз, которые вызывают изменения в процессах гликозилирования гликокаликса [22, 23]. В то время как микрогетерогенность этих изменений в гликокаликсе остается неизученной, весьма вероятно, что именно они дают преимущества для бактерий, первоначально заселяющих кишечник. Изменения в первоначальной колонизации могут, таким образом, иметь последствия в весьма отдаленном периоде.

Иммунная система и биоценоз матери и младенца, по сути, представляют собой взаимосвязанную систе-

му. Считается, что постоянно происходящая в организме беременной гибель микроорганизмов, являющихся представителями ее биоценоза, сопровождается высвобождением соответствующих антигенов, часть их сорбируется и с плацентарным кровотоком попадает в вилочковую железу плода, где образуются предшественники Т-супрессорных клеток. После рождения «обученные» клетки мигрируют из тимуса в лимфоидную ткань кишечника, где происходит их окончательная дифференцировка в Т-супрессорные клетки. Именно они обеспечивают толерантность к тем микроорганизмам, которые во внутриутробном периоде индуцировали у плода формирование клеток-предшественников, — к микрофлоре матери [24]. Позднее прикладывание к груди, раздельное пребывание ребенка и матери приводят к несоответствию иммунных сигналов от лимфоцитов материнского молока, специфичных для собственной флоры матери и попавших не от матери больничных штаммов, колонизировавших кишечник ребенка. Это несоответствие может иметь важные последствия для становления иммунной системы ребенка. Так, при исследовании способов содержания младенцев в Великобритании из когорты новорожденных в 1970 г. было показано, что у детей, которые в первую ночь находились не с матерью, частота развития в последующем atopических заболеваний была существенно выше [25].

В наши дни в экономически развитых странах отмечаются изменения процесса первичной колонизации: снижение колонизации слизистой оболочки такими преобладавшими ранее видами, как *Bifidobacterium*, и нарушение взаимобмена микробами между матерью и плодом. Неблагоприятными для процесса первичной колонизации факторами являются оперативное родоразрешение, раздельное пребывание с матерью, неадекватное использование антибиотиков широкого спектра у новорожденных. Все эти изменения могут играть определенную роль в нарушении процессов формирования толерантности слизистой оболочки [20, 21, 26] и реализации генетической предрасположенности к аллергии [27]. Напротив, естественное вскармливание дает важные преимущества, в число которых входит адекватная стимуляция иммунной системы и обеспечение нормальной кишечной флорой [28].

Разные виды лактобактерий демонстрируют существенные отличия в способности индуцировать секрецию цитокинов: *Lactobacillus casei* служит мощным стимулятором продукции интерлейкинов (ИЛ) 6, 12, фактора некроза опухоли (ФНО) α и экспрессирует маркеры созревания, тогда как *Lactobacillus reuteri* является слабым индуктором ИЛ 12 и подавляет секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванную другими видами лактобактерий. Полученные результаты позволяют предположить, что разные виды/штаммы лактобактерий могут оказывать различное действие на функционирование дендритных клеток и таким образом осуществлять регуляцию первоначальных этапов иммунного ответа [29].

Обнаружена также тесная связь между интестинальной колонизацией бактероидами и созреванием локальной иммунной системы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Установлено, что бактероиды вида *Bacteroides fragilis* способны индуцировать гуморальный иммунный ответ: колонизация этими бактероидами сопровождается повышением содержания IgA- и IgM-секретирующих клеток в периферической крови детей раннего возраста. Кроме того, недавно было показано, что соматические мутации кластера генов иммуноглобулинов в В лимфоцитах лимфоидных фолликулов слизистой оболочки кишечника с переключением на выработку sIgA индуцируются колонизацией кишечника бактероидами

и другими облигатно-анаэробными бактериями и в целом играют ключевую роль в регуляции кишечной микрофлоры [30].

В настоящее время формируется представление о том, что микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Показано, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [1, 31]. Таким образом, по своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу.

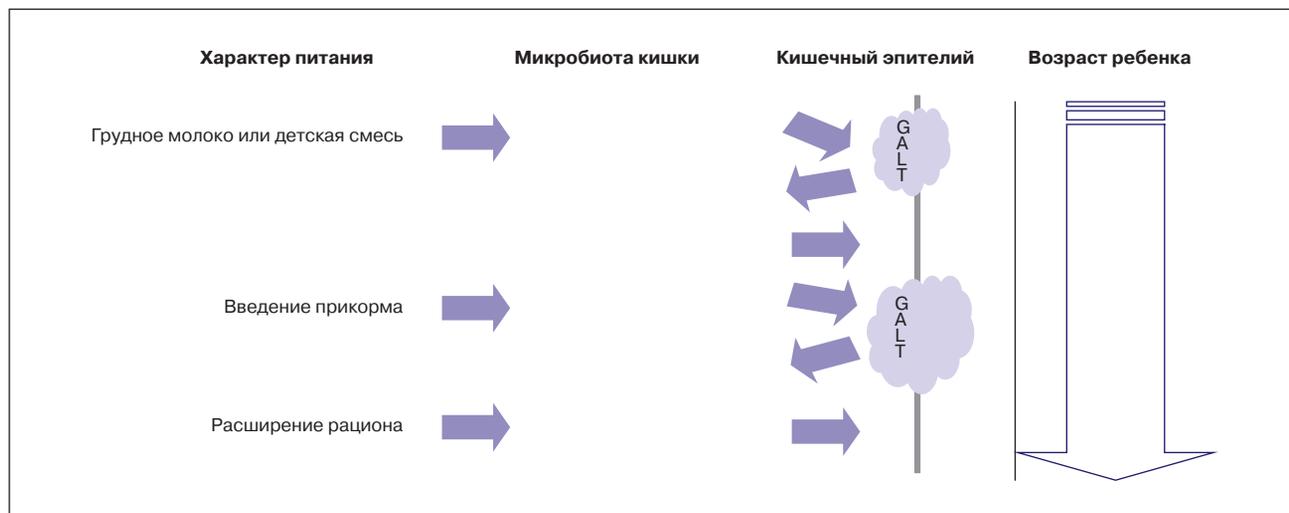
Исследование особенностей биоценоза детей молекулярно-генетическими методами показало, что разнообразие кишечной микрофлоры у ребенка отличается большей нестабильностью, чем у взрослых, при этом формирование более или менее устойчивого состава происходит примерно к 3 годам жизни. Так, в исследовании J. E. Koenig и соавт. изучена динамика процесса колонизации кишечника на примере одного здорового ребенка, который наблюдался в течение 2,5 лет, при этом было проанализировано 60 образцов кала. Анализ более чем 300 000 генов 16S рибосомальной РНК показал, что, несмотря на значительные колебания на протяжении периода наблюдения, разнообразие микрофлоры имеет линейную тенденцию развития. Наиболее существенные отклонения в разнообразии микрофлоры были отмечены у ребенка на фоне лихорадки, при изменении питания и после приема антибиотика. Если для микробиома первых месяцев жизни были характерны гены, отвечающие за усвоение лактата, то с введением прикорма в микробиоме появились гены, связанные с утилизацией углеводов, биосинтезом витаминов и деградацией ксенобиотиков, отмечался устойчивый рост *Bacteroides*, повышенный уровень фекальных короткоцепочечных жирных кислот и формировался более стабильный состав микробных сообществ, характерных для микробиома взрослого индивидуума [32].

Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и на любые изменения в окружающей среде. Как уже отмечалось, кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов, внося свой вклад в физиологию человека, при этом для обеспечения жизнедеятельности микрофлоры расходуется около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии [24]. Соответственно, и питание самой кишечной микрофлоры во многом определяет гомеостаз макроорганизма, т.е., образно выражаясь, для сохранения здоровья необходимо «правильно кормить свою защитную микрофлору». Это и определяет эффективность пребиотиков как компонентов функционального питания. В результате питание является важнейшим из экзогенных факторов, воздействующих на микробную экологию кишечника.

Таким образом, у ребенка на протяжении первых лет жизни происходит «совместная эволюция» характера питания, кишечного микробиоценоза и слизистой оболочки кишечника с ассоциированной с ней лимфоидной тканью (рис. 1).

Безусловно, большой практический интерес представляет изучение возможности направленного манипулирования микробиотой кишечника продуктами питания. Эта идея получила развитие в виде научных разработок, что позволило создать современные про-

Рис. 1. «Совместная эволюция» характера питания, кишечного микробиоценоза и слизистой оболочки кишечника с ассоциированной с ней лимфоидной тканью (GALT) на протяжении первых лет жизни ребенка



дукты высокой биологической ценности и целенаправленного действия. Появились и новые термины, такие как «продукты-пробиотики», «функциональное питание». Под функциональным понимают такое питание, которое оказывает положительное воздействие на одну или несколько основных функций организма, превышающее обычный питательный эффект, приводя либо к улучшению состояния здоровья, либо к снижению риска возникновения различных заболеваний. Эти продукты питания, в состав которых входят вещества естественного происхождения, предназначены для ежедневного употребления и оказывают регулирующее действие на физиологические функции и биохимические реакции организма человека. С позиций современного понимания биоценоза, новых данных о генетической основе известной стабильности и индивидуальности у каждого человека, в идею манипулирования кишечной микрофлорой должны быть внесены существенные коррективы. Однако продукты функционального питания обладают доказанными многочисленными исследованиями, положительными эффектами в плане улучшения функционирования систем макроорганизма и здоровья человека в целом [24, 33–35].

Наряду с пробиотиками — живыми представителями нормального биоценоза кишечника, обладающими доказанной эффективностью, но которые, однако, не являются темой данного обзора, в качестве компонентов функционального питания широко используют пребиотики [24, 33–36].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОЛИГОСАХАРИДОВ

К пребиотикам относят пищевые вещества, которые не подвергаются расщеплению в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, а ферментируются в толстой кишке, способствуя селективному росту полезной для организма микрофлоры [33, 35]. При этом образуются короткоцепочечные жирные кислоты (в основном уксусная, пропионовая, масляная), которые поддерживают pH в толстой кишке, регулируют транзит химуса, обеспечивают колоноциты энергией, а также всасывание воды, натрия, хлора, кальция и магния. Короткоцепочечным жирным кислотам свойственно, кроме того, регулировать перистальтику кишечника, стимулируя или тормозя моторику гастроинтестинального тракта [16]. Пребиотическими свойствами обладают многие неперевариваемые углеводы, из которых наиболее

изученными в плане их влияния на биоценоз являются олигосахариды, лактулоза и инулин.

Олигосахариды — линейные полимеры глюкозы и других моносахаров — составляют весьма значительную долю углеводов женского молока (12–14% общего содержания углеводов), уступая в количественном отношении только лактозе, и представлены преимущественно галактоолигосахаридами. Максимальная концентрация олигосахаридов определяется в молозиве (20 г/л), в зрелом молоке она составляет 13 г/л. Эти полимеры занимают промежуточное положение между моно- и полисахаридами и, как правило, содержат до 10 моносахаридных остатков. К олигосахаридам причисляют углеводные детерминанты гликопротеинов, состоящие из 15–20 моносахаридных звеньев. Олигосахариды состоят из следующих мономеров: *D*-глюкоза, *D*-галактоза, *N*-ацетилглюкозамин, *L*-фукоза и сиаловая кислота. Характерным фрагментом является остаток лактозы. Момеры соединяются посредством многочисленных комбинаций, которые различаются расположением химической связи (α -1,2, α -1,3 или α -1,4) между мономерами и остатком лактозы. За каждую химическую связь ответственен определенный независимый фермент фукозилтрансфераза. Поскольку экспрессия фукозилтрансферазы гетерогенна, то и состав фукозилированных олигосахаров грудного молока в человеческой популяции крайне вариабелен. Такие различия среди матерей в выработке защитных олигосахаридов зависят от генетически обусловленной активности ферментов фукозилтрансфераз.

Состав олигосахаридов грудного молока не зависит от диеты матери, но значительно различается по количеству и качеству у кормящих матерей [34]. Показано, что у большинства матерей преобладают галактоолигосахариды с фукозил α -1,2-связью. Это т.н. секреторный тип; у таких женщин (77% популяции) в грудной железе определяется высокая активность фермента α -1,2-фукозилтрансферазы. Но также встречаются кормящие матери, в молоке которых преимущественно выявляются галактоолигосахариды с фукозил α -1,3 и α -1,4-связью (несекреторный тип). У женщин секреторного типа состав грудного молока с большим количеством α -1,2-фукозилолигосахаридов сохраняется постоянным на протяжении 6 мес лактации. Состав молока у матерей несекреторного типа (дефицитный по α -1,2-фукозилолигосахаридам) постоянный. Однако между 6 и 12-м мес лактации молоко у обоих типов кормя-

щих матерей содержит все типы фукозилолигосахаридов, что предполагает различные механизмы синтеза олигосахаридов в поздний период лактации [34]. Безусловно, биологический смысл этого феномена в полной мере еще предстоит оценить.

В настоящее время очевидно, что олигосахариды грудного молока играют важнейшую роль в становлении биоценоза кишечника ребенка в первые месяцы жизни. Существенные различия в микрофлоре младенцев, находящихся на грудном или искусственном вскармливании, выявляют и культуральными, и молекулярно-генетическими методами исследования [28, 37]. При этом показано, что при грудном вскармливании в биоценозе кишки преобладают *Bacteroides*, а при искусственном — *Firmicutes* и *Verrucomicrobia*. Предполагается, что эти различия в первую очередь обусловлены наличием специфических олигосахаридов в составе грудного молока [38]. Показано, что бифидобактерии желудочно-кишечного тракта ребенка способны генетически адаптироваться к питательной среде — гликанам муцинового слоя и олигосахаридам грудного молока [39, 40]. Предполагают, что на этапах формирования биоценоза бифидобактерии заселяют кишечный тракт ребенка на правах кооперации за пищевые субстраты, и происходит «совместная эволюция» кишечника с его иммунной системой слизистой оболочки, питанием ребенка и микробиоценозом [41].

Доказано, что галактоолигосахариды оказывают защитный эффект от патогенов как посредством бифидогенного действия, так и за счет прямого связывания патогенов [42]. Олигосахариды входят в структуру клеточной мембраны млекопитающих, являются рецепторами для антител, токсинов, гормонов, патогенов и вирусов. Установлено, что фермент глюкозилтрансфераза, синтезирующий олигосахариды грудного молока, имеет сходство с ферментом, синтезирующим олигосахариды рецепторов клеточной поверхности млекопитающих. Это объясняет тот факт, что олигосахариды грудного молока блокируют связывание специфических патогенов со структурами рецепторов на поверхности клетки и ингибируют колонизацию и рост патогенов в течение всего периода грудного вскармливания [42].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что сложные углеводы участвуют в процессах регулирования иммунной реактивности и иммунной толерантности не только опосредованно (через кишечную микрофлору), но и оказывая прямой иммуномодулирующий эффект. Механизмы влияния метаболитов кишечной микрофлоры на ответ ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани прицельно изучаются. Прямые эффекты неперевариваемых углеводов на иммунную систему могут реализовываться через 2 иммунорегуляторных механизма: с участием углеводных структур, которые связываются с распознающими антиген рецепторами (PRR) и могут влиять на иммунную регуляцию, и с участием короткоцепочечных жирных кислот, которые также способны связываться с рецепторами ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани [43].

Считается, что значительная часть положительных биологических эффектов пребиотиков обусловлена их метаболитами [42, 43]. Известно, что расщепление бифидобактериями олигосахаридов завершается образованием короткоцепочечных жирных кислот (фосфоенолпирувата, пирувата, которые далее метаболизируются с участием ацетил-КоА до ацетата, бутирата и других) и аденозинтрифосфата [16, 42, 43]. При этом показано, что спектр короткоцепочечных жирных кислот, образующихся в кишечнике, зависит не только от характера флоры, но и от состава поступивших с пищей полисахаридов. Преобразование

пектина и ксилана в первую очередь приводит к образованию ацетата. Деградация арабиногалактана сопровождается выработкой ацетата пропионата. Крахмал метаболизируется в бутират [42]. В дополнение к образованию короткоцепочечных жирных кислот продуктами метаболизма кишечных бактерий являются и длинноцепочечные жирные кислоты, в т.ч. ω_3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПНЖК) с их широким спектром биологических эффектов [44]. Наиболее значимым механизмом действия ω_3 ДПНЖК является продукция различных групп эйкозаноидов. Так, ω_3 ДПНЖК подавляют активность циклооксигеназы и таким образом ингибируют продукцию эйкозаноидов из арахидоновой кислоты [45].

Кроме того, эйкозаноиды, происходящие из ω_3 ДПНЖК, препятствуют действию провоспалительных ω_6 эйкозаноидов [44]. Более высокий уровень ω_3 ДПНЖК в мембранах клеток снижает продукцию провоспалительных эйкозаноидов (простагландина E_2 , LTB₄, TXA₂) из ω_6 жирных кислот и увеличивает продукцию эйкозаноидов из ω_3 жирных кислот (простагландина E_3 , LTB₅). Противовоспалительный эффект ω_3 ДПНЖК реализуется также через экспрессию генов. Изменения экспрессии, индуцированные ω_3 жирными кислотами, являются, по-видимому, результатом влияния жирных кислот на факторы транскрипции, известные как PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors). Известно, что активация PPARs может ингибировать активность макрофагов и продукцию ФНО α , ИЛ 1 и 6, а также активность NO-синтазы [42, 44].

Олигосахариды участвуют в регуляции иммунной функции и посредством лектинов — белков и гликопротеинов, обладающих способностью к специфическому связыванию углеводов [42]. Лектины встречаются в тканях практически всех животных и растений. Лектины классифицируют, исходя из особенностей их структуры и функций. Многие из С-типа лектинов, а также сиаловые кислоты фиксированы на мембране, в то время как галектины являются секретруемыми [46]. Лектины С-типа распознают моносахариды (маннозу, фукозу, галактозу, N-ацетилгалактозамин) и другие углеводы. Показано, что все лектины С-типа могут участвовать в презентировании антигенов, а также в активации или регулировании экспрессии генов как в зависимости от Toll-like-рецепторов, так и независимо от них. Лектины «узнают» различные структуры углеводов патогенов — паразитов, вирусов, бактерий, грибов. Далее лектины «переводят» закодированную в гликанах клеточной хозяина информацию эффекторным клеткам [42, 46–50]. Связывание лектинов с их лигандами может положительно или отрицательно влиять на ответ иммунной системы в плане индукции толерантности [48].

Лектины S-типа представляют собой группу из 15 различных растворимых галектинов, связанных с несколькими гликозилированными структурами на клетках [42, 50]. Галектины принимают участие в межклеточной передаче информации, клеточной адгезии, хемотаксисе, поддержании текучести клеточных мембран и регулировании апоптоза клеток [50]. Они также выступают в качестве рецепторов для N-ацетиллактозамина и участвуют в активации Т и В лимфоцитов, эозинофилов, базофилов вилочковой железы и эпителия кишечника клеток, макрофагов и T_{reg}-клеток [51]. Установлено, что именно галектин-9 и Toll-like-рецептор-9 являются посредниками в защитном эффекте диеты, содержащей штамм бактерий пробиотика в сочетании со смесью галакто- и фруктоолигосахаридов в модели пищевой аллергии [51].

Эти и другие сведения о разнообразной роли лектинов и других сложных углеводов в формировании иммунного ответа позволяют расширить представления о механиз-

мах влияния пищевых компонентов на иммунологические механизмы формирования пищевой толерантности. Основные биологические эффекты олигосахаридов представлены на рис. 2.

ПРЕБИОТИКИ В СОСТАВЕ ДЕТСКИХ ПРОДУКТОВ

Наиболее адекватным и естественным способом поступления пребиотиков в организм человека является их потребление с натуральными продуктами питания или в составе обогащенных ими компонентов. Обнаружение в грудном молоке большого количества олигосахаридов и описание их разнообразных физиологических эффектов стало теоретической основой для включения олигосахаридов в состав искусственных смесей. В настоящее время большинство детских молочных смесей обогащено различными олигосахаридами с пребиотическим эффектом. Безусловно, воспроизвести весь спектр биологических эффектов олигосахаридов грудного молока на данном этапе не представляется возможным, однако используемые для обогащения продуктов олигосахариды обладают доказанным пребиотическим эффектом. Основные требования к искусственным пребиотикам:

- отсутствие гидролиза или ферментации в верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
- селективное стимулирование роста ограниченного числа бактерий;

- благоприятные изменения состава кишечного микробиоценоза;
- доказанная эффективность и безопасность [35].

В детских смесях и продуктах прикорма в качестве пребиотиков чаще всего используют галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, лактулозу и инулин.

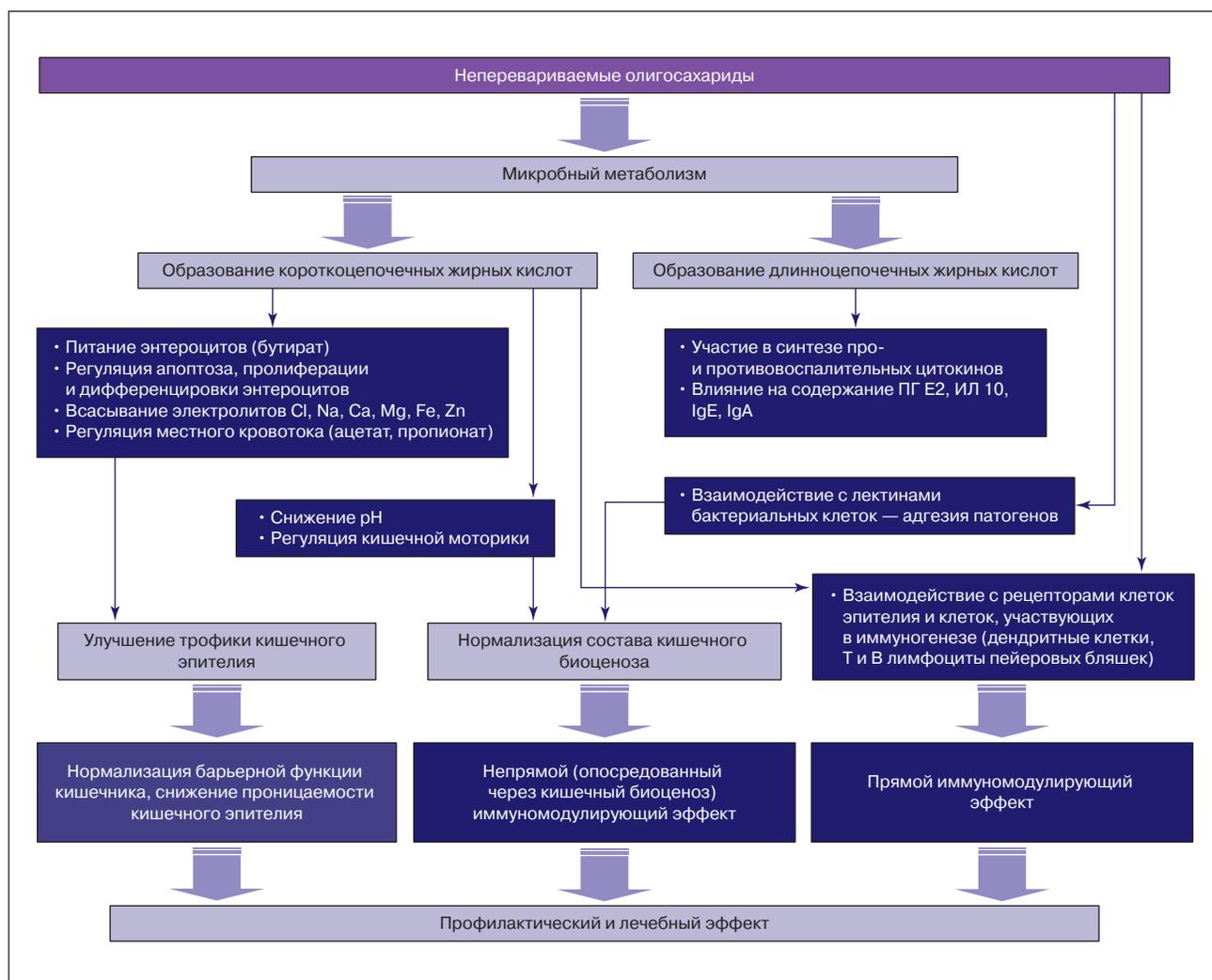
Инулин — естественный полимер фруктозы, цепочка которого состоит из 30–60 остатков фруктозы в фуранозной форме. Инулин, подобно крахмалу, служит запасным углеводом, и встречается во многих растениях. В большом количестве инулин содержится в клубнях и корнях топинамбура, цикория, артишоках, луке, а также в бананах и др. Помимо пребиотического действия, инулин способствует всасыванию кальция и тем самым снижает риск нарушения остеогенеза, а также влияет на метаболизм липидов.

Фруктоолигосахариды — достаточно короткие (состоящие из 2–10 звеньев) полимеры фруктозы, которые получают энзиматическим гидролизом из инулина.

Галактоолигосахариды — также короткие (6–8 звеньев) полимеры галактозы, которые синтезируют из лактозы и галактозы.

Лактулоза — дисахарид, синтезируемый из галактозы и фруктозы. Она, как и все пребиотики, не переваривается в верхних отделах пищеварительного тракта, транзитом проходит в толстую кишку, где гидролизуется микробными ферментами до моносахаридов, в дальнейшем расще-

Рис. 2. Прямые и опосредованные через кишечную микрофлору профилактические и лечебные эффекты олигосахаридов [52]



пляющихся с образованием короткоцепочечных жирных кислот, способствующих смещению pH кала в кислую сторону, что оказывает воздействие на рецепторы толстой кишки и усиливает перистальтику. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты являются дополнительным источником энергии для эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника и обладают трофическим эффектом.

В настоящее время большинство детских молочных смесей обогащено различными олигосахаридами с пребиотическим эффектом. В соответствии с рекомендациями Научного комитета по питанию Европейского союза, соотношение галакто- и фруктоолигосахаридов в детских смесях должно составлять 9:1.

Введение смеси галакто- и фруктоолигосахаридов в состав молочных смесей стало еще одним шагом, приближающим смесь для искусственного вскармливания к составу женского молока, являющегося «золотым стандартом». Многочисленные работы по изучению этих смесей свидетельствуют об их высокой эффективности и достижении пребиотического действия [53–56]. В обзоре Г. Моро и соавт. представлены клинические и экспериментальные данные относительно возможных эффектов смеси пребиотиков на основе короткоцепочечных галакто- и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов. В ходе нескольких исследований, проведенных с включением более 400 недоношенных и родившихся в срок детей, было продемонстрировано, что смесь пребиотиков избирательно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике и сокращает рост патогенных бактерий. Вследствие изменения кишечной микрофлоры под воздействием пищевых галакто- и фруктоолигосахаридов pH кала и профиль содержания в нем короткоцепочечных жирных кислот становятся схожи с аналогичными показателями, характерными для детей, находящихся на грудном вскармливании [56].

В широкомасштабном исследовании, проведенном в 5 европейских странах с участием 440 здоровых детей, родившихся в срок, показано, что обогащение молочной смеси комбинацией нейтральных олигосахаридов и пектин-производных олигосахаридов помогает снизить риск атопического дерматита до 5,7% по сравнению с 9,7% в контрольной группе детей, не получавших олигосахариды ($p = 0,04$) [57].

Полученные в эксперименте данные об иммуномодулирующих эффектах олигосахаридов, описанные выше, стали предпосылкой для включения этих компонентов в состав гипоаллергенных смесей для питания детей из группы риска по развитию пищевой аллергии. Профилактический эффект пребиотиков в отношении аллергических заболеваний показан в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом проспективном исследовании Моро и Arslanoglu, проводившемся с 2006 по 2011 г. Целью исследования являлась сравнительная оценка профилактического действия смеси на основе умеренно гидролизованного сывороточного белка в сравнении с аналогичной смесью, обогащенной пребиотическим комплексом галакто- и фруктоолигосахаридов (0,8 г/100 мл). В исследование были включены 259 доношенных детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, которые получали гипоаллергенные смеси в первые 6 мес жизни. Спустя 6 мес исследования было установлено, что у детей, получавших гипоаллергенную смесь с пребиотиками, кумулятивная частота атопического дерматита была достоверно ниже, чем в группе, получавшей небогащенную смесь (9,8 против 23,1%; RR 0,42; 95% CI 0,2–0,8) [58, 59]. Кроме того, у детей, в питании которых использовалась смесь с пребиотика-

ми, зарегистрировано достоверное снижение частоты эпизодов инфекционной заболеваемости, в т.ч. инфекций и рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей [58].

Через 2 года у детей, получавших гипоаллергенную смесь с пребиотиками, в течение первых 6 мес жизни сохранялись достоверно меньшая частота атопического дерматита (14 против 28%; $p < 0,05$), рецидивирующих свистящих хрипов (8 против 21%; $p < 0,05$), крапивницы (1,5 против 10,3%; $p < 0,05$) по отношению к группе сравнения. Также зафиксировано снижение частоты эпизодов инфекционных болезней верхних дыхательных путей, меньшее число эпизодов инфекционных болезней, требующих назначения антибактериальной терапии ($1,8 \pm 2,3$ против $2,7 \pm 2,4$; $p < 0,05$) [59].

Опубликованные в 2011 г. результаты пятилетнего наблюдения 89 детей (40 — в основной группе и 49 — в группе сравнения) показали, что «двойной профилактический эффект» смеси, обогащенной пребиотиками, сохранялся в отношении частоты атопического дерматита, аллергического ринита и других аллергических симптомов (20; 2,5 и 30% против 38,8; 16,3 и 63,3% в группе сравнения, соответственно; $p < 0,05$). Отличий в кумулятивной частоте бронхообструктивного синдрома к возрасту 5 лет отмечено не было [60].

Таким образом, показано, что обогащение пребиотиками (композицией из галакто- и фруктоолигосахаридов) гипоаллергенной смеси усиливает ее профилактический эффект у детей из группы риска по развитию аллергии, причем это влияние имеет пролонгированный характер, существенно выходящий по времени за рамки периода непосредственного диетического воздействия. По всей вероятности, такой долгосрочный эффект, в первую очередь, опосредован влиянием пребиотика на формирование кишечного биоценоза [27, 52, 61].

Пребиотический эффект лактулозы аналогичен механизму действия олигосахаридов. Лактулоза не переваривается ферментами желудочнокишечного тракта, доходит в неизменном виде до толстой кишки, где подвергается ферментации лакто- и бифидобактериями, служит для них фактором роста. В процессе ферментации происходит образование короткоцепочечных жирных кислот, снижается pH кишечного содержимого и повышается осмотическое давление, в результате чего жидкость поступает в просвет кишечника, усиливается перистальтика. Установлен положительный терапевтический и пребиотический эффект введения в состав молочных смесей лактулозы при функциональных запорах и склонности к ним у детей первых месяцев жизни [62].

Несмотря на довольно значительное количество данных о положительных эффектах пребиотиков в составе детских молочных смесей, после анализа 23 исследований на эту тему, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины, группа экспертов по детскому питанию ESPGHAN пришла к заключению, что для формирования окончательных рекомендаций по количественному и качественному составу олигосахаридов и их эффектам необходимы дополнительные исследования [63].

Новым направлением является обогащение пребиотиками продуктов прикорма. Введение в продукты прикорма функциональных компонентов, способствующих нормализации кишечного биоценоза, имеет важное значение, поскольку показано, что микрофлора ребенка выражено реагирует на изменение рациона питания с введением в него «твердой пищи». При этом уменьшается число бифидобактерий, и увеличивается количество протеолитической флоры [64].

Впервые инулин добавили в состав каши «Кукуруза низкоаллергенная с инулином» (Дрога Колинска, Словения). Положительные данные, полученные при ее употреблении, послужили основанием к введению инулина и в другие злаковые продукты прикорма. Лактулоза вводится также в состав детских каш, к настоящему времени получены данные о хорошей их переносимости [65].

В работе J. M. Saavedra показало, что у детей, получавших в течение первых 2 лет жизни каши с олигофруктозой, имела место более низкая заболеваемость инфекционными болезнями [66].

В Научном центре здоровья детей (НЦЗД) РАМН проводились клинические исследования различных каш, содержащих пребиотики. Так, оценка эффективности каши с инулином в питании детей в возрасте от 5–12 мес показала, что введение в состав каши пребиотика оказывает положительное влияние на процессы пищеварения у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Отмечен также пребиотический эффект: увеличение количества лакто- и бифидобактерий при одновременном подавлении роста условно-патогенных микроорганизмов [65].

В другом исследовании, выполненном в НЦЗД РАМН [67], оценивали переносимость и эффективность детской безмолочной каши, обогащенной синбиотиками: олигофруктозой, инулином, бифидобактериями. На фоне 3–4 нед использования каши у детей из группы риска по развитию аллергии и у детей с легкими проявлениями атопии отмечена положительная динамика со стороны кишечной микрофлоры, выражающаяся в повышении содержания защитной флоры (бифидобактерий и лактобацилл) и снижении вегетирования представителей условно-патогенной флоры, что имеет очень важное значение для данной категории детей [27, 52, 61]. Обращало на себя внимание, что при первичном обследовании

нарушения в составе кишечной микробиоты отмечали как у детей с атопическим дерматитом, так и у пациентов из группы риска по развитию аллергии, что согласуется с существующим мнением о том, что у детей, склонных к аллергии, имеются преморбидные нарушения в составе кишечного микробиоценоза еще до развития симптомов атопии [68, 69]. Этот факт делает патогенетически обоснованным применение каш, обогащенных пребиотиками с доказанной эффективностью, как у детей с атопией, так и в группе риска по развитию аллергии [27, 61].

Таким образом, состояние кишечной микробиоты является важнейшим фактором здоровья ребенка. Оказывая непосредственное влияние на систему иммунитета, участвуя во всех видах обмена, обеспечивая защиту от патогенов, кишечный микробиоценоз, в свою очередь, сам зависит от экзогенных факторов. Несмотря на то, что в целом известное постоянство микробиоты каждого индивидуума во многом определено генетически, бактерии реагируют изменением многообразия на различные факторы, при этом одним из важнейших является питание. По сути, система «питание–микробиоценоз кишечника–ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань» у ребенка проходит параллельное развитие. При этом поступление с питанием ингредиентов, способствующих вегетированию «полезной» флоры, является действенным механизмом «диетического манипулирования» биоценозом кишечника. Пример пребиотической диеты подсказывает сама природа, поскольку весьма значительную долю углеводов грудного молока составляют олигосахариды с их разнообразными биологическими эффектами, в т. ч. и с пребиотическим действием. Современные технологии, используемые при производстве детских молочных смесей и каш, позволяют вводить в их состав пребиотические компоненты, что придает этим продуктам профилактические и лечебно-профилактические свойства.

REFERENCES

- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449 (7164): 804–810.
- Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (44): 15718–15723.
- Ordovas J.M., Mooser V. Metagenomics: the role of the microbiome in cardiovascular diseases. *Curr. Opin. Lipidol*. 2006; 17 (2): 157–161.
- Belda-Ferre P., Alcaraz L.D., Cabrera-Rubio R. et al. The oral metagenome in health and disease. *ISME J*. 2011. Doi:10.1038/ismej.2011.85.
- Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011; 474 (7351): 327–336.
- Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J. Nutr*. 2007; 137 (Suppl. 1): 259–266.
- Wylie K., Truty R.M., Sharpton T.J. et al. Novel bacterial taxa in the human microbiome. *PLoS ONE*. Published 13 Jun 2012.
- Li K., Bihan M., Yooseph Sh. et al. Analyses of the microbial diversity across the human microbiome. *PLoS ONE*. Published 13 Jun 2012.
- Huycke M.M., Gaskins H.R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2004; 229: 586–597.
- Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14: 1368–1375.
- Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun. Rev.* 2009.
- Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013; 19 (5): 576–585.
- Devaraj S., Hemarajata P., Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem*. 2013; 59 (4): 617–628.
- Mai V. Dietary modification of the intestinal microbiota. *Nutr. Rev.* 2004; 62: 235–242.
- Khachatryan Z.A., Ktsoyan Z.A., Manukyan G.P. et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS ONE*. 2008; 3: 3064.
- Ursova N.I. Osnovnye Fiziologicheskie Funktsii Normal'noy Mikroflory i Formirovanie Mikrobiotsenoza u Detey [Basic Physiological Functions of Normal Microflora and Formation of Microbiocenosis in Children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Problems of Practical Pediatrics]*. 2006; 1 (1): 51–56.
- Cantarel Brandi L., Lombard V., Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS ONE*. Published 13 Jun 2012/info: doi/10.1371
- Shenderov B.A. *Funktsional'noe Pitanie i Ego Rol' v Profilaktike Metabolicheskogo Sindroma* [Functional Nutrition and its Role in the Prevention of Metabolic Syndrome]. Moscow, *DeLi Print Publ.*, 2008. 319 p.
- Feng T., Elson C.O. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011; 4: 15–21.
- Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001; 291: 881–884.

21. Sebra J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69 (Suppl.): 1046–1051.
22. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2002; 99: 15451–15455.
23. Lu L., Walker W.A. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (Suppl.): 1124–1130.
24. Shenderov B.A. *Meditinskaya Mikrobnaia Ekologiya i Funktsional'noe Pitaniye. T. 1: Mikroflora Cheloveka i Zhivotnykh i Ee Funktsii* [Medical Microbial Ecology and Functional Food. Volume 1: Microflora of Humans and Animals and its Function]. Moscow, GRANT Publ., 1998. 288 p.
25. Simhon A., Douglas J.R., Drasar B.S., Soothill J.F. Effect of feeding on infants faecal flora. *Arch. Dis. Child.* 1982; 57: 54–58.
26. Murch S.H. The immunologic basis for intestinal food allergy. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2000; 16: 552–557.
27. Makarova S.G. Rol' Kischechnogo Mikrobiotsenoza v Formirovani Oral'noy Tolerantnosti u Detey [Role of Intestinal Microbiocenosis in the Formation of Oral Tolerance in Children]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal [Russian Allergology Journal]*. 2008; 2: 32–46.
28. Murgas Torrazza R., Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J. Perinatol.* 2011; 31 (Suppl. 1): 29–34.
29. Kafarskaya L.I., Inzhevatkina S.M., Volodin N.N. et al. Terapevticheskiy Potentsial Probiotikov: Optimizatsiya Immunnogo Otveta i Vosstanovlenie Ekosistemy Kischechnika [Therapeutic Potential of Probiotics: Immune Response Optimization and Intestinal Ecosystem Restoration]. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutritology]*. 2005; 3 (1): 72–75.
30. Khromova S.S., Shkoporov A.N., Efimov B.A. et al. Mikroflora Kischechnika i Mekhanizmy Immunoregulyatsii [Intestinal Microflora and Immune Regulation Mechanisms]. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutritology]*. 2005; 3 (1): 92–96.
31. Shui W., Gilmore S.A., Sheu L., Liu J., Keasling J.D., Bertozzi C.R. Quantitative proteomic profiling of host-pathogen interactions: The macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* lipids. *J. Proteome Res.* 2009; 8 (1): 282–289.
32. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N., Fricker A.D., Stombaugh J., Knight R., Angenent L.T., Ley R.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (Suppl. 1): 4578–4585.
33. Roberfroid M.B. Concepts in functional foods: The case of inulin and oligofructose. *J. Nutr.* 2007; 137: 2709–2716.
34. Borovik T.E., Ladodo K.S. *Klinicheskaya Dietologiya Detskogo Vozrasta. Rukovodstvo dlya Vrachev* [Children's Clinical Dietetics. Manual for Physicians]. Moscow, MIA Publ., 2008. 606 p.
35. Gibson G.R., Probert H.M., Van Loo J., Rastall R.A., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2004, 17 (2): 259–275.
36. Belmer S.V. *Primenenie Prebiotikov dlya Profilaktiki i Lecheniya Narusheniy Mikroflory u Detey* [Application of Prebiotics for the Prevention and Treatment of Disorders in Children Microflora]. Moscow, VUNMTs Publ., 2005. 15 p.
37. Heinig M.J. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. Effect of breastfeeding duration and exclusivity. *Pediatr. Clin. North Am.* 2001; 48: 105–123.
38. Donovan S.M., Wang M., Li M. et al. Host-microbe interactions in the neonatal intestine: Role of human milk oligosaccharides. *Am. Soc. Nutr. Adv. Nutr.* 2012; 3: 450–455.
39. Turrioni F., Milani C., van Sinderen D., Ventura M. Genetic strategies for mucin metabolism in *Bifidobacterium bifidum* PRL2010: an example of possible human-microbe co-evolution. *Gut Microbes.* 2011; 2: 183–189.
40. Sela D.A., Chapman J., Adeuya A., Kim J.H., Chen F. et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 18964–18969.
41. Turrioni F., Peano C., Pass D.A., Foroni E., Severgnini M. et al. Diversity of *Bifidobacteria* within the infant gut microbiota. *PLoS ONE.* 2012; 7 (5): 36957. Doi:10.1371/journal.pone.0036957.
42. Freil R., Lauener R.P., Cramer R., O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions — an update to the hygiene hypothesis? *Allergy.* 2012; 67: 451–461.
43. Cummings J.H., Macfarlane G.T. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Brit. J. Nutr.* 2002; 87 (Suppl. 2): 145–151.
44. Russel F.D., Burgin-Maunders C.S. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar. Drugs.* 2012; 10 (11): 2535–2359.
45. Field C., van Aerde J., Robinson L. et al. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Brit. J. Nutr.* 2008; 99: 91–99.
46. Van Kooyk Y., Rabinovich G.A. Protein-glycan interactions in the control of innate and adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 2008; 9: 593–601.
47. Rabinovich G.A., Toscano M.A. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 338–352.
48. Erbacher A., Gieseke F., Handgretinger R., Muller I. Dendritic cells: functional aspects of glycosylation and lectins. *Hum. Immunol.* 2009; 70: 308–312.
49. Svajger U., Anderlueh M., Jeras M., Obermajer N. C-type lectin DC-SIGN: adhesion, signalling and antigen-uptake molecule that guides dendritic cells in immunity. *Cell Signal.* 2010; 22: 1397–1405.
50. de Kivit S., Kraneveld A.D., Garssen J., Willemsen L.E. Glycan recognition at the interface of the intestinal immune system: target for immune modulation via dietary components. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 668: 124–132.
51. van Kooyk Y. C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 6: 1478–1481.
52. Pishchevaya Allergiya. *Bolezni Detskogo Vozrasta ot A do Ya* [Food Allergy. Childhood Diseases from A to Z]. Edited by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik, S.G. Makarova. Moscow, Pediatr Publ., 2013. 160 p.
53. Kon' I.Ya., Kurkova V.I., Abramova T.V. Rezul'taty Mul'titsentrovogo Issledovaniya Klinicheskoy Effektivnosti Sukhoy Adaptirovannoy Molochnoy Smesi s Pishchevymi Voloknami v Pitanii Detey Pervogo Goda Zhizni [Multicenter Study Results of Clinical Efficacy of the Dry Adapted Milk Formula with Dietary Fibers in Infants' Nutrition]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Problems of Practical Pediatrics]*. 2010; 5 (2): 29–37.
54. Rao S., Srinivasjois R., Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2009; 163: 755–764.
55. Boehm G., Lidestri M., Casetta P., Jelinek J., Negretti F., Stahl B., Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 2002; 86: 178–181.
56. Boem G., Moro G., Fanaro S. et al. Soderzhanie Galaktooligosakharidov kak Prebiotikov v Smesyakh dlya Iskusstvennogo Vskarmlivaniya [Galactooligosaccharide Content as Prebiotics in Mixtures for Artificial Feeding]. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutritology]*. 2005; 3 (4): 29–37.
57. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F. et al. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoreactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 791–797.
58. Moro G. et al. A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Child.* 2006; 91: 814–819.
59. Arslanoglu S. et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotics oligosaccharides incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J. Nutr.* 2008; 138: 1091–1095.
60. Arslanoglu S. et al. ESPGHAN committee on nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52 (2): 238–250.
61. Makarova S.G., Borovik T.E. Balabolkin I.I. et al. Sovremennyy Vzglyad na Rol' Kischechnogo Biotsenoza pri Pishchevoy Allergii u Detey i Podkhody k Ego Korrektsii [Modern View on the Role

of Intestinal Biocenosis at Food Allergy in Children and Approaches to its Correction]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal [Russian Allergology Journal]*. 2012; 5: 36–45.

62. Sorvacheva T. N., Pashkevich V. V., Efimov B. A., Kon' I. Ya. Klinicheskaya Effektivnost' Primeneniya Smesi «Semper Bifidus» u Detey Pervykh Mesyatsev Zhizni s Funktsional'nymi Zaporami [Clinical Efficacy of Semper Bifidus Mixture in Infants with Functional Constipation]. *Detskiy doktor [Children's Doctor]*. 2001; 1: 27–29.

63. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics. A systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52 (2): 238–250.

64. Netrobenko O. K. Kashi v Pitanii Grudnykh Detey [Porridges in the Nutrition of Infants]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2005; 4 (4): 20–24.

65. Skvortsova V. A., Borovik T. E., Ladodo K. S. et al. Sovremennye Kashi Promyshlennogo Proizvodstva v Pitanii Detey Rannego Vozrasta [Modern Porridges of Industrial Production in the Nutrition of

Children of Early Age]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2004; 3 (1): 61–64.

66. Saavedra J. M., Tschernia A. Human studies with prebiotics: clinical implications. *Brit. J. Nutr.* 2002; 87: 241–246.

67. Borovik T. E., Ladodo K. S., Makarova S. G., Skvortsova V. A. Sovremennyy Vzglyad na Rol' Detskikh Kash v Pitanii Detey Grudnogo Vozrasta [Modern View on the Role of Children's Porridges in the Nutrition of Infants]. *Lechashchiy vrach [Doctor in Charge]*. 2006; 7: 37–42.

68. Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (1): 129–134.

69. Songjinda P., Nakayama J., Tateyama A., Tanaka S., Tsubouchi M., Kiyohara C., Shirakawa T., Sonomoto K. Differences in developing intestinal microbiota between allergic and non-allergic infants: a pilot study in Japan. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007; 71 (9): 2338–2342.