

Формирование микробиоты младенца в зависимости от характера вскармливания

И.Н. Захарова^{✉1}, Н.Г. Сугян^{1,2}, Я.В. Оробинская^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Химкинская больница», Химки, Россия

Аннотация

Олигосахариды грудного молока (ОГМ) представляют собой короткие полимеры простых сахаров, которые в высоких концентрациях присутствуют в ГМ женщины. Их содержание динамично меняется с течением времени. На уровень ОГМ особое влияние оказывают генетические факторы, а также имеют значение продолжительность лактации, особенности окружающей среды. ОГМ могут поддерживать развитие иммунной системы и обеспечивать защиту от инфекционных заболеваний непосредственно через взаимодействие эпителиальных клеток кишечника или косвенно через модуляцию кишечной микробиоты, включая стимуляцию роста *Bifidobacterium*. Клинические данные свидетельствуют о том, что добавление ОГМ в детские молочные смеси способствует нормальному росту новорожденного и приносит пользу его здоровью. Добавление 1 или 2 ОГМ в молочные смеси безопасно и приближает их состав к ГМ, позволяя ребенку гармонично развиваться.

Ключевые слова: грудное вскармливание, грудное молоко, олигосахариды грудного молока, искусственное вскармливание, смеси, микробиота кишечника, галактоолигосахариды, 2'-фукозиллактоза

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Оробинская Я.В. Формирование микробиоты младенца в зависимости от характера вскармливания. Педиатрия. Consilium Medicum. 2024;2:106–111. DOI: 10.26442/26586630.2024.2.202939

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Development of the infant's microbiota depending on the nature of feeding: A review

Irina N. Zakharova^{✉1}, Narine G. Sugian^{1,2}, Yana V. Orobinskaya^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Khimki Hospital, Khimki, Russia

Abstract

Breast milk oligosaccharides (BMOs) are short polymers of simple sugars that are present in high concentrations in a woman's breast milk (BM). Their content changes fast over time. Genetic factors, the duration of lactation, and environmental factors particularly influence the level of BMOs. BMOs can facilitate the development of the immune system and protect against infectious diseases directly through the interaction of intestinal epithelial cells or indirectly through the modulation of the intestinal microbiota, including stimulating *Bifidobacterium* growth. Clinical data suggest that adding BMOs to infant formula promotes normal neonatal growth and benefits infant health. Adding 1 or 2 BMOs to infant formulas is safe and brings their composition closer to the BM, allowing the child to develop harmoniously.

Keywords: breastfeeding, breast milk, breast milk oligosaccharides, formula feeding, formulae, intestinal microbiota, galacto-oligosaccharides, 2'-fucosyllactose

For citation: Zakharova IN, Sugian NG, Orobinskaya YaV. Development of the infant's microbiota depending on the nature of feeding: A review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2024;2:106–111. DOI: 10.26442/26586630.2024.2.202939

Введение

Благодаря грудному вскармливанию (ГВ) происходит оптимальное формирование микробиоты младенца, что оказывает существенное влияние на дальнейшие особенности его роста и развития [1, 2]. Естественное, постепенное формирование микробиоты в значительной степени обусловлено у доношенного ребенка вагинальными родами и последующим ГВ [3]. Грудное молоко (ГМ) способствует раннему формированию микробиома кишечника у младенцев и программирует его состав. Благодаря ГМ улучшается функция эпителиального барьера за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов и происходит активизация врожденных

иммунных медиаторов в эпителиальных клетках (ЭК) [4]. ГМ состоит из воды (87%), углеводов (7%), липидов (4%), белков (1%), а также оно содержит витамины, кальций, магний, калий, натрий и другие минералы, микроэлементы [5]. Помимо кишечника биологически активные компоненты ГМ, такие как адипокины (например, лептин и грелин), помогают регулировать аппетит и потребление энергии. В ГМ есть факторы роста, которые оказывают трофическое действие на неонатальную нервную систему и усиливают созревание слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта [6]. Из общего углеводного состава олигосахариды составляют 20%, лактоза – остальные 80% [7].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача ГБУЗ МО ХБ

Оробинская Яна Владимировна – аспирант каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, поликлиника «Мама и малыш» ГБУЗ МО ХБ

[✉]Irina N. Zakharova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4200-4598

Narine G. Sugian – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Khimki Hospital. ORCID: 0000-0002-2861-5619

Yana V. Orobinskaya – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Polyclinic "Mom and Baby" of Khimki Regional Hospital. ORCID: 0009-0005-2121-4010

Олигосахариды ГМ (ОГМ) в большом количестве содержатся в ГМ. Научные данные свидетельствуют по крайней мере о 3 основных функциях этих компонентов. Во-первых, ОГМ способствуют росту микробиоты, часто с преобладанием *Bifidobacterium* [8]. Во-вторых, ОГМ (особенно фукозилированные структуры) напоминают гликаны, которые находятся на поверхности ЭК хозяина и, соответственно, функционируют как растворимые аналоги этих рецепторов. Они конкурируют за связывание бактерий с СО кишечника, предотвращая адгезию патогенов к эпителиальным поверхностям и, следовательно, их транслокацию [9]. В-третьих, молочные гликаны улучшают защиту организма путем модуляции иммунитета и укрепления барьерной функции (БФ) кишечника [10].

Ведущая роль ОГМ в формировании здоровья младенцев

ОГМ являются 3-м по массе компонентом зрелого женского молока после лактозы и жиров. Их концентрация составляет 5–15 г/л [11]. Согласно исследованию A. Fürst и соавт. ОГМ присутствуют в родовом молозиве, начиная с 19-й недели беременности; в этот период их концентрация составляет 7,5 мг/мл, которая далее увеличивается, доходя до 12,5 мг/мл, достигая своего пика в молозиве до 20 г/л. Уже к 12-й неделе после родов концентрация ОГМ уменьшается и составляет <5 мг/мл в течение всего периода лактации. Считается, что кормление новорожденного молозивом обеспечивает полный набор различных ОГМ в высоких концентрациях. Молозиво чрезвычайно необходимо для новорожденных, поскольку оно содержит лактальбумин и лактопротеин в большом количестве, богато антителами, что делает его очень питательным и наделяет защитными свойствами [12, 13].

Состав ОГМ, так же как и всего ГМ, динамичен, адаптируется к потребностям ребенка во время лактации, в результате чего становится индивидуальным источником питания [14].

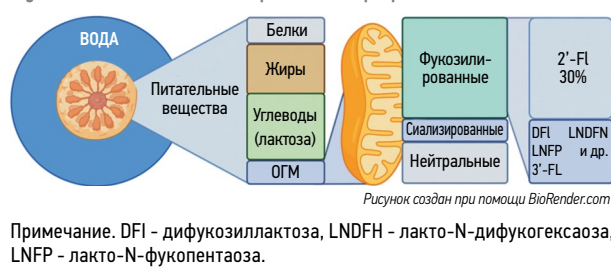
ОГМ включают широкий спектр различных структур и более 200 изомеров, большинство из которых хорошо изучены и описаны в научной литературе [15]. Синтез ОГМ происходит в аппарате Гольджи фолликулярных клеток молочной железы. Основанием ОГМ является молекула лактозы – дисахарид, состоящий из галактозы (Gal), связанной β 1,4-гликозидной связью с глюкозой (Glc), к которой другие моносахариды, такие как N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), Gal, фукоза (Fuc) и сиаловая кислота (Neu5Ac), могут быть присоединены [16].

ГМ человека содержит 3 основных типа ОГМ: фукозилированные – 35–50%, сиализированные – 12–14%, нефукозилированные нейтральные – 42–55% [17]. Фукозилированные ОГМ составляют более 60% общего их количества. Наиболее распространенным ОГМ является 2'-фукозиллактоза (2'FL), чья концентрация достигает почти 30% общего числа ОГМ, которая, согласно последним данным, претерпевает наименьшие количественные изменения в течение всего периода лактации [18, 19] (рис. 1).

В настоящее время известно, что генетические и негенетические факторы влияют на общий состав и концентрацию ОГМ. Например, их более высокое содержание можно обнаружить в ГМ женщин, у которых дети появились на свет недоношенными. Тогда фукозилирование регулируется не так хорошо, что приводит к более высоким колебаниям

Рис. 1. Общий состав и пропорции ГМ.

Fig. 1. Breast milk overall composition and proportions.

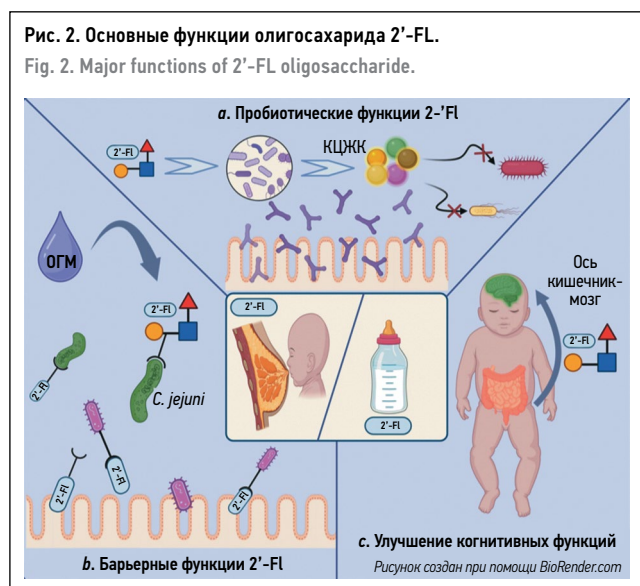


Примечание. DFI - дифукозиллактоза, LNDFN - лакто-N-дифукогексаоза, LNFP - лакто-N-фукопентаоза.

процентного соотношения 2'FL [20]. Факторы окружающей среды, такие как режим питания, играют ключевую роль, поскольку высокое потребление сахара уже давно признано потенциальным фактором экологического риска увеличения частоты многих неинфекционных заболеваний, включая ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа [21]. По последним опубликованным данным 2024 г., потребление сахара лактирующими женщинами отрицательно коррелирует с концентрацией 2'FL и уже через месяц снижает его уровень, тогда как оптимальное содержание витаминов D, C, K, минералов (калия), микроэлементов (цинка) положительно взаимодействует с этим олигосахаридом, повышая его концентрацию [22]. К факторам риска со стороны окружающей среды также можно отнести и географическое положение. В исследовании С. Gómez-Gallego и соавт. (2018 г.) у здоровых женщин из Финляндии, Испании, Южной Африки и Китая метаболиты показали значительные различия в содержании ОГМ, таких как Gal, 2'-FL, 3'-FL [23].

Что же касается генетического компонента, то особый клинический интерес представляет упомянутый нами α 1,2-связанный фукозилированный олигосахарид 2'FL, считающийся индикатором секреторного статуса, который не всегда присутствует в период лактации у некоторых женщин. У женщин различной национальности есть определенные ферменты, которые могут продуцировать соответствующие молочные олигосахариды. Ими являются фукозилтрансфераза-3 (*FUT3*), или ген Льюиса (*Le*), и *FUT2*, или секреторный ген (*Se*). *FUT2* имеет доминантный аллель, который кодирует фермент, и рецессивный аллель, который не продуцирует функциональный фермент. Например, *FUT2* необходим матери для синтеза 2'FL. Этих женщин относят к категории «секреторы». Напротив, женщин с неактивным *FUT2* называют «несекреторы», т.к. они не имеют 2'FL в ГМ. Аналогично *FUT3* обладает функциональным доминантным аллелем и нефункциональным рецессивным аллелем. На основании приведенных критериев женщин можно разделить на 4 категории: *Le*-позитивные секреторы (*Se+* *Le+*), *Le*-негативные секреторы (*Se+* *Le-*), *Le* положительные несекреторы (*Se-* *Le+*), *Le*-отрицательные несекреторы (*Se-* *Le-*). Можно сказать о том, что *Se* кодирует *FUT2*, необходимый для синтеза 2'FL, который будет экспрессироваться на протяжении всего периода лактации. Соответственно, секреторное молоко (*Se+*) женщины характеризуется обилием α 1-2-фукозилированных ОГМ, а именно 2'FL [24, 25]. Приведенные факторы играют ведущую роль в одной из главных функций ОГМ – формировании кишечной микробиоты.

В просвете кишечника неперевариваемые молочные олигосахариды способствуют формированию и сохранению



здоровья человека [26]. ОГМ являются внутренними компонентами, которые влияют на микробиоту кишечника, обеспечивая источник энергии для полезных кишечных бактерий. Кроме того, они влияют на здоровье хозяина, выступая в качестве рецептора-ловушки для условно-патогенных микроорганизмов на поверхности СО [27]. Появляется все больше свидетельств того, что ОГМ могут влиять на снижение младенческой смертности и заболеваемости у недоношенных детей, например путем формирования благоприятного кишечного микробиома, защищающего от некروتизирующего энтероколита, кандидоза и других заболеваний, связанных с иммунитетом [28].

ОГМ не расщепляются пищеварительными ферментами младенца и, соответственно, могут достигать дистальных отделов подвздошной и толстой кишки [1]. Поскольку единственным **естественным** источником ОГМ является ГМ матери, исследования показали, что у младенцев, которых кормят грудью, отмечается повышенное содержание облигатных анаэробов, таких как *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, в первые несколько недель жизни по сравнению с теми детьми, кто находился на искусственном вскармливании (ИВ) [29]. Последние данные доказывают, что дети, вскармливаемые ГМ, содержащим 2'FL, демонстрируют более высокие популяции *Bifidobacterium*. Исследование М. Gurung и соавт. (2024 г.) на мышинной модели показало характерную структуру микробного сообщества от матерей-«секретеров», с обилием 2'FL, где преобладали представители рода *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Blautia*, в отличие от матерей-«несекретеров», у которых выявлено высокое содержание *Akkermansia*, *Enterocloster*, *Klebsiella*, что еще раз подтверждает связь с генотипом секретора у взрослых [30]. Стоит отметить, что кесарево сечение частично меняет микробиом новорожденного. Определение секреторного статуса у женщин, рожавших методом кесарева сечения, позволяет выявить детей с особыми потребностями, которых параллельно с вскармливанием материнским молоком можно докармливать 2'FL для более успешного формирования микробиома [31].

Bifidobacterium и *Bacteroides* метаболизируют ОГМ и используют их в качестве источника энергии с выделением короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [32]. Соответственно, потребление ОГМ можно рассматривать

как способ не только поддержания здорового микробиома, но и доставки КЦЖК в кишечник младенцев (рис. 2) [33]. В исследовании 2023 г. на искусственно созданной модели толстой кишки добавление 2'FL уменьшало α -разнообразие и увеличивало количество *Bifidobacterium*. Уровни уксусной кислоты и суммы всех КЦЖК также имели тенденцию к увеличению [34]. Сообщается, что 2'FL может значительно снизить частоту диареи у детей, находящихся на ГВ [35]. Основная причина может заключаться в том, что 2'FL стабильно ингибирует токсин, вырабатываемый *Escherichia coli*, предотвращая риск развития секреторной диареи, соответственно, он активно доказывает свои пробиотические свойства [36, 37]. В исследованиях in vitro G. Ruiz-Palacios и соавт. (2003 г.) продемонстрировали, что ОГМ ингибируют адгезию *Campylobacter jejuni* к ЭК, которая, как известно, является одной из основных причин бактериальной диареи во всем мире (рис. 2) [38]. В дополнение к этому в исследовании J. Hoeflinger и соавт. (2015 г.) сообщалось о том, что ни один из штаммов *Enterobacteriaceae* не продемонстрировал роста на среде, которая содержала 2'FL [39].

Следовательно, 2'FL может ингибировать колонизацию вредных бактерий посредством связывания рецепторов клеточной поверхности и усиления БФ кишечника. Впервые обнаружено, что 2'FL может избирательно увеличивать количество *Akkermansia* и повышать экспрессию муцина, который участвует в образовании кишечного барьера. Недавние исследования показали, что *Akkermansia* может быть связана с лечением некоторых хронических заболеваний, таких как ожирение и диабет [38]. Добавки с 2'FL снижают и переносятся глюкозы. Данные эффекты сопровождаются рядом изменений в слое кишечной слизи, включая ее выработку и состав, а также экспрессию генов, участвующих в ее секреции. Кроме того, 2'FL увеличивает количество бактериальных гликозилгидролаз, участвующих в расщеплении муциногликана. Приведенные изменения также связаны со значительным увеличением и преобладанием родов бактерий *Akkermansia* и *Bacteroides* [40]. В дополнение к этому свойство ОГМ участвовать в формировании здорового микробиома кажется многообещающим фактором в предотвращении аллергии. Обнаружено, что введение 2'FL и 6-сиалиллактозы (6'-SL) в раннем возрасте снижает показатели гистопатологии легких, характерных для бронхиальной астмы, а именно уровни циркулирующего иммуноглобулина Е, цитокинов и инфильтрацию воспалительными клетками [41]. Еще одну уникальную способность ОГМ продемонстрировало исследование С. Sodhi и соавт. (2023 г.), в котором введение 2'FL влияло на провоспалительную ось «кишечник-мозг» и предотвращало нейровоспаление. Его противовоспалительное действие и играло защитную роль при артериальном тромбозе. Следовательно, можно считать, что 2'FL обладает терапевтическим потенциалом для предотвращения когнитивных нарушений, а также, принимая во внимание данные последних исследований, улучшает когнитивное развитие у детей в возрасте 2 лет (см. рис. 2) [42–45].

Комплексная роль 2'FL в искусственных смесях

Исходя из изложенных данных, дети, находящиеся на ГВ, в отличие от младенцев на ИВ, контактируют с другим набором бактерий, а также с олигосахаридами и гликопротеинами, которые оказывают влияние на колонизацию и созревание кишечника [46]. Аналогичным образом дети грудного

возраста, потребляющие детскую смесь без ОГМ, обладают отличной микробиотой по сравнению с теми, кто принимает обогащенные смеси [47]. Именно отсутствие ОГМ в детском питании является одним из факторов, который приводит к различиям в показателях здоровья между детьми, находящимися на разных видах вскармливания.

Благодаря быстрому развитию в области технологий современные смеси могут обеспечить младенцев, не получающих ГМ, олигосахаридами, идентичными тем, которые содержатся в материнском молоке. Клинические исследования продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость таких детских смесей. Не стоит забывать о том, что и неперевариваемые волокна, такие как галактоолигосахариды (ГОС), классифицируемые как пребиотики, добавляются в доступные детские смеси, также обеспечивая достойную альтернативу ОГМ [24]. В настоящее время в детских смесях используют комбинацию ГОС и 2'FL. Исследования показали, что такое сочетание очень эффективно, а их множественные функции идентичны тем, которые получает ребенок с ГМ. 2'FL стал отправной точкой для производства ОГМ из-за его обилия в молоке и простой структуры [48]. Когда младенцев кормят смесью, дополненной 2'FL, у них развивается характерный бактериальный профиль стула, который больше похож на профиль младенцев, находящихся на ГВ, а бактериальное разнообразие детей в возрасте 3 мес демонстрирует повышенную колонизацию полезными *Bifidobacterium* и снижение колонизации патогенными микроорганизмами [44, 49]. Множественные научные исследования, в которых проверяли переносимость и безопасность детской смеси, содержащей 2'FL единично или в комбинации с ГОС, показывают отсутствие различий в антропометрических данных, частоте и консистенции стула, появлении срыгиваний и других нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта в сравнении с младенцами на ГВ [50, 51]. Результаты исследования E. Mortaz и соавт. (2022 г.) показали, что такая комбинация обладает антибактериальными свойствами и способна подавлять рост болезнетворных бактерий, повышая их способность к фагоцитозу нейтрофилами [52]. 2'FL в детской смеси может ингибировать адгезию *C. jejuni*, энтеропатогенной *E. coli*, *Salmonella enterica subsp.* и *Pseudomonas aeruginosa* к линии клеток кишечника человека Caco-2. Кроме того, адгезия *Pseudomonas aeruginosa* в значительной степени подавлена 2'FL (снижена на 24%). Приведенные результаты подтверждают биологическую и функциональную активность биотехнологически синтезированных ОГМ [53].

ГОС и 2'FL способствуют пролиферации *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также увеличивают относительную численность кишечных *Bacteroides* и *Clostridium* – известных продуцентов КЦЖК в кишечнике [54–56]. КЦЖК не только снижают уровень кислотности кишечника и подавляют рост вредных бактерий, но и коррелируют с иммунной системой. Известно, что средние и высокие дозы ОГМ способствуют пролиферации бактерий, продуцирующих уксусную, пропионовую и масляную кислоты. Пролиферация клеток кишечника тесно связана с функцией абсорбции. Изучено, что ГОС и 2'FL могут восстанавливать нарушение регуляции кишечной флоры путем высвобождения этих кислот, ингибируя воспаление и улучшая вызванное антибиотиками повреждение кишечника и его БФ [57]. Комплексная добавка ГОС с 2'FL регулирует иммунное развитие. В исследовании M. Xi и соавт. (2023 г.)

ГОС увеличивали экспрессию белков плотных контактов (окклюдина и зонулина), повышали уровень секреторного иммуноглобулина А и альбумина, значительно снижали экспрессию нуклеарного фактора каппа-би, уровень липополисахаридов и интерлейкинов [58]. У младенцев, получающих смесь с добавлением некоторых ОГМ (включая 2'FL), наблюдается картина про- и противовоспалительных цитокинов, более близкая к таковой у детей, находящихся исключительно на ГВ [59, 60]. На моделях как зрелых, так и незрелых ЭК кишечника показано, что 2'FL снижает экспрессию белка CD-14 и увеличивает относительное количество негативных регуляторных молекул, одновременно подавляя нуклеарный фактор каппа-би, блокируя, соответственно, выработку воспалительных цитокинов [61]. Предполагается, что приведенные эффекты снижают появление атопического дерматита в течение первых 6 мес и обеспечивают более низкую заболеваемость детей в возрасте до 2 лет [62, 63].

С учетом представленных данных интересны новые детские молочные смеси INFANY (COOP ISIGNY SAINTE-MERE, Франция, по заказу АО «ПРОГРЕСС») для ИВ или смешанного вскармливания с рождения, в состав которых включена комбинация 2'FL и ГОС. Исследования показывают потенциальную пользу такого сочетания для здоровья ребенка первого года жизни и раннего возраста.

Разработка и производство детских молочных смесей, обогащенных 2'FL (в том числе в комплексе с пребиотическими олигосахаридами), представляют многообещающую перспективу в детском питании. Поскольку незаменимые биологические функции ГМ приносят младенцам многочисленные преимущества, то в отсутствие ГВ добавка 2'FL поможет сформировать кишечный микробиом, запустить иммунное развитие и регуляцию, максимально приближенную к таковой у новорожденных на ГВ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

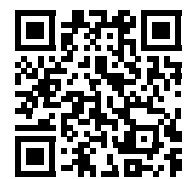
Литература/References

- Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, et al. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:143-69. DOI:10.1146/annurev-nutr-071813-105721
- Ventura M, Milani C, Lugli GA, van Sinderen D. Health benefits conferred by the human gut microbiota during infancy. *Microb Biotechnol.* 2019;12(2):243-8. DOI:10.1111/1751-7915.13334
- Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun.* 2018;9(1):4169. DOI:10.1038/s41467-018-06473-x
- Noel G, In JG, Lemme-Dumit JM, et al. Human Breast Milk Enhances Intestinal Mucosal Barrier Function and Innate Immunity in a Healthy Pediatric Human Antenatal Model. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:685171. DOI:10.3389/fcell.2021.685171
- Guo M. Introduction: trends and issues in breastfeeding and the use of infant formula. *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology.* 2014;1-16. DOI:10.1533/9780857099150.1
- Gila-Diaz A, Arribas SM, Algara A, et al. A Review of Bioactive Factors in Human Breastmilk: A Focus on Prematurity. *Nutrients.* 2019;11(6). DOI:10.3390/nu1061307
- Urashima T, Asakuma S, Leo F, et al. The predominance of type I oligosaccharides is a feature specific to human breast milk. *Adv Nutr.* 2012;3(3):473S-82S. DOI:10.3945/an.111.001412
- Zivkovic AM, Lewis ZT, German JB, Mills DA. Establishment of a milk-oriented microbiota (MOM) in early life: how babies meet their MOMs. *Funct Food Rev.* 2013;5:3-12. DOI:10.2310/6180.2009.00035
- Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:37-58. DOI:10.1146/annurev.nutr.25.050304.092553
- Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, et al. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):321-7. DOI:10.1097/MPG.0b013e31824fb899
- Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl. 1(Suppl. 1):4653-8. DOI:10.1073/pnas.1000083107
- Fürst A, Ford B, Hentschel H, Bode L. Human Milk Oligosaccharides in Antenatal Colostrum: A Case Study. *Breastfeed Med.* 2024;19(8):652-8. DOI:10.1089/bfm.2024.0048
- Wang H, Zhang X, Kang P, et al. Variations in Oligosaccharides and N/O-Glycans in Human Milk through the Eight-Month Lactation Period. *J Agric Food Chem.* 2022;70(44):14272-83. DOI:10.1021/acs.jafc.2c05869
- Bermejo-Haro MY, Camacho-Pacheco RT, Brito-Pérez Y, Mancilla-Herrera I. The hormonal physiology of immune components in breast milk and their impact on the infant immune response. *Mol Cell Endocrinol.* 2023;572:111956. DOI:10.1016/j.mce.2023.111956
- Barnum CR, Paviani B, Couture G, et al. Engineered plants provide a photosynthetic platform for the production of diverse human milk oligosaccharides. *Nat Food.* 2024;5(6):480-90. DOI:10.1038/s43016-024-00996-x
- Orczyk-Pawitowicz M, Lis-Kuberka J. The Impact of Dietary Fucosylated Oligosaccharides and Glycoproteins of Human Milk on Infant Well-Being. *Nutrients.* 2020;12(4). DOI:10.3390/nu12041105
- Ruhaak LR, Lebrilla CB. Analysis and role of oligosaccharides in milk. *BMB Rep.* 2012;45(8):442-51. DOI:10.5483/BMBRep.2012.45.8.161
- Sprenger N, Tytgat HLP, Binia A, et al. Biology of human milk oligosaccharides: From basic science to clinical evidence. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(2):280-99. DOI:10.1111/jhn.12990
- Plows JF, Berger PK, Jones RB, et al. Longitudinal Changes in Human Milk Oligosaccharides (HMOs) Over the Course of 24 Months of Lactation. *J Nutr.* 2021;151(4):876-82. DOI:10.1093/jn/nxaa427
- De Leoz ML, Gaerlan SC, Strum JS, et al. Lacto-N-tetraose, fucosylation, and secretor status are highly variable in human milk oligosaccharides from women delivering preterm. *J Proteome Res.* 2012;11(9):4662-72. DOI:10.1021/pr3004979
- Ma X, Nan F, Liang H, et al. Excessive intake of sugar: An accomplice of inflammation. *Front Immunol.* 2022;13:988481. DOI:10.3389/fimmu.2022.988481
- Mokhtari P, Schmidt KA, Zamanian H, et al. Maternal Diet Associated with Oligosaccharide Abundances in Human Milk from Latina Mothers. *Nutrients.* 2024;16(12). DOI:10.3390/nu16121795
- Gómez-Gallego C, Morales JM, Monleón D, et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients.* 2018;10(10). DOI:10.3390/nu10101355
- Akkerman R, Faas MM, de Vos P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(9):1486-97. DOI:10.1080/10408398.2017.1414030
- Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients.* 2018;10(9). DOI:10.3390/nu10091161
- Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients.* 2018;10(11). DOI:10.3390/nu10111599

27. Cheong KL, Chen S, Teng B, et al. Oligosaccharides as Potential Regulators of Gut Microbiota and Intestinal Health in Post-COVID-19 Management. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6). DOI:10.3390/ph16060860
28. Moukarzel S, Bode L. Human Milk Oligosaccharides and the Preterm Infant: A Journey in Sickness and in Health. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):193–207. DOI:10.1016/j.clp.2016.11.014
29. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem. *ISME J*. 2020;14(2):635–48. DOI:10.1038/s41396-019-0553-2
30. Gurung M, Schlegel BT, Rajasundaram D, et al. Microbiota from human infants consuming secretors or non-secretors mothers' milk impacts the gut and immune system in mice. *mSystems*. 2024;9(4):e0029424. DOI:10.1128/msystems.00294-24
31. Tonon KM, Morais TB, Taddei CR, et al. Gut microbiota comparison of vaginally and cesarean born infants exclusively breastfed by mothers secreting α -1-2 fucosylated oligosaccharides in breast milk. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246839. DOI:10.1371/journal.pone.0246839
32. Kirmiz N, Robinson RC, Shah IM, et al. Milk Glycans and Their Interaction with the Infant-Gut Microbiota. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018;9:429–50. DOI:10.1146/annurev-food-030216-030207
33. Pekdemir B, Karav S. Exploring the diverse biological significance and roles of fucosylated oligosaccharides. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1403727. DOI:10.3389/fmolb.2024.1403727
34. Salli K, Hirvonen J, Anglenius H, et al. The Effect of Human Milk Oligosaccharides and Bifidobacterium longum subspecies infantis Bi-26 on Simulated Infant Gut Microbiome and Metabolites. *Microorganisms*. 2023;11(6). DOI:10.3390/microorganisms11061553
35. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Noiman A, et al. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl. 3):S15. DOI:10.1186/1471-2458-11-S3-S15
36. Yu S, Liu JJ, Yun EJ, et al. Production of a human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose by metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Microb Cell Fact*. 2018;17(1):101. DOI:10.1186/s12934-018-0947-2
37. Wang Y, Zou Y, Wang J, et al. The Protective Effects of 2'-Fucosyllactose against *E. Coli* O157 Infection Are Mediated by the Regulation of Gut Microbiota and the Inhibition of Pathogen Adhesion. *Nutrients*. 2020;12(5). DOI:10.3390/nu12051284
38. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, et al. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem*. 2003;278(16):14112–20. DOI:10.1074/jbc.M207744200
39. Hoeflinger JL, Davis SR, Chow J, Miller MJ. In vitro impact of human milk oligosaccharides on Enterobacteriaceae growth. *J Agric Food Chem*. 2015;63(12):3295–302. DOI:10.1021/jf505721p
40. Paone P, Latousakis D, Terrasi R, et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose protects against high-fat diet-induced obesity by changing intestinal mucus production, composition and degradation linked to changes in gut microbiota and faecal proteome profiles in mice. *Gut*. 2024. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330301
41. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019;12(4):843–50. DOI:10.1038/s41385-019-0160-6
42. Sodhi CP, Ahmad R, Fulton WB, et al. Human milk oligosaccharides reduce necrotizing enterocolitis-induced neuroinflammation and cognitive impairment in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023;325(1):G23–41. DOI:10.1152/ajpgi.00233.2022
43. Pak ME, Kim YJ, Kim H, et al. Anti-Neuroinflammatory Effects of the Human Milk Oligosaccharide, 2'-Fucosyllactose, Exerted via Modulation of M2 Microglial Activation in a Mouse Model of Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(6). DOI:10.3390/antiox12061281
44. Gao H, Fang B, Sun Z, et al. Effect of Human Milk Oligosaccharides on Learning and Memory in Mice with Alzheimer's Disease. *J Agric Food Chem*. 2024;72(2):1067–81. DOI:10.1021/acs.jafc.3c05949
45. Berger PK, Plows JF, Jones RB, et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228323. DOI:10.1371/journal.pone.0228323
46. Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, Davies PS. Mothers Secretor Status Affects Development of Childrens Microbiota Composition and Function: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161211. DOI:10.1371/journal.pone.0161211
47. Saraf MK, Piccolo BD, Bowlin AK, et al. Formula diet driven microbiota shifts tryptophan metabolism from serotonin to tryptamine in neonatal porcine colon. *Microbiome*. 2017;5(1):77. DOI:10.1186/s40168-017-0297-z
48. Захарова И.Н., Орбинская Я.В., Сугян Н.Г., и др. Олигосахариды грудного молока: что мы знаем о них сегодня? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;3:204–12 [Zakharova IN, Orbinskaia IaV, Sugian NG, et al. Breast milk oligosaccharides: what do we know today? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;3:204–12 (in Russian)]. DOI:10.26442/26586630.2022.3.201851
49. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–31. DOI:10.1097/MPG.0000000000001520
50. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(6):649–58. DOI:10.1097/MPG.0000000000000889
51. Kajzer J, Oliver J, Marriage B. Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides. *FASEB J*. 2016;30(Suppl. 1):671–4. DOI:10.1096/fasebj.30.1_supplement.671.4
52. Mortaz E, Nomani M, Adcock I, et al. Galactooligosaccharides and 2'-fucosyllactose can directly suppress growth of specific pathogenic microbes and affect phagocytosis of neutrophils. *Nutrition*. 2022;96:111601. DOI:10.1016/j.nut.2022.111601
53. Weichert S, Jennewein S, Hüfner E, et al. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res*. 2013;33(10):831–8. DOI:10.1016/j.nutres.2013.07.009
54. Bozorgmehr T, Boutin RCT, Woodward SE, et al. Early Life Exposure to Human Milk Oligosaccharides Reduces Allergic Response in a Murine Asthma Model. *J Immunol Res*. 2023;2023:9603576. DOI:10.1155/2023/9603576
55. Krumbek 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:10.1186/s40168-018-0494-4
56. Horigome A, Hisata K, Odamaki T, et al. Colonization of Supplemented Bifidobacterium breve M-16V in Low Birth Weight Infants and Its Effects on Their Gut Microbiota Weeks Post-administration. *Front Microbiol*. 2021;12:610080. DOI:10.3389/fmicb.2021.610080
57. Yang N, Lan T, Han Y, et al. Tributyrin alleviates gut microbiota dysbiosis to repair intestinal damage in antibiotic-treated mice. *PLoS One*. 2023;18(7):e0289364. DOI:10.1371/journal.pone.0289364
58. Xi M, Hao G, Yao Q, et al. Galactooligosaccharide Mediates NF- κ B Pathway to Improve Intestinal Barrier Function and Intestinal Microbiota. *Molecules*. 2023;28(22). DOI:10.3390/molecules28227611
59. Zhang S, Li T, Xie J, et al. Gold standard for nutrition: a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. *Microb Cell Fact*. 2021;20(1):108. DOI:10.1186/s12934-021-01599-y
60. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146(12):2559–66. DOI:10.3945/jn.116.236919
61. He Y, Liu S, Kling DE, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut*. 2016;65(1):33–46. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307544
62. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):814–9. DOI:10.1136/adc.2006.098251
63. Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr*. 2017;56(3):1293–301. DOI:10.1007/s00394-016-1180-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.09.2024



OMNIDOCTOR.RU