

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Новые стратегии модификации состава детских молочных смесей

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 09.09.2022, принята к печати: 16.12.2022

В статье обсуждаются проблемы моделирования защитных свойств грудного молока при создании детских молочных смесей. В первую очередь это касается условий формирования нормальной кишечной микробиоты растущего организма, поскольку количественные и качественные ее особенности являются триггером либо саногенетических, либо патологических иммунных и метаболических реакций, а также определяют функционирование оси «кишечник – головной мозг». Показаны протективная значимость разнообразия пребиотического состава молока млекопитающих и индуктивная роль олигосахаридов грудного молока. Представлена современная концепция участия синбиотиков в функционировании желудочно-кишечного тракта и других систем растущего организма, а также использования современных синбиотиков при создании детских молочных смесей, в том числе доступной отечественной смеси.

Ключевые слова: кишечная микробиота, олигосахариды, пробиотики, пребиотики, синбиотики, молочная смесь

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Новые стратегии модификации состава детских молочных смесей. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6):447–453. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2468>

ВВЕДЕНИЕ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОДИФИКАЦИИ СОСТАВА ПРОДУКТОВ ДЛЯ СМЕШАННОГО И ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Несмотря на усилия по продвижению и поддержке грудного вскармливания как «золотого стандарта» питания младенцев и глобального саногенетического фактора, распространенность исключительно грудного

вскармливания детей даже первых месяцев жизни остается невысокой как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. Оценки распространенности грудного вскармливания противоречивы по причине отсутствия единых подходов регистрации данных (стандартизированной методологии), а также в связи с различиями континентов родителей, включаемых в опросы [1]. В странах со слаборазвитой экономикой и традиционным укладом

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

New Strategies for Enhancement of Infant Milk Formulas Composition

This article covers the issues of remodeling breast milk's protective properties during creating infant milk formulas. First of all, this concerns the conditions for normal intestinal microbiota development in growing organism. Its quantitative and qualitative features are the trigger of either sanogenetic, or pathological immune and metabolic reactions, and also determine gut-brain axis functioning. The protective significance of prebiotic composition diversity of mammalian milk and the inductive role of breast milk oligosaccharides are shown. The modern concept of synbiotics role in gastrointestinal tract and other systems functioning, as well as the use of modern synbiotics in the creation of infant formulas (available Russian formula included) are presented.

Keywords: intestinal microbiota, oligosaccharides, probiotics, prebiotics, synbiotics, milk formula

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V. New Strategies for Enhancement of Infant Milk Formulas Composition. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):447–453. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2468>

жизни популяционная частота грудного вскармливания, как правило, выше аналогичного показателя искусственного вскармливания; в странах с развитой экономикой и высоким уровнем доходов населения отмечена противоположная тенденция [1]. В 2021 г. были опубликованы данные систематического обзора, объединившие результаты опросов родителей в 82 экономически развитых странах. Было установлено, что, хотя инициация грудного вскармливания в первые месяцы жизни имела место в среднем у 91% младенцев, к 6-месячному возрасту медиана доли младенцев на исключительно грудном вскармливании составила 18%, на смешанном вскармливании, включавшем грудное молоко, — 45%; к 12 мес жизни доля детей, получавших грудное молоко, сократилась до 29% [1]. В этой связи одной из основных для педиатров и детских диетологов остается проблема минимизации негативных последствий применения в питании младенцев искусственных смесей, а также выбора подходящего продукта с учетом степени его модификации (приближения к свойствам женского молока) [3].

Современные технологии позволяют обогащать детские молочные смеси субстанциями, сходными с соответствующими факторами женского молока, но в разных смесях эти субстанции представлены по-разному — поэтому педиатры должны быть информированы о составе продуктов при назначении питания ребенку. В числе защитных компонентов грудного молока, обеспечивающих становление нормального микробиома грудного ребенка, можно выделить собственно микробиоту грудного молока, а также субстанции, поддерживающие ее функционирование — олигосахариды грудного молока и другие биологически активные вещества [4, 5]. Поэтому в настоящей статье будут представлены обоснования для использования при вынужденном смешанном и/или искусственном вскармливании продукта, обеспечивающего гармоничное формирование кишечной микробиоты младенца как фактора, определяющего здоровье человека в течение жизни.

САНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МИКРОБИОМА РАСТУЩЕГО ОРГАНИЗМА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Роль кишечной микробиоты в адаптации организма к окружающей среде, обеспечении защитных реакций и пластических процессов обсуждается в ряде работ, опубликованных в последние годы [5, 6]. Особого внимания заслуживают свидетельства влияния состава кишечного микробиома на становление высшей нервной деятельности, с учетом чего была сформулирована концепция оси «кишечная микробиота — головной мозг» [7, 8]. Не менее важны взаимосвязи формирующейся в раннем возрасте микробиоты со становлением эндокринной и иммунной систем на протяжении всего периода онтогенеза. Так, выявлены своего рода «бактериальные предикторы» развития избыточной массы и ожирения у детей — снижение количества микроорганизмов типа *Bacteroidetes* и рода бифидобактерий [9]. В связи с этим изучается становление микробиоты у младенцев в зависимости от характера вскармливания; доказана, в частности, приоритетность преимущественно и/или исключительно грудного вскармливания в обеспечении полноценного формирования здоровой кишечной микробиоты [10–12].

Для выбора штаммов «полезных» микробов для безопасного обогащения детских молочных смесей необходимо изучить свойства отдельных родов микроорганизмов. Так, для оценки влияния микробиоты на поведенческие характеристики животных использовали подсадку новорожденным мышам-гнотобионтам модифицированной микробиоты человеческих младенцев — микроорганизмов рода *Bifidobacterium*, в том числе *B. dentium*, *B. longum*, *B. breve* и *B. bifidum* [13]. Развитие этих мышей сравнивали с таковым у стерильных животных и мышей, колонизированных типичными для них микроорганизмами. Было установлено, что мыши, выросшие в стерильных условиях, часто имели нарушения моторики, тревожное поведение, аномалии запоминания (тестирование с помощью лабиринта). В группах колонизированных микроорганизмами мышей показатели двигательного развития были более высокими, а уровень тревожности — более низким, чем у гнотобионтов; причем функция запоминания при подсадке «человеческих» штаммов бифидобактерий улучшалась не только у самцов (как при подсадке «мышинной» флоры), но и у самок. Помимо этого, самки в этой группе были более «общительны» со своими партнерами. Авторы полагают, что половые различия подопытных мышей могли сопровождаться разной экспрессией нейротрансмиттеров и, соответственно, разной чувствительностью к нейропептидам, вырабатываемым микробиотой. Соматические расстройства, а также разнообразные нарушения двигательных навыков и поведения у мышей, выращиваемых в стерильных условиях [14], равно как и связь колонизации различными штаммами бифидобактерий с поведенческими реакциями животного-хозяина [15], были описаны ранее.

Для оценки возможности использования конкретных микроорганизмов при создании детской смеси и влияния этих микроорганизмов на иммунные и метаболические процессы было выполнено экспериментальное исследование, в котором детенышей макак-резусов кормили детской смесью, содержащей штамм *B. animalis* subsp. *lactis* HN019, и сравнивали характеристики их микробиома, метаболома и иммунного статуса с таковыми у макак, получавших стандартную смесь без указанных микроорганизмов [16]. В результате было установлено, что включение *B. lactis* в состав молочной смеси связано со снижением микробного разнообразия в составе кишечной микробиоты макак-резусов, уменьшением доли руминококков в ней; при этом в фекалиях различные виды бифидобактерий были представлены в достаточном количестве. Кроме того, выявлено увеличение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в сыворотке и моче, а также увеличение концентрации некоторых аминокислот в сыворотке. Важно, что у макак, получавших смесь с бифидобактериями, произошло снижение концентрации циркулирующего CCL22 (хемокин, секретируемый дендритными клетками и макрофагами, стимулирует миграцию лейкоцитов из крови в ткани и таким образом принимает участие в развитии аллергических реакций) [17]. Авторы указывают, что при выборе именно *B. lactis* в качестве пробиотика учитывались его свойства — большая толерантность к кислороду и способность выживать при низком pH [18], нетоксичность и хорошая переносимость [19]. Изменения аминокислотного спектра сыворотки на фоне введения бифидобактерий в питательную смесь авторы считают биологически

целесообразным (среди этих аминокислот — триптофан и другие аминокислоты, необходимые для синтеза биологически активных веществ) [20]. Другие изменения метаболизма — сдвиги в содержании ксантинов, холина, бетаина и т.п. — выявляются у животных при введении в их рацион различных штаммов лактобацилл и бифидобактерий. Биологическая роль сдвигов в содержании указанных метаболитов остается неясной [21].

Наиболее активная колонизация кишечника ребенка бифидобактериями происходит у младенцев при грудном вскармливании [22]. Различные представители рода бифидобактерий по-разному утилизируют питательные субстраты грудного молока или молочной смеси, и их функциональная активность во многом определяется набором этих субстратов [23]. Некоторые исследования показывают, что в составе микробиоты младенцев при исключительно грудном вскармливании в первые месяцы жизни бифидобактерии составляют лишь небольшую часть [24]. Большинство же, напротив, отмечают доминирующую роль этих микроорганизмов на раннем этапе онтогенеза [25–27], причем они обеспечивают, помимо перечисленных выше, важные функции продукции ароматических кислот, модулирующих кишечные иммунные реакции через взаимодействие с арилуглеводородными рецепторами — этот механизм участвует в формировании так называемой иммунной памяти [28, 29]. Некоторые штаммы бифидобактерий содержат гены, кодирующие синтез важных ферментов, в том числе галактозидаз, фукозидаз и др., участвующих в расщеплении пищевых ингредиентов [30] и индуцирующих таким образом пластические процессы.

РОЛЬ ОЛИГОСАХАРИДОВ В СТАНОВЛЕНИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Макро- и микронутриенты грудного молока участвуют в становлении и функционировании кишечной микробиоты, при этом большинство биологически активных субстанций грудного молока, в том числе иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, антимикробные пептиды, факторы роста и микроРНК, не только принимают участие в иммунных реакциях, но и поддерживают благоприятный спектр микроорганизмов-симбионтов [10, 31, 32]. Роль основного углевода грудного молока — лактозы — в становлении микробиоты у ребенка незначительна, так как этот углевод почти полностью расщепляется в тонком кишечнике [33].

Наиболее значимыми для формирования нормального микробиома являются олигосахариды [10, 34, 35]. В зрелом грудном молоке их содержание составляет 12–15 г/л, в молозиве — более 20 г/л; в молоке животных содержание олигосахаридов в десятки раз меньше [36, 37]. Уникальной особенностью грудного молока является разнообразие олигосахаридов, обусловленное различными сочетаниями в их составе глюкозаминов, моносахаров, кислот; в настоящее время известно более 200 олигосахаридов [37]. Количественный и качественный состав олигосахаридов в грудном молоке зависит не только от стадии лактации, но и от других факторов. Так, содержание фукозилированных олигосахаридов в грудном молоке зависит от генетических факторов, определяющих так называемый «секреторный статус» матери, причем выделяют четыре условных типа грудного молока по характеру содержания олигосахаридов [36, 38, 39].

Расщепление олигосахаридов происходит в толстом кишечнике при участии комменсалов, способных их усваивать [36, 40]. При этом разные микроорганизмы утилизируют разные олигосахариды. Так, основной олигосахарид грудного молока — 2'-фукозиллактозу — утилизируют микробы рода *Bifidobacterium* spp., продуцирующие фермент α 1,2-L-фукозидазу [25, 30].

Олигосахариды грудного молока, кроме того, осуществляют защитную функцию, связывая вирусные и бактериальные патогены и предотвращая таким образом их адгезию к поверхности эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта [41]. Такие эффекты описаны для 2'-фукозиллактозы грудного молока и в экспериментальных, и в клинических исследованиях [42]. Считается, что некоторые олигосахариды способны воспроизводить иммуногенные свойства грудного молока [43]. В частности, показано, что применение смесей с добавлением 2'-фукозиллактозы и лакто-N-неотетраозы у детей в возрасте 3 мес приводило к нормализации состава микробиоты (количество бифидобактерий и условно-патогенных микробов) и метаболического профиля фекалий (содержание пропионата, бутирата, лактата) [44]. В недавнем прошлом при производстве детских молочных смесей использовались исключительно добавки галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов (инулина), которые обладают некоторым бифидогенным эффектом, хотя менее выраженным, чем олигосахариды грудного молока. Это более простые органические вещества (линейные полимеры фруктозы и слаборазветвленные полимеры галактозы), но они тоже способны модулировать иммунную систему [41, 45].

Имитация олигосахаридного компонента грудного молока необходима при создании смесей, предназначенных для вскармливания детей с различной патологией, прежде всего — с аллергическими заболеваниями. Так, было проведено исследование переносимости и безопасности молочной смеси с пониженным содержанием белка и включением 2'-фукозиллактозы и лакто-N-неотетраозы у детей с аллергией к белкам коровьего молока [46]. Показано, что тестируемая смесь переносилась хорошо. При этом по сравнению с контрольной группой (дети, получавшие смесь без олигосахаридов грудного молока) у детей, получавших тестируемую смесь, отмечено снижение частоты острых респираторных инфекций и отитов на 30–40%.

В настоящее время 2'-фукозиллактоза и лакто-N-неотетраоза синтезируются с помощью бактерий и, как результат, полностью идентичны олигосахаридам грудного молока, характеризуются высокой чистотой и не содержат генетически модифицированных компонентов; этим субстратам присвоен статус безопасных продуктов GRAS (generally recognized as safe) [47, 48]. Ожидаемый эффект от включения олигосахаридов грудного молока в молочные смеси — влияние не только на ближайшее, но и на отдаленное развитие младенцев — еще предстоит оценить в клинических исследованиях. Моделирование диады «олигосахариды + микробиота» может быть важным условием профилактики иммунных нарушений и инфекционной патологии у детей, вынужденно находящейся на искусственном вскармливании, а также обеспечения полноценного функционирования оси «кишечник — головной мозг», т.е. профилактики поведенческих нарушений у младенцев [15]. В связи с саногенетической

значимостью обоих компонентов диады «олигосахариды + микробиота» определены понятия «пробиотики» (живые микроорганизмы, составляющие полезный пул микробиоты), «пребиотики» (субстраты или пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность представителей защитных микроорганизмов кишечника — микробиоты, т.е. среда, благоприятная для роста и развития пробиотиков) [49, 50], а также «постбиотики» — продукты жизнедеятельности «полезных» микробов (кислоты, ферменты, витамины, антиоксиданты и среднецепочечные жирные кислоты, пептиды, компоненты бактериальных клеток), необходимые для функционирования пищеварительного тракта и других систем организма-хозяина. Единую систему — диаду «про- и пребиотик» в последние десятилетия многие исследователи обозначают термином «синбиотики» [51].

СИНБИОТИКИ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ

В рамках стратегии профилактической и/или лечебной модуляции состава микробиоты более 20 лет назад была сформулирована концепция синбиотиков, под которыми понималась смесь пробиотиков и пребиотиков, полезных для макроорганизма [52]. Однако, поскольку это не просто смесь компонентов, а важнейший для жизнедеятельности человека континуум, возникла необходимость обновления концепции, в связи с чем в 2019 г. была создана рабочая группа — Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics; ISAPP), в состав которой вошли врачи-диетологи, физиологи, микробиологи [51]. В результате определение синбиотика было обновлено и сформулировано следующим образом: «...смесь, состоящая из живых микроорганизмов и субстрата(-ов), избирательно используемых микроорганизмами-хозяевами, которые полезны для здоровья макроорганизма»; упомянутые «микроорганизмы-хозяева» включают как аутохтонные бактерии, уже заселившие макроорганизм, так и аллохтонные (т.е. вводимые извне) пробиотики, вместе они составляют микробиоту макроорганизма [51]. Эта же группа подробно рассмотрела проблемы достаточной дозировки субстратов, входящих в синбиотики; внесла понятие дополненных синбиотиков (когда применяется более одного синергически действующего пребиотика, избирательно используемого конкретным микробом). Микробный компонент синбиотика, предназначенного для внедрения в практику диетологии, должен иметь достаточную стабильность генома и жизнеспособность (в настоящее время уровень «активности» в коммерческих пробиотиках широко варьирует [53, 54]); должна быть подтверждена полная безопасность бактериального штамма. Определены два подтипа синбиотиков — комплементарные и синергетические. Комплементарный синбиотик включает про- и пребиотик — последний предназначен для воздействия на резидентную микробиоту; синергетический синбиотик содержит пребиотик, предназначенный для селективного использования совместно вводимым микроорганизмом/микроорганизмами [51].

Авторы вышеупомянутого консенсуса приводят в качестве примеров результаты нескольких исследований эффективности определенных сочетаний микроорганизмов и субстратов-пребиотиков. Так, например, было

отмечено, что сочетание *B. animalis* subsp. *lactis* Bi07 с ксилоолигосахаридом у здоровых взрослых привело к некоторым благоприятным изменениям иммунного статуса, но уровень бифидобактерий в микробиоте при этом не увеличился, поэтому представленный синбиотик не отнесен к синергетическим [55, 56]. В других примерах большинство анализируемых авторами консенсуса работ по использованию синбиотиков (в том числе, например, у пациентов с ожирением [57]) не указывают на синергетический эффект применяемой терапии. Таким образом, актуальными остаются поиск и/или разработка эффективных синергетических синбиотиков.

В настоящее время уже разработана и достаточно широко используется детская молочная смесь нового типа, включающая в свой состав «биотики», т.е. синбиотики, содержащие олигосахариды грудного молока (в первую очередь 2'-фукозиллактозу и лакто-N-неотетраозу, а также 3'-галактосиллактозу) и пробиотический штамм бифидобактерий (*B. breve*). Этот продукт нуждается в дальнейшем изучении его эффективности [49]. Аналогичный продукт зарубежного производства с включением фукозилированных и нефукозилированных олигосахаридов в достаточной концентрации (так как влияние олигосахаридов дозозависимо), но без пробиотика использовался в питании детей в России [58]. При этом у детей отмечено восстановление состава фекальной микробиоты, выразившееся в увеличении относительного содержания бифидобактерий и уменьшении количества колиформных бактерий и пептострептококков, что приблизило характеристики микробиоты к таковым у детей на грудном вскармливании.

При исследовании смесей, содержащих комбинацию пре- и пробиотика, важна оценка их переносимости и безопасности. В 2017 г. опубликованы результаты открытого проспективного наблюдательного исследования нутритивных свойств смеси, содержащей пребиотика (фруктоолигосахариды, лактоза), пробиотик *B. lactis* и протеины в соотношении сывороточные белки / казеин 60 : 40 [59]. Безопасность и переносимость смеси изучалась у 280 младенцев, получавших смесь с первого месяца жизни в течение 3 мес. Исходно дети были практически здоровы, у части из них в начале исследования регистрировались функциональные нарушения пищеварения. В тестируемую смесь в качестве пробиотического микроорганизма была введена *B. lactis* (10^7 КОЕ/г порошка). Выбор этого пробиотика был обусловлен его ранее установленной безопасностью [60]. Помимо этого, систематический обзор Комитета по питанию ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) подтвердил, что добавление *B. lactis* в детские смеси почти вдвое снижает риск развития острого гастроэнтерита у детей [61]. Установлено, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, при введении *B. lactis* в состав питания происходит формирование полноценного антитравматического и антиполиовирусного иммунитета после соответствующей вакцинации [62]. В результате была подтверждена удовлетворительная переносимость упомянутой выше смеси; показатели физического развития младенцев (z-оценки антропометрических параметров) на протяжении и в итоге исследования соответствовали диаграммам Всемирной организации здравоохранения для здоровых детей аналогичного возраста [60]. Ни в одном случае не возникло необходимости отмены тестируемого продукта. Более того, к концу периода оценки (3 мес

использования смеси) было отмечено достоверное снижение частоты функциональных нарушений пищеварения: болезненные колики (плач) в начале исследования имелись у 15,6%, в конце — у 0,2% детей; частые срыгивания — соответственно у 10,4 и 0,7% детей, задержки стула при его жидком характере — соответственно у 24,3 и 2,1%. Приведенные показатели демонстрируют значительно более низкую частоту функциональных расстройств пищеварения в сравнении с данными по частоте этих нарушений в детской популяции [63]. Таким образом, тестируемая синбиотическая смесь обладала мягким диетотерапевтическим эффектом за счет моделирования свойств грудного молока.

Среди представленных на российском рынке детских молочных смесей, содержащих комбинации про- и пребиотиков, существуют и смеси отечественного производства, например, стартовая и последующая формулы для детей первого и второго полугодия жизни Агуша 1 и 2. Это удобная в использовании адаптированная сухая молочная смесь, содержащая оптимальное количество макро- и микронутриентов, в том числе Lacto baby complex, в состав которой входит пробиотический микроорганизм в достаточном титре — *B. lactis* не менее 10^6 КОЕ/г, а также эссенциальный пребиотик грудного молока — 2'-фукозил-лактоза. Помимо этого, смесь содержит также галакто- и фруктоолигосахариды, как известно, обладающие пребиотическим эффектом. Смесь предназначена для смешанного и/или искусственного вскармливания здоровых младенцев. Состав смеси предполагает профилактическую эффективность в плане формирования здоровой кишечной микробиоты, но для оценки возможного синбиотического эффекта продукта необходимы клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В состав инновационных продуктов детского питания — молочных смесей — все более активно включа-

ют ингредиенты, идентичные биологически активным субстанциям грудного молока. В этом ряду — сочетание про- и пребиотиков (синбиотики), во многом обеспечивающее протективные свойства питательного субстрата. Как показали исследования последних лет, синбиотики — это не простое сочетание пре- и пробиотических компонентов, а активный субстрат синергетического действия, необходимый для становления нормальной кишечной микробиоты младенца и, как следствие, оптимального функционирования систем растущего организма. Поэтому создание смесей, включающих синбиотики, — одно из перспективных направлений в производстве продуктов детского питания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «ВБД».

FINANCING SOURCE

The article was funded by Wimm Bill Dann.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Vaz JS, Maia MFS, Neves PAR, et al. Monitoring breastfeeding indicators in high-income countries: Levels, trends and challenges. *Matern Child Nutr.* 2021;17(3):e13137. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.13137>
- Neves PAR, Vaz JS, Maia FS, et al. Rates and time trends in the consumption of breastmilk, formula, and animal milk by children younger than 2 years from 2000 to 2019: analysis of 113 countries. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):619–630. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00163-2)
- Almeida CC, Mendonca Pereira BF, Leandro KC, et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci.* 2021; 2021:8850080. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>
- Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П. и др. Таргетное формирование микробиоты младенцев на искусственном вскармливании: современные возможности // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 484–491. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2354> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, et al. Targeted Development of Infant Microbiota on Formula Feeding: Modern Options. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(6):484–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2354>]
- Manor O, Dai CL, Kornilov SA, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun.* 2020;11(1):5206. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18871-1>
- Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol.* 2018;26(7):563–574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
- Kelsey CM, Prescott S, McCulloch JA, et al. Gut microbiota composition is associated with newborn functional brain connectivity and behavioral temperament. *Brain Behav Immun.* 2021;91: 472–486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.003>
- Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, et al. Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry.* 2018;83(2):148–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.021>
- Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, et al. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes.* 2018;14(8):501–509. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2018.0040>
- Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients.* 2020;12(4):1039. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041039>
- Hermansson H, Kumar H, Collado MC, et al. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr.* 2019;6:4. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>
- Chen PW, Lin YL, Huang MS. Profiles of commensal and opportunistic bacteria in human milk from healthy donors in Taiwan. *J Food Drug Anal.* 2018;26(4):1235–1244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.03.004>

13. Luk B, Veeraragavan S, Engevik M, et al. Postnatal colonization with human "infant-type" *Bifidobacterium* species alters behavior of adult gnotobiotic mice. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0196510. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196510>
14. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, et al. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(8):pyw020. doi: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020>
15. 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: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>
16. He X, Slupsky CM, Dekker JW, et al. Integrated Role of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Supplementation in Gut Microbiota, Immunity, and Metabolism of Infant Rhesus Monkeys. *mSystems*. 2016;1(6):e00128-16. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00128-16>
17. Abenius MS, Ernerudh J, Berg G, et al. High cord blood levels of the T-helper 2-associated chemokines CCL17 and CCL22 precede allergy development during the first 6 years of life. *Pediatr Res*. 2011;70(5):495–500. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31822f2411>
18. Sanders ME. Summary of probiotic activities of *Bifidobacterium lactis* HN019. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(9):776–783. doi: <http://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225576.73385.f0>
19. Zhou JS, Shu Q, Rutherford KJ, et al. Acute oral toxicity and bacterial translocation studies on potentially probiotic strains of lactic acid bacteria. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(2-3):153–161. doi: [http://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00154-4](http://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00154-4)
20. Neis EPJG, Dejong CHC, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*. 2015;7(4):2930–2946. doi: <http://doi.org/10.3390/nu7042930>
21. Martin FP, Sprenger N, Yap IK, et al. Panorganismal gut microbiome-host metabolic crosstalk. *J Proteome Res*. 2009;8(4):2090–2105. doi: <http://doi.org/10.1021/pr801068x>
22. Collado MC, Cernada M, B  uerl C, et al. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012;3(4):352–365. doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.21215>
23. Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4(0 4):12–15. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03863.x>
24. Carrothers JM, York MA, Brooker SL, et al. Fecal Microbial Community Structure Is Stable over Time and Related to Variation in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Lactating Women. *J Nutr*. 2015;145(10):2379–2388. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.115.211110>
25. Cheema AS, Trevenen ML, Turlach BA, et al. Exclusively Breastfed Infant Microbiota Develops over Time and Is Associated with Human Milk Oligosaccharide Intakes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2804. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052804>
26. Asnicar F, Manara S, Zolfo M, et al. Studying vertical microbiome transmission from mothers to infants by strain-level metagenomic profiling. *mSystems*. 2017;2(1):e00164-16. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00164-16>
27. Duranti S, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Maternal inheritance of bifidobacterial communities and bifidophages in infants through vertical transmission. *Microbiome*. 2017;5(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0282-6>
28. Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, et al. *Bifidobacterium* species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol*. 2021;6(11):1367–1382. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00970-4>
29. Ehrlich AM, Pacheco AR, Henrick BM, et al. Indole-3-lactic acid associated with *Bifidobacterium*-dominated microbiota significantly decreases inflammation in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):357. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02023-y>
30. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem*. 2010;58(9):5334–5340. doi: <https://doi.org/10.1021/jf9044205>
31. Zambruni M, Villalobos A, Somasunderam A, et al. Maternal and pregnancy-related factors affecting human milk cytokines among Peruvian mothers bearing low-birth-weight neonates. *J Reprod Immunol*. 2017;120:20–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.04.001>
32. Vass RA, Kemeny A, Dergez T, et al. Distribution of bioactive factors in human milk samples. *Int Breastfeed J*. 2019;14:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13006-019-0203-3>
33. Hennet T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci*. 2016;41(6):508–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.02.008>
34. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018;9:361. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00361>
35. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2017;8(2):143–171. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1278104>
36. Thurl S, Munzert M, Boehm G, et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev*. 2017;75(11):920–933. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux044>
37. Quinn EM, Joshi L, Hickey RM. Symposium review: Dairy-derived oligosaccharides-Their influence on host-microbe interactions in the gastrointestinal tract of infants. *J Dairy Sci*. 2020;103(4):3816–3827. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17645>
38. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, et al. Oligosaccharides in 4 different milk groups, *Bifidobacteria*, and *Ruminococcus obeum*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182073103>
39. Goehring KC, Kennedy AD, Prieto PA, et al. Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants. *PLoS One*. 2014;9:e101692. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101692>
40. Soyulmaz B, Mik   MH, R  hrig CH, et al. The Mean of Milk: A Review of Human Milk Oligosaccharide Concentrations throughout Lactation. *Nutrients*. 2021;13(8):2737. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082737>
41. Wici  nski M, Sawicka E, G  balski J, et al. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):266. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010266>
42. Lin AE, Autran CA, Szyszka A, et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B. *Streptococcus*. *J Biol Chem*. 2017;292(27):11243–11249. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.789974>
43. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(Suppl 2):42–51. doi: <https://doi.org/10.1159/000452818>
44. Steenhout P, Sperisen P, Martin FP, et al. Term infant formula supplemented with human milk oligosaccharides (2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(Suppl 1):S55.
45. Chichlowski M, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. The Influence of Milk Oligosaccharides on Microbiota of Infants: Opportunities for Formulas. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2001;2:331–351. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022510-133743>
46. Vandenplas Y,   olnowska M, Berni Canani R, et al. Effects of an Extensively Hydrolyzed Formula Supplemented with Two Human Milk Oligosaccharides on Growth, Tolerability, Safety and Infection Risk in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Multi-Center Trial. *Nutrients*. 2022;14(3):530. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14030530>
47. GRAS Exemption Claim for 2'-O-Fucosyllactose (2'-FL). GRAS Notice (GRN) No. 650. In: *U.S. Food & Drug Administration*. Available online: <https://www.fda.gov/media/99125/download>. Accessed on December 06, 2022.
48. GRAS Exemption Claim for Lacto-N-neotetraose(LNnT). GRAS Notice (GRN) No. 659. In: *U.S. Food & Drug Administration*. Available online: <https://www.fda.gov/media/100020/download>. Accessed on December 06, 2022.
49. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071952>
50. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement

on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

51. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687–701. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>

52. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401–1412. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>

53. Srivastava A, Mishra S. Enrichment and evaluation of galactooligosaccharides produced by whole cell treatment of sugar reaction mixture. *Mol Biol Rep*. 2019;46(1):1181–1188. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04585-1>

54. Porras-Dominguez JR, Rodríguez-Alegría ME, Miranda A, et al. Fructooligosaccharides purification: complexing simple sugars with phenylboronic acid. *Food Chem*. 2019;285:204–212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.130>

55. Childs CE, Røytiö H, Alhoniemi E, et al. Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study. *Br J Nutr*. 2014;111:1945–1956. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513004261>

56. Favretto DC, Pontin B, Moreira TR. Effect of the consumption of a cheese enriched with probiotic organisms (*Bifidobacterium lactis* Bi-07) in improving symptoms of constipation. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):196–201. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032013000200035>

57. Krumbeck JA, Rasmussen HE, Hutkins RW, et al. Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism

when used together as synbiotics. *Microbiome*. 2018;6(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0494-4>

58. Украинцев С.Е., Парамонова Н.С., Малёванная И.А. Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 394–398. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i5.1956> [Ukrainsev SE, Paramonova NS, Malyovannaya IA. Breast Milk: Possible Mechanisms to Shape the Behaviour and Cognitive Functions of a Child. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2018;7(5):394–398. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i5.1956>]

59. Vandenplas Y, Analitis A, Tziouvara C, et al. Safety of a New Synbiotic Starter Formula. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(3):167–177. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.3.167>

60. Bocquet A, Lachambre E, Kempf C, Beck L. Effect of infant and follow-on formulas containing B lactis and galacto- and fructooligosaccharides on infection in healthy term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(2):180–187. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318297f35e>

61. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80>

62. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1 Suppl):106S–117S. doi: <https://doi.org/10.1177/0148607111430817>

63. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000949>

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.

