

И. Ванденплас<sup>1</sup>, И.Н. Захарова<sup>2</sup>, Ю.А. Дмитриева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Педиатрическая гастроэнтерология, UZ Brussel, Свободный университет Брюсселя, Бельгия

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

# Пребиотики в детских молочных смесях

### Контактная информация:

Ванденплас Иван (Vandenplas Yvan), профессор, UZ Brussel, Свободный университет Брюсселя

Адрес: Ларбеклан 101, 1090, Брюссель, Бельгия, тел.: + 32-2-47-57-80, e-mail: yvanvandenplas@uzbrussel.be

Статья поступила: 12.12.2014 г., принята к печати: 06.02.2015 г.

Микробиота желудочно-кишечного тракта отличается у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и у детей, получающих стандартные молочные смеси. В то время как материнское молоко богато пребиотическими олигосахаридами, а также может содержать некоторые пробиотики, стандартная детская смесь не содержит ни того, ни другого. В рецептуре детских смесей используют различные пребиотические компоненты: галакто- и фруктоолигосахариды, полидекстрозу и их сочетания. Имеются свидетельства того, что добавление пребиотиков в детское питание позволяет приблизить микробиоту желудочно-кишечного тракта младенцев, получающих молочные смеси, к микробиоте детей, находящихся на грудном вскармливании. Пребиотики изменяют метаболическую активность микрофлоры кишечника (снижают pH стула, увеличивают содержание короткоцепочечных жирных кислот), оказывают бифидогенное воздействие и обеспечивают консистенцию стула и частоту дефекации, приближенную к этим параметрам у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Существуют немногочисленные свидетельства того, что такие изменения микробиоты желудочно-кишечного тракта могут оказывать определенное влияние на становление иммунной системы ребенка. Нежелательные явления при применении пребиотиков регистрируют чрезвычайно редко.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, младенцы, галактоолигосахариды, молочная смесь, пребиотики.

(Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 31–37)

### ВВЕДЕНИЕ

Пребиотические олигосахариды — один из самых важных компонентов материнского молока, в то время как в коровьем молоке они практически отсутствуют [1]. Олигосахариды грудного молока представляют собой сложную смесь гликановых соединений. Пребиотики являются неперевариваемыми ингредиентами пищевых продуктов, которые, попадая в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), способны стимулировать рост и/или активность кишечной микрофлоры, оказывая благоприятные эффекты на состояние здоровья человека. Хорошо известно, что микробиоценоз ЖКТ у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и детей, получающих стандартные детские смеси, развивается по-разному [2]. В составе материнского и коровьего молока имеется множество факторов, которые способствуют подобным различиям: например, содержание

углеводов, белков, железа и фосфора. Микробиота ЖКТ может считаться самостоятельным органом, обеспечивающим трофические функции, регулируя ангиогенеза в кишечнике, защиту от патогенных микроорганизмов и становление иммунного ответа [1, 3].

Концепция диетической модуляции микрофлоры толстой кишки человека при помощи пребиотиков была разработана около 20 лет назад [4]. В составе детских смесей используют главным образом галакто- (ГОС) и фруктоолигосахариды (ФОС) и/или полидекстрозу. ГОС, наиболее приближенные по структуре к олигосахаридам грудного молока, продемонстрировали способность поддерживать функциональное состояние ЖКТ и обеспечивать становление иммунной системы [5]. Такие же свойства были обнаружены и у фруктанов инулинового типа [1]. Пребиотический эффект определяется как «селективная стимуляция роста и/или активности

I. Vandenplas<sup>1</sup>, I.N. Zakharova<sup>2</sup>, Yu.A. Dmitrieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Paediatric Gastroenterology, UZ Brussels, Free University of Brussels, Belgium

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Prebiotics in Infant Formulas

Microbiota of the gastrointestinal tract is different in breastfed infants and in children receiving standard infant formulas. While breast milk is rich in prebiotic oligosaccharides and can also contain some probiotics, standard infant formulas contain neither one thing nor the other. The formulation of an infant formula includes various prebiotic ingredients: galacto- and fructooligosaccharides, polydextrose and their combinations. There is evidence that the addition of prebiotics to baby food makes the microbiota of the gastrointestinal tract of infants receiving infant formulas more similar to the microbiota of breastfed children. Prebiotics alter the metabolic activity of the intestinal microflora (lower stool pH and increase the amount of short-chain fatty acids), have a bifidogenic effect and provide a stool consistency and bowel movement frequency that are similar to these parameters in breastfed infants. There is limited evidence that such changes in microbiota of the gastrointestinal tract may have some influence on the development of an infant's immune system. Adverse events are extremely rare in the application of prebiotics.

**Key words:** breast feeding, infants, galacto-oligosaccharides, milk formula, prebiotics.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (1): 31–37)

одного или ограниченного количества представителей микробиоценоза кишечника, которые оказывают благоприятный эффект на состояние здоровья хозяина» [6].

### **ПРЕБИОТИКИ И БИФИДОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ, МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И КОНСИСТЕНЦИЯ СТУЛА**

Известно, что пребиотики оказывают бифидогенное воздействие на микробиоту ЖКТ хозяина. Аналогичный эффект характерен для некоторых белков (сывороточные белки,  $\alpha$ -лактальбумин), лактозы, жировых соединений ( $\beta$ -пальмитат), а также обусловлен низким содержанием железа и фосфора в грудном молоке [7].

### **ПРЕБИОТИКИ И БАКТЕРИАЛЬНЫЙ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Воздействие пребиотиков на кишечную микробиоту было подтверждено в нескольких клинических исследованиях. В частности, показано, что молочные смеси, содержащие сочетание ГОС, ФОС и полидекстрозы, с большей вероятностью будут оказывать воздействие на микроорганизмы кишечника, если их применение было начато в первые месяцы жизни [8]. Короткоцепочечные пребиотики ферментируются главным образом в слепой и восходящих отделах ободочной кишки, в то время как длинноцепочечные олигосахариды — на всем протяжении толстой кишки.

В другом исследовании 68 бактериальных штаммов, представляющих собой 29 лактобактерий, выделенных у человека, и 39 бифидобактерий (как человеческого, так животного происхождения) были протестированы на предмет их способности метаболизировать 10 различных углеводов [9]. Синтетические среднецепочечные ГОС, содержащие большое количество лактозы и галактозы, продемонстрировали аналогичную способность к утилизации микроорганизмами *Bifidobacterium longum*, как и олигосахариды грудного молока [10]. Было показано, что именно ГОС и лактулоза поддерживают наиболее благоприятные характеристики роста, в то время как относительно слабый рост лакто- и бифидобактерий отмечался при добавлении инулина, мальтодекстрина и полидекстрозы [9]. Эти результаты, а также другие недавние исследования подтверждают целесообразность использования смесей, обогащенных ГОС, для достижения бифидогенного эффекта.

При сравнении молочных смесей, содержащих 50% олигофруктозы/50% ФОС (0,4 или 0,8 г/дл) или ГОС/ФОС 90:10 (0,8 г/дл), и стандартной смеси, было обнаружено, что бактериальный состав микрофлоры кишечника у младенцев, получавших первые два продукта, был приближен к таковому у детей, находившихся на грудном вскармливании [11].

Ряд исследователей также продемонстрировали, что смесь с добавлением ФОС способна оказывать положительное воздействие на развитие микробиоты кишечника у недоношенных младенцев [12]. Здоровые недоношенные младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании, были рандомизированы в течение первых 14 сут после рождения для вскармливания либо стандартной детской смесью для недоношенных, либо аналогичной смесью с добавлением ФОС (0,4 г/100 мл). Было показано, что количество бифидобактерий в фекалиях и доля «колонизированных» младенцев были достовер-

но выше в исследуемой группе. Применение молочной смеси, обогащенной ФОС, кроме того, сопровождалось значимым уменьшением количества *Escherichia coli* и *Enterococcus* в фекалиях младенцев [11]. Аналогичные результаты были получены при изучении эффекта молочных смесей, обогащенных ГОС и ГОС/ФОС, в сравнении со стандартной смесью в отношении параметров роста младенцев и соотношения представителей бифидобактерий и клостридий в составе микробиоценоза кишечника [13, 14]. Исследователями было продемонстрировано, что в группе детей в возрасте 6 нед, получавших пребиотические продукты, содержание бифидобактерий в кале было недостоверно выше, чем в группе сравнения, в то время как содержание клостридий в кишечнике младенцев группы исследования было достоверно ниже [14].

Стимулирующее воздействие на рост бифидобактерий пребиотиков ГОС/ФОС в составе детских молочных смесей подтверждено рядом исследований [13, 15–18]. Р.А. Scholtens и соавт. установили, что абсолютное количество и доля бифидобактерий в фекалиях младенцев, вскармливаемых смесью с добавлением ГОС/ФОС, были сопоставимы с таковыми у младенцев, находившихся на грудном вскармливании [14]. В другом исследовании вскармливание младенцев в течение 26 нед смесью, обогащенной короткоцепочечными ГОС в концентрации 6 г/л и длинноцепочечными ФОС (в пропорции 9:1), способствовало достоверному увеличению доли бифидобактерий в кале у детей исследуемой группы (60,4%) по сравнению с контролем (52,6%;  $p = 0,04$ ). Доля *Clostridium spp.* в составе микробиоценоза составила 0,0 и 3,27%, соответственно ( $p = 0,006$ ) [17]. В исследуемой группе доля детей с высевом *Clostridium difficile* была также достоверно ниже, чем в группе сравнения: 45,2 и 63,3%, соответственно ( $p = 0,037$ ) [15].

Смеси, обогащенные ГОС, также продемонстрировали положительный эффект в отношении роста лактобактерий в кишечнике [16, 17]. Х.М. Ven и соавт. в своей работе показали, что применение частично гидролизованной детской смеси с добавлением пребиотика и грудное вскармливание способствовали формированию у младенцев близкой по составу и количественным характеристикам микробиоты кишечника [16]. В другом исследовании 159 здоровых младенцев в возрасте 4–6 мес, находившихся на искусственном вскармливании, были рандомизированы для вскармливания молочной смесью с добавлением ГОС в концентрации 5 г/л ( $n = 77$ ) или стандартной молочной смесью (контрольная группа,  $n = 82$ ) [19]. Установлено, что добавление ГОС в питание оказывает положительное воздействие на рост бифидобактерий у младенцев в период введения прикорма [19]. В ходе недавно проведенного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования у 365 доношенных младенцев выявили, что добавление ГОС в концентрации 0,4 г/дл в молочную смесь для детей первого полугодия жизни и 0,5 г/дл в молочную смесь для вскармливания детей старше 6 мес способствует росту бифидобактерий и уменьшению количества *C. difficile* в составе микробиоценоза кишечника [15]. По результатам количественной полимеразной цепной реакции наиболее распространенным видом микроорганизмов в кале младенцев, получавших обогащенный пребиотиками продукт, были

*Bifidobacterium breve*, так же как и у младенцев, находившихся на грудном вскармливании [15]. Эти данные сопоставимы с результатами других исследователей, которые оценивали эффективность комбинации полидекстрозы и ГОС. D.M. Scalabrin и соавт. продемонстрировали, что количественный состав микрофлоры младенцев при вскармливании обогащенными молочными смесями был сходен с таковым при грудном вскармливании. В основной группе на 30-й день исследования отмечалось более высокое содержание общего количества бифидобактерий ( $p = 0,069$ ) и представителей *B. longum* ( $p = 0,057$ ) по сравнению с контролем, а также достоверно более высокое количество *Bifidobacterium infantis* ( $p = 0,002$ ). При оценке состава микробиоценоза на 60-й день исследования общее количество бифидобактерий и представителей *B. longum* на фоне вскармливания смесью с пробиотиками было достоверно выше [20]. При использовании методов флуоресцентной гибридизации *in situ* и полимеразной цепной реакции достоверного прироста содержания бифидобактерий в кале младенцев обеих групп в период с 30-го по 60-й день и достоверных различий в общем количестве бифидобактерий зарегистрировано не было. При этом обращал на себя внимание значительный прирост количества *B. infantis* между 0-м и 30-м и *B. longum* — между 0-м и 60-м днем, достоверно более высокий в исследуемой группе ( $p < 0,035$ ) [20].

R. N. Fedorak и соавт. в своем исследовании зафиксировали отсутствие каких-либо локальных или системных побочных эффектов на фоне применения пробиотических олигосахаридов [19]. В исследовании G. E. Walton и соавт. было показано, что применение ГОС значительно увеличило количество бифидобактерий *in vivo* и *in vitro* у женщин и мужчин в возрасте старше 50 лет [21].

Считается, что пребиотики способны устранять нарушения микробиоты кишечника, вызванные антибиотиками [22]. Исследование S. E. Ladirat и соавт. позволило сравнить воздействие ГОС на состав и активность микробиоты кишечника взрослых после лечения антибактериальными препаратами [22]. Авторами показано, что пребиотический эффект ГОС на фоне терапии зависит от типа антибиотика и его дозировки [22].

### ПРЕБИОТИКИ И pH ФЕКАЛИЙ

Известно, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, и детей, получающих молочную смесь, обогащенную пребиотиками, pH фекалий ниже, чем у младенцев при вскармливании стандартной молочной смесью [14]. Смеси, обогащенные ГОС в концентрации 0,24 и 0,44 г/100 мл, и грудное молоко обеспечивают сопоставимые значения pH фекалий [15, 23]. Важно отметить, что pH содержимого кишечника модулирует состояние микрофлоры, ингибируя или способствуя росту различных популяций бактерий. В частности, низкий кишечный pH приводит к уменьшению числа патогенных микроорганизмов [24].

### ПРЕБИОТИКИ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Вскармливание младенцев молочной смесью, содержащей комбинацию ГОС/ФОС или только ГОС, оказывает воздействие на метаболическую активность микробиоты, аналогичное грудному молоку [13, 15, 25, 26]. Изменение продукции короткоцепочечных жирных кислот и лактата на фоне применения смесей с пребиотиками отража-

ет ферментативную активность микрофлоры, сравнимую с таковой при вскармливании грудным молоком [13]. Поскольку содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале связано с метаболической активностью микробиоценоза кишечника [26], можно утверждать, что микрофлора у младенцев, которые получают смесь, обогащенную пребиотиками, развивается таким же образом, как и при грудном вскармливании.

B. Rodriguez-Colinas и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что основной кислотой, выявляемой при анализе кала младенцев, получавших обогащенную смесь, является уксусная, образование которой связано с метаболизмом бифидобактерий [27]. Воздействие ГОС на кишечную метаболическую активность было выявлено в ходе еще одного недавно проведенного исследования, которое указало на значительное увеличение в кале у младенцев, вскармливаемых обогащенной смесью, общего содержания короткоцепочечных жирных кислот, повышение содержания уксусной кислоты и снижение концентрации масляной и пропионовой кислот, что характерно для детей на грудном вскармливании [15].

### ПРЕБИОТИКИ И КОНСИСТЕНЦИЯ СТУЛА

По сравнению с младенцами, вскармливаемыми стандартными молочными смесями, у детей, получавших смесь, обогащенную пребиотиками, консистенция стула была более мягкой, сходной с таковой у младенцев, находившихся на грудном вскармливании [28]. Показано, что различные концентрации ГОС (0,24 и 0,4 г/100 мл) в молочных смесях способствуют повышению частоты стула [15–17]. Молочные смеси, предназначенные для младенцев старше 6 мес, содержащие ГОС в концентрации 0,5 г/дл, также способствовали более высокой частоте и мягкой консистенции стула [15]. D. M. Scalabrin и соавт. подтвердили, что у младенцев, получавших в течение 60 дней смесь, обогащенную комплексом полидекстроза/ГОС (4 г/л, в пропорции 1:1), более мягкий по сравнению с контрольной группой стул отмечался на протяжении всего исследования [20]. При этом применение комплекса пребиотиков не провоцировало повышенного газообразования. Различия в консистенции стула у детей сохранялись на протяжении 120 дней наблюдения [28].

В работе N. M. Mugambi была оценена переносимость смеси различных пребиотиков. Продemonстрировано, что пребиотики способствовали увеличению частоты стула при отсутствии воздействия на его консистенцию, не увеличивали частоту возникновения колик, срыгиваний и рвоты, беспокойства и плача у младенцев [29]. При сравнении комбинаций олигофруктоза/ФОС (0,4 или 0,8 г/дл, соотношение 1:1), ГОС/ФОС (0,8 г/дл, 9:1) и стандартной смеси было установлено, что консистенция стула у младенцев, получавших смесь, обогащенную ГОС/ФОС (0,8 г/дл), приближалась к таковой, наблюдаемой при грудном вскармливании [11].

В 2009 г. был опубликован систематический обзор, в котором обобщены данные рандомизированных контролируемых исследований по эффективности использования обогащенных пребиотиками молочных смесей. Результаты анализа продемонстрировали, что частота стула у детей на фоне применения пребиотиков не отличалась от таковой при грудном вскармливании и была значительно выше по сравнению с младенца-

ми, получавшими стандартную молочную смесь [30]. Аналогичные результаты были получены и в отношении консистенции стула [30]. В исследовании P. Piemontese и соавт., включившем 1130 младенцев, консистенция стула в группе детей, получавших обогащенное пребиотиком питание, была мягче по сравнению с контролем через 8, 16 и 24 нед наблюдения и приближалась к характеристикам в группе детей, находившихся на грудном вскармливании [31].

### ПРЕБИОТИКИ И ОБЩЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

Влияние пребиотиков на различные физиологические функции в организме изучали в большом числе как экспериментальных, так и клинических исследований. Так, E. F. dos Santos и соавт. продемонстрировали, что ГОС способствовали снижению интенсивности выделения кальция с фекалиями у здоровых крыс и животных, подвергшихся гастрэктомии, и таким образом предотвращали развитие остеопении [32]. P. Alliet и соавт. при исследовании холестерина обмена у младенцев показали, что добавление в молочную смесь комбинации короткоцепочечных ГОС и длинноцепочечных ФОС (0,6 г/100 мл в пропорции 9:1) не снижало сывороточной концентрации холестерина у детей, однако его уровень у младенцев, получавших молочную смесь, был значительно ниже по сравнению с детьми, находившимися на грудном вскармливании [33]. В открытом клиническом исследовании с участием 342 здоровых младенцев, в ходе которого оценивали эффективность шестимесячного применения стандартной детской смеси в сравнении с молочной смесью, обогащенной ГОС/ФОС, в основной группе было отмечено меньше случаев острого гастроэнтерита по сравнению с контролем ( $0,12 \pm 0,4$  и  $0,29 \pm 0,5$  эпизода на одного ребенка, соответственно;  $p = 0,015$ ), а также снижение риска возникновения более чем трех эпизодов гастроэнтерита за год (17/60 и 29/65, соответственно;  $p = 0,06$ ). Необходимость использования антибактериальной терапии за год исследования в основной группе также была достоверно ниже (24/60 и 43/65, соответственно;  $p = 0,004$ ) [34]. В исследованиях S. Arslanoglu и соавт. установлено, что вскармливание смесью, обогащенной смесью короткоцепочечных ГОС и длинноцепочечных ФОС, приводит к достоверному уменьшению числа диагностированных инфекционных эпизодов, лихорадки, а также достоверно уменьшает необходимость использования антибиотиков с момента начала вскармливания вплоть до двухлетнего возраста [35, 36]. Результаты представленных исследований свидетельствуют, что раннее начало применения смеси, обогащенной пребиотиками, способно защитить младенца от развития инфекционных заболеваний [35].

Следует отметить, что в других рандомизированных клинических исследованиях эти результаты подтверждены не были. Так, в ходе крупного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования с участием 830 здоровых доношенных младенцев, проведенного в 7 центрах 5 западноевропейских стран, не было подтверждено влияния пребиотиков в стандартных молочных смесях на частоту эпизодов лихорадки [37]. Эти результаты сопоставимы с результатами недавнего рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования, в котором оценивали эффективность смеси, обогащен-

ной ГОС. В ходе исследования не было зафиксировано каких-либо различий как в частоте развития у младенцев инфекционной диареи или необходимости назначения антибактериальной терапии, так и в частоте аллергических проявлений вплоть до двенадцатимесячного возраста [15]. Неоднородность результатов можно объяснить в т.ч. популяционными различиями. Так, в недавнем исследовании все участники были здоровыми доношенными младенцами, проживавшими в среде с низким риском развития инфекционных заболеваний. Это определило необходимость в проведении дополнительных исследований в популяциях с высокой частотой возникновения инфекционных болезней (возможно, в развивающихся странах), а также дальнейшее изучение влияния пребиотиков на частоту формирования аллергических проявлений у младенцев с высоким риском развития атопии [15].

### ПРЕБИОТИКИ И РОСТ

Влияние пребиотиков на рост детей изучали в нескольких исследованиях. В частности, в работе E. Bruzzese и соавт. обнаружено, что после 6 мес наблюдения происходило временное увеличение массы тела у детей, получавших смеси с пребиотиками, по сравнению с контрольной группой [34]. В других исследованиях продемонстрировано, что пребиотики в составе детских смесей способствовали увеличению массы тела при отсутствии эффекта на динамику роста или окружности головы [14, 29]. Следует отметить, что достоверность полученных результатов может подвергаться сомнению по причине неоднородности используемых методов оценки физического развития, различных смесей исследуемых пребиотиков, а также ввиду предпочтительной публикации положительных результатов исследований [29].

Увеличение среднего веса, роста и окружности головы, а также толщины кожной складки и окружности плеча на фоне грудного вскармливания было зафиксировано в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования, включившего 1130 здоровых доношенных младенцев [36]. Толщина кожной складки у детей на грудном вскармливании в возрасте 8 нед была заметно больше по сравнению с младенцами, получавшими молочную смесь, в то время как к 52-й нед это различие становилось менее заметным [36].

В других исследованиях подобных различий в параметрах роста зафиксировано не было [14, 35, 37]. Так, M. van Stuijvenberg и соавт. при сравнении смеси, обогащенной пребиотиками, со стандартной детской смесью не установили каких-либо различий в скорости роста в период с 14-х по 120-е сут наблюдения [37]. Вместе с тем было показано, что переносимость детской смеси, обогащенной ФОС/ГОС, была отличной [14, 35, 37]. По данным систематического обзора, проведенного в 2009 г., в 10 публикациях оценивалось воздействие пребиотиков на рост в течение первого года жизни [38]. Ни в одном исследовании не было выявлено достоверных различий, однако у младенцев, получавших обогащенную детскую смесь, отмечали несколько большие темпы прироста массы тела [38]. Эти результаты сопоставимы с данными, недавно полученными C. Sierra и соавт., которые также не показали влияния пребиотиков на рост младенцев [15].

## ПРЕБИОТИКИ И ИММУННЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Бифидофлора может способствовать постнатальному созреванию иммунной системы и таким образом обеспечивать защиту от инфекций и аллергии. О наличии корреляции между количеством бифидобактерий и уровнем секреторного иммуноглобулина (sIg) A в кишечнике известно уже в течение многих лет [39, 40]. Кроме того, существуют данные о том, что инулин и олигофруктоза способны модулировать иммунологические процессы на уровне ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани, что играет важную роль для младенцев, а также пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [41]. Эффект, связанный с применением пребиотиков и наблюдаемый после прекращения их использования, указывает на то, что изменение кишечной микробиоты оказывает иммуномодулирующее влияние в организме младенцев [35].

Как уже отмечалось, изучение влияния современных детских смесей на развитие иммунной системы является одним из приоритетных направлений исследований. Положительное воздействие на развитие иммунной системы оказывают длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и нуклеотиды. Эффекты различных соединений обычно суммируются, что создает трудности в определении роли каждого отдельного компонента. В качестве примера можно привести одно рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности молочной смеси с добавлением ГОС (в концентрации 0,44 и 0,5 г/100 мл, соответственно) в сочетании с длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами и нуклеотидами [15]. В исследовании M. Raes было показано, что младенцы, вскармливаемые молочной смесью с добавлением комбинации короткоцепочечных ГОС и длинноцепочечных ФОС (0,6 г/100 мл в пропорции 9:1), имели сходные иммунные параметры в возрасте 8 и 26 нед при сравнении с контролем [42]. Полученные результаты позволили заключить, что смесь пребиотических олигосахаридов не вызывает изменений исходных параметров развивающейся иммунной системы у здоровых младенцев по сравнению с младенцами, получавшими стандартную детскую смесь, или детьми, находившимися на исключительно грудном вскармливании [42, 43]. В исследовании X. M. Ven и соавт. вскармливание младенцев в течение 26 нед смесью, обогащенной комбинацией короткоцепочечных ГОС и длинноцепочечных ФОС, привело к более высокой концентрации sIgA (719 мкг/г) по сравнению с показателем у детей контрольной группы (263 мкг/г). При этом концентрация sIgA у младенцев из группы грудного вскармливания была сопоставима с таковой в исследуемой группе [17]. Также M. Raes и соавт. установили, что применение ГОС способно уменьшить выраженность признаков колита у мышей посредством модуляции функции и направленной миграции NK-клеток [42].

В исследовании E. van Hoffen и соавт. продемонстрировано, что вскармливание младенцев смесью, обогащенной ГОС/ФОС, способствовало снижению активности иммунного ответа на белок коровьего молока, не затрагивая при этом поствакцинальный ответ [44]. C. Sierra и соавт. по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, проведенного с участием 365 младенцев, показали, что на фоне вскармливания смесью с ГОС отмечается снижение

концентрации sIgA, аналогичное таковому у детей при использовании стандартной смеси. [15]. D. M. Scalabrin и A. M. Bakker-Zierikzee обнаружили более высокие, чем в предыдущем исследовании, уровни sIgA у младенцев, получавших смесь, обогащенную комбинациями пребиотиков полидекстроза/ГОС [20] и ГОС/ФОС [45]. В то же время авторы установили, что снижение уровня sIgA было более стабильным с течением времени у младенцев, которые получали смесь, содержащую ГОС, и сопоставимым с тем, которое отмечалось у младенцев, находившихся на грудном вскармливании [20, 45]. Все эти факты позволяют сделать предположение о возможном влиянии пребиотиков на становление местного иммунитета в кишечнике.

## ПРЕБИОТИКИ, АЛЛЕРГИЯ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

В исследовании B. Schouten показано, что пребиотики снижают концентрацию компонентов реакинов у младенцев с повышенным риском развития аллергии [46]. В экспериментальных условиях было показано, что ГОС препятствует возникновению кожных поражений по типу атопического дерматита у мышей посредством активации выработки интерлейкина (ИЛ) 10 и подавления выработки ИЛ 17, ассоциированного с развитием воспалительных заболеваний кожи [47].

В крупном исследовании с участием 259 детей в возрасте 6 мес с повышенным риском развития аллергии добавление пребиотика в детскую смесь снижало частоту развития атопического дерматита [48]. Несмотря на результаты отдельных исследований, систематические обзоры не смогли подтвердить эффективность пребиотиков в отношении профилактики атопического дерматита [49]. С другой стороны, установлено, что раннее добавление олигосахаридов в пищу снижает вероятность развития аллергических реакций у детей группы риска. Такой защитный эффект в отношении атопического дерматита и аллергического риноконъюнктивита имеет долгосрочный характер и сохраняется вплоть до 5-го года жизни [49, 50].

По данным отдельных лабораторных исследований продемонстрировано, что специфическая комбинация короткоцепочечных ГОС и длинноцепочечных ФОС снижает выраженность аллергической реакции на яичный альбумин у мышей [50]. Теми же авторами показано, что использование ГОС/ФОС в составе продуктов питания, вероятно, дает возможность переключать иммунный ответ в сторону  $T_{H1}$ -типа и ингибировать иммунологические реакции, обусловленные  $T_{H2}$ , ведущие к развитию аллергических болезней [51].

Эффективность применения пребиотиков изучали на животной модели с оценкой маркеров иммунологической толерантности (IgG<sub>2a</sub>, IgA, ИФН  $\gamma$ , ТФР  $\beta$ , ИЛ 10), аллергического воспаления (IgE, IgG<sub>1</sub>, ИЛ4, ИЛ 17) и состояния кишечной микробиоты (пропионат, МyD88) [52]. Вне зависимости от диеты у сенсibilизированных мышей отмечались аналогичные концентрации IgE, IgG<sub>1</sub>, CD23, ИЛ 4, ИЛ 17, а также аналогичные симптомы аллергии [53]. Авторы установили, что вскармливание животных обогащенной пребиотиками смесью преимущественно стимулировало экспрессию биомаркеров иммунологической толерантности, не влияя на уровень маркеров аллергического воспаления [53].

Существует ряд исследований, свидетельствующих, что добавление пребиотика в смеси для младенцев может предотвратить развитие экземы [52]. В исследовании С. Gruber сообщается о снижении частоты возникновения атопического дерматита у младенцев из группы низкого риска по развитию аллергических заболеваний [54]. В то же время в других исследованиях не подтверждено влияния пребиотиков на риск возникновения аллергии [15].

Таким образом, вопрос эффективности применения пребиотиков для предотвращения аллергических заболеваний до настоящего времени остается открытым. Прежде чем возможно будет рекомендовать широкое использование пребиотиков для профилактики аллергии у детей, находящихся на искусственном вскармливании, необходимо проведение дополнительных исследований [38].

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Hero Rus.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kunz C., Rudloff S., Baier W., Klein N., Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Ann. Rev. Nutr.* 2000; 20: 699–722.
- Harmsen H.J., Wildeboer-Veloo A.C., Raangs G.C., Wagendorp A.A., Klijn N., Bindels J.G., Welling G.W. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: 61–71.
- Johnson C.L., Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics.* 2012; 129: 950–960.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401–1412.
- Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Pre- and probiotics in infant formulas. *Pediatrics. Suppl. to Consilium medicum.* 2011; 3: 20–24.
- Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyles L., McCartney A.L., Rastall R., Rowland I., Wolvers D., Watzl B., Szajewska H., Stahl B., Guarner F., Rospodek F., Whelan K., Coxam V., Davicco M.J., Leotoing L., Wittrant Y., Delzenne N.M., Cani P.D., Neyrinck A.M., Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Brit. J. Nutr.* 2010; 104 (Suppl. 2): 1–63.
- Yaron S., Shachar D., Abrams L., Riskin A., Bader D., Litmanovitz I., Bar-Yoseph F., Cohen T., Levi L., Lifshitz Y., Shamir R., Shaoul R. Effect of high  $\beta$ -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56: 376–381.
- Nakamura N., Gaskins H.R., Collier C.T., Nava G.M., Rai D., Petschow B., Russell W.M., Harris C., Mackie R.I., Wampler J.L., Walker D.C. Molecular ecological analysis of fecal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009; 75: 1121–1128.
- Watson D., O'Connell Motherway M., Schoterman M.H., van Neerven R.J., Nauta A., van Sinderen D. Selective carbohydrate utilization by lactobacilli and bifidobacteria. *J. Appl. Microbiol.* 2013; 114: 1132–1146.
- Gonzalez R., Klaassens E.S., Malinen E., de Vos W.M., Vaughan E.E. Differential transcriptional response of *Bifidobacterium longum* to human milk, formula milk, and galactooligosaccharide. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74: 4686–4694.
- Kapiki A., Costalos C., Oikonomidou C., Triantafyllidou A., Pertrihlou V. The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2007; 83: 335–339.
- Costalos C., Kapiki A., Apostolou M., Papathoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum. Dev.* 2008; 84: 45–49.
- Knol J., Scholtens P., Kafka C., Steenbakkers J., Gro S., Helm K., Klarczyk M., Schopfer H., Bockler H.M., Wells J. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 40: 36–42.
- Scholtens P.A., Alliet P., Raes M., Alles M.S., Kroes H., Boehm G., Knippels L.M., Knol J., Vandenplas Y. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J. Nutr.* 2008; 138: 1141–1147.
- Sierra C., Bernal M.J., Blasco J., Martinez R., Dalmau J., Ortuno I., Espin B., Vasallo M.I., Gil D., Vidal M.L., Infante D., Leis R., Maldonado J., Moreno J.M., Roman E. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2015; 54 (1): 89–99.
- Ben X.M., Li J., Feng Z.T., Shi S.Y., Lu Y.D., Chen R., Zhou X.Y. Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal Bifidobacteria and Lactobacilli. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 6564–6568.
- Ben X.M., Zhou X.Y., Zhao W.H., Yu W.L., Pan W., Zhang W.L., Wu S.M., Van Beusekom C.M., Schaafsma A. Supplementation of milk formula with galacto-oligosaccharides improves intestinal micro-flora and fermentation in term infants. *Chin. Med. J.* 2004; 117: 927–931.
- Rinne M.M., Gueimonde M., Kalliomaki M., Hoppu U., Salminen S.J., Isolauri E. Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2005; 43: 59–65.
- Fedorak R.N., Madsen K.I. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2004; 20: 146–155.
- Scalabrin D.M., Mitmesser S.H., Welling G.W., Harris C.L., Marunycz J.D., Walker D.C., Bos N.A., Tolko S., Salminen S., Vanderhoof J.A. New prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharides has a bifidogenic effect in young infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 343–352.
- Walton G.E., van den Heuvel E.G., Kusters M.H., Rastall R.A., Tuohy K.M., Gibson G.R. A randomised crossover study investigating the effects of galacto-oligosaccharides on the faecal microbiota in men and women over 50 years of age. *Brit. J. Nutr.* 2012; 107: 1466–1475.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже при отсутствии достаточных доказательств, свидетельствующих о необходимости добавления пребиотиков в состав молочных смесей для вскармливания доношенных младенцев, их применение считается полезным с клинической точки зрения [38]. Имеются свидетельства в пользу благоприятного воздействия пребиотиков в составе детских смесей на микробиоту кишечника, метаболическую активность кишечной микрофлоры, консистенцию и частоту стула, а также влияния на некоторые параметры иммунной системы. Поскольку пребиотики присутствуют в материнском молоке, по всей видимости, ничто не препятствует их добавлению в детские смеси, хотя, как отмечалось выше, доказательства клинической пользы все еще являются недостаточными. Будущие исследования должны быть сосредоточены на изучении специфичности и безопасности пребиотиков, их эффективных дозах и комбинациях.

22. Ladirat S.E., Schuren F.H., Schoterman M.H., Nauta A., Gruppen H., Schols H.A. Impact of galacto-oligosaccharides on the gut microbiota composition and metabolic activity upon antibiotic treatment during *in vitro* fermentation. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 87: 41–51.
23. Ashley C., Johnston W.H., Harris C.L., Stolz S.I., Wampler J.L., Berseth C.L. Growth and tolerance of infants fed formula supplemented with polydextrose (PDX) and/or galactooligosaccharides (GOS): double-blind, randomized, controlled trial. *Nutr. J.* 2012; 11: 38.
24. Topping D.L., Clifton P.M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol. Rev.* 2001; 81: 1031–1064.
25. Bakker-Zierikzee A.M., Alles M.S., Knol J., Kok F.J., Tolboom J.J., Bindels J.G. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Brit. J. Nutr.* 2005; 94: 783–790.
26. Zakharova I., Sugyan N., Ardatskaya M. Metabolic activity of intestinal microflora while antibacterial therapy. Abs. PO-G-0171 presented on 46<sup>th</sup> ESPGHAN Annual Meeting. London. 2013.
27. Rodriguez-Colinas B., Kolida S., Baran M., Ballesteros A.O., Rastall R.A., Plou F.J. Analysis of fermentation selectivity of purified galacto-oligosaccharides by *in vitro* human faecal fermentation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013; 97: 5743–5752.
28. Schmelzle H., Wirth S., Skopnik H., Radke M., Knol J., Bockler H.M., Bronstrup A., Wells J., Fusch C. Randomized double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta-palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 36: 343–351.
29. Mugambi M.N., Musekiwa A., Lombard M., Young T., Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr. J.* 2012; 11: 81.
30. 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.
31. Piemontese P., Gianni M.L., Braegger C.P., Chirico G., Gruber C., Riedler J., Arslanoglu S., van Stuijvenberg M., Boehm G., Jelinek J., Roggero P. MIPS 1 Working Group. Tolerance and safety evaluation in a large cohort of healthy infants fed an innovative prebiotic formula: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2011; 6: 28010.
32. dos Santos E.F., Tsuboi K.H., Araujo M.R., Andreollo N.A., Miyasaka C.K. Dietary galactooligosaccharides increase calcium absorption in normal and gastrectomized rats. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2011; 38: 186–191.
33. Alliet P., Scholtens P., Raes M., Hensen K., Jongen H., Rummens J.L., Boehm G., Vandenplas Y. Effect of prebiotic galacto-oligosaccharide, long-chain fructo-oligosaccharide infant formula on serum cholesterol and triacylglycerol levels. *Nutrition.* 2007; 23: 719–723.
34. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V., Bruzzese D., Salvini F., Bisceglia M., Lionetti P., Cinquetti M., Iacono G., Amarri S., Guarino A. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 156–161.
35. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J., Tandoi L., Rizzardi S., Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J. Nutr.* 2008; 138: 1091–1095.
36. Arslanoglu S., Moro G.E., Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J. Nutr.* 2007; 137: 2420–2424.
37. van Stuijvenberg M., Eisses A.M., Gruber C., Mosca F., Arslanoglu S., Chirico G., Braegger C.P., Riedler J., Boehm G., Sauer P.J. Do prebiotics reduce the number of fever episodes in healthy children in their first year of life: a randomised controlled trial. *Brit. J. Nutr.* 2011; 106: 1740–1748.
38. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T., Kolacek S., Mihatsch W., Moreno L., Piescik M., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition. 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: 238–250.
39. Fukushima Y., Kawata Y., Hara H., Terada A., Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int. J. Food Microbiol.* 1998; 42: 39–44.
40. Yasui H., Mike A., Ohwaki M. Immunogenicity of *Bifidobacterium breve* and change in antibody production in Peyer's patches after oral administration. *J. Dairy Sci.* 1989; 72: 30–35.
41. Seifert S., Watzl B. Inulin and oligofructose: review of experimental data on immune modulation. *J. Nutr.* 2007; 137 (11; Suppl.): 2563–2567.
42. Raes M., Scholtens P.A., Alliet P., Hensen K., Jongen H., Boehm G., Vandenplas Y., Rummens J.L. Exploration of basal immune parameters in healthy infants receiving an infant milk formula supplemented with prebiotics. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21: 377–385.
43. Gopalakrishnan A., Clinthorne J.F., Rondini E.A., McCaskey S.J., Gurzell E.A., Langohr I.M., Gardner E.M., Fenton J.I. Supplementation with galacto-oligosaccharides increases the percentage of NK cells and reduces colitis severity in Smad3-deficient mice. *J. Nutr.* 2012; 142: 1336–1342.
44. van Hoffen E., Ruiter B., M'Rabet L., Knol E.F., Stahl B., Arslanoglu S., Moro G., Boehm G., Garsen J. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy.* 2009; 64: 484–487.
45. Bakker-Zierikzee A.M., Tol E.A., Kroes H., Alles M.S., Kok F.J., Bindels J.G. Faecal SIgA secretion in infants fed on pre- or probiotic infant formula. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17: 134–140.
46. Schouten B., Van Esch B.C., Kormelink T.G., Moro G.E., Arslanoglu S., Boehm G., Knippels L.M., Redegeld F.A., Willemsen L.E., Garssen J. Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22: 537–542.
47. Tanabe S., Hochi S. Oral administration of a galactooligosaccharide preparation inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Int. J. Mol. Med.* 2010; 25: 331–336.
48. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91: 814–819.
49. Williams H.C., Grindlay D.J. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. Disease prevention and treatment. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010; 35: 223–227.
50. Vos A.P., van Esch B., M'Rabet L., Folkerts G., Garssen J. Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2007; 6: 1277–1286.
51. Vos A.P., Haarman M., Bucu A., Govers M., Knol J., Garsen J., Stahl B., Boehm G., M'Rabet L. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 1277–1286.
52. Osborn D.A., Sinn J.K. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2013; 3: CD006474.
53. Gourbeyre P., Desbuards N., Gremy G., Tranquet O., Champ M., Denery-Papini S., Bodinier M. Perinatal and postweaning exposure to galactooligosaccharides/inulin prebiotics induced biomarkers linked to tolerance mechanism in a mouse model of strong allergic sensitization. *J. Agric. Food Chem.* 2013; 61: 6311–6320.
54. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C.P., Riedler J., Boehm G., Wahn U. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 791–797.