

Ферментация молочной основы с естественным образованием олигосахаридов грудного молока — новые возможности в адаптации детских смесей

О. Н. Комарова¹, <http://orcid.org/0000-0002-3741-8545>, komarovadoc@yandex.ru

А. И. Данилова², alena.danilova@danone.com

¹ Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

² Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», стр. 1

Резюме

Введение. Грудное молоко является лучшим питанием для ребенка. При невозможности грудного вскармливания перво-степенное значение имеет выбор детской молочной смеси. Важно, чтобы состав смеси отражал состав и эффекты грудного молока. Новым подходом к адаптации детской молочной смеси является особая технология ферментации молочной основы. Было продемонстрировано, что в результате ферментации происходит частичное расщепление макронутриентов, что способствует повышению биологической ценности и облегчает усвоение молочного продукта. Также в процессе ферментации молочной основы бактериальными штаммами образуются продукты их жизнедеятельности — различные метаболически активные соединения, постбиотики, которые приносят пользу для здоровья организму-хозяину.

Цель работы. Оценить представленные в национальной и международной литературе научные данные о биологической ценности ферментированных продуктов, влиянии процесса ферментации на макронутриенты, а также пользу использования ферментированной молочной основы в составе детской молочной смеси.

Результаты. Анализ литературы демонстрирует высокую научную заинтересованность в обозреваемой теме. Польза ферментированных продуктов обусловлена, среди прочего, образованием активных метаболитов молочнокислых бактерий, постбиотиков. К классу постбиотиков можно отнести широкий спектр соединений, например: пептиды, аминокислоты, жирные кислоты, олигосахариды грудного молока и т. д. Качество и количество постбиотиков определяются типом бактерий, использованных для закваски продукта, а также особенностями технологии сквашивания. Использование частично ферментированной молочной основы для создания детской молочной смеси является инновационным подходом в адаптации заменителей грудного молока, потому что позволяет приблизиться к составу и эффектам грудного молока. Одним из постбиотиков, образующихся в результате ферментации Лактофидус™, является олигосахарид 3'-галактозиллактоза (3'-GL), идентичный по своей структуре и свойствам 3'-GL грудного молока. В ходе исследований *in vivo* и *in vitro* были показаны безопасность и хорошая переносимость детских смесей, содержащих 3'-GL, а также положительное воздействие их на организм ребенка на местном и системном уровнях, в частности, в сочетании с пребиотиками scGOS/lcFOS (9:1).

Ключевые слова: заменители грудного молока, микробиота, олигосахариды грудного молока, ферментация, биотики, пребиотики, постбиотики, 3'-галактозиллактоза.

Для цитирования: Комарова О. Н., Данилова А. И. Ферментация молочной основы с естественным образованием олигосахаридов грудного молока — новые возможности в адаптации детских смесей. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 50-56. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.006>

Конфликт интересов. Статья подготовлена при участии компании «Нутриция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Fermentation of the milk base with the natural formation of breast milk oligosaccharides – new opportunities in the adaptation of infant formula

Oxana N. Komarova¹, <http://orcid.org/0000-0002-3741-8545>, komarovadoc@yandex.ru

Alena I. Danilova², alena.danilova@danone.com

¹ Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

² Nutricia Limited Liability Company; 1 building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia

Abstract

Background. Breast milk is the best nutrition for a baby. If breastfeeding is not possible, the choice of infant formula is of paramount importance. It is important that the composition of the formula reflects the composition and effects of breast milk. A new approach to adapting infant formula is a special technology for fermenting the milk base. It has been demonstrated that as a result of fermentation, partial breakdown of macronutrients occurs, which increases the biological value and facilitates the digestion of the dairy product. Also, during the fermentation of the milk base by bacterial strains, their metabolic products are formed – various metabolically active compounds, postbiotics, which bring health benefits to the host organism.

Objective. To evaluate the scientific evidence presented in the national and international literature on the biological value of fermented foods, the effect of the fermentation process on macronutrients, and the benefits of using a fermented milk base in infant formula.

Results. Analysis of the literature demonstrates high scientific interest in the topic under review. The benefits of fermented foods are due, among other things, to the formation of active metabolites of lactic acid bacteria, postbiotics. The class of postbiotics includes a wide range of compounds, for example: peptides, amino acids, fatty acids, breast milk oligosaccharides, etc. The quality and quantity of postbiotics is determined by the type of bacteria used to ferment the product, as well as the characteristics of the ripening technology. The use of a partially fermented milk base to create infant formula is an innovative approach in adapting breast milk substitutes because it allows us to get closer to the composition and effect of breast milk. One of the postbiotics formed as a result of Lactofidus™ fermentation is the oligosaccharide 3'-galactosyllactose (3'-GL), identical in structure and properties to 3'-GL of breast milk. *In vivo* and *in vitro* studies have shown the safety and good tolerability of infant formulas containing 3'-GL, as well as their positive effects on the child's body at the local and systemic levels, in particular, in combination with prebiotics scGOS/lcFOS (9:1).

Keywords: infant formula, microbiota, human milk oligosaccharides, fermentation, biotics, prebiotics, postbiotics, 3'-galactosyllactose.

For citation: Komarova O. N., Danilova A. I. Fermentation of the milk base with the natural formation of breast milk oligosaccharides – new opportunities in the adaptation of infant formula. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 50-56 (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.006>

Conflict of interests. The article was prepared with the participation of Nutricia Company. This did not affect the author's opinion in any way.

Единственным питанием, способным полностью удовлетворить потребности ребенка с рождения, а также в критические периоды его активного роста и развития, является грудное молоко (ГМ). Состав ГМ сформирован в ходе биологической эволюции человечества, он сложно воспроизводим, поэтому имеет неоспоримые преимущества перед искусственным вскармливанием, которые заключаются в возможности дотации не только качественных питательных веществ – макро- и микронутриентов в необходимом для роста и развития количестве, но и нутритивных факторов – биологически активных компонентов, влияющих на биологические процессы, происходящие в организме ребенка, которые являются слагаемыми его здоровья [1].

Состав ГМ варьирует и зависит от многих факторов (состояния здоровья матери и младенца, стадии лактации), он изменяется в процессе одного кормления, может быть связан с рационом питания матери и окружающей средой и, возможно, с генетическими факторами.

Биоактивные компоненты поступают в ГМ из разных источников: вырабатываются и секретируются эпителием молочной железы или клетками, содержащимися в молоке, или переносятся через эпителий молочной железы из сыворотки крови матери посредством транспорта, опосредованного рецепторами [2]. Кроме того, эпителием молочной железы выделяются глобулы молочного жира (ГМЖ). ГМЖ имеют три слоя мембраны, два из которых состоят из мембранных белков и липидов. В состав мембраноспецифических белков входят гликозилированные

белки и ферменты, муцин 1, муцин 15, бутирофилин, ксантиноксидаза, лактадгерин, перилипин-2, остеопонтин. Белки мембраны ГМЖ (МГМЖ) способствуют развитию микробиоты кишечника, иммунных функций, обладают антимикробным и противовирусным действием. Липиды МГМЖ (цереброзиды, глюкозилцерамид, лактозилцерамид, ганглиозиды и гликолипиды, богатые сиаловой кислотой) улучшают барьерные функции кишечного эпителия и поддерживают его структурную целостность, а также участвуют в построении мембран клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и быстроразвивающейся нервной ткани ребенка [3].

ГМ является самым важным постнатальным фактором иммунологического и метаболического программирования здоровья ребенка. Существуют убедительные доказательства влияния отдельных компонентов ГМ, в частности, омега-3 жирных кислот, лактоферрина, холестерина, олигосахаридов (ОГ) на экспрессию генов и соответственно снижение риска метаболических и иммунных расстройств. Как показывают результаты, полученные при проведении эпидемиологических исследований, грудное вскармливание оказывает как непосредственное, так и отдаленное положительное влияние на здоровье детей и их матерей. Подтверждена роль ГМ в профилактике острых и хронических инфекций у детей. Грудное вскармливание способствует снижению случаев развития среднего отита, инфекций ЖКТ, дыхательных путей, лейкоза и синдрома внезапной младенческой смерти у детей [4]. К долгосрочным преимуществам относятся уменьшение

случаев сахарного диабета (СД) 2 типа, лейкемии, расстройств аутистического спектра и ожирения, а также благотворное влияние на коэффициент интеллекта (IQ) и социальное поведение детей. Продолжительность грудного вскармливания более 12 месяцев ассоциируется с уменьшением риска рака молочной железы и яичников, а также СД 2 типа у матери [5].

Олигосахариды грудного молока (ОГМ)

Среди нутритивных факторов ГМ ОГ представлены в самом большом объеме, а среди нутритивных занимают третье место по количеству после лактозы и липидов. ГМ содержит гораздо больше ОГ, чем молоко любого животного. ОГМ синтезируются в молочной железе и представляют собой сложные углеводы — неперевариваемые гликаны.

В настоящее время идентифицировано более 200 структурно различных ОГМ. Они состоят из пяти моносахаридных компонентов: галактозы, глюкозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина и производной сиаловой кислоты — N-ацетилнейраминовой кислоты [6].

Состав ОГМ зависит от секреторного статуса кормящей женщины, а также от присутствия в генотипе матери H-антигена и антигенов системы Lewis. Влияние указанных генетических факторов определяет профиль ОГМ, специфичный для носителей той или иной группы крови. Объясняется это тем, что различные гликозилтрансферазы, катализирующие синтез ОГМ, кодируются генами, ответственными за синтез групповых антигенов крови [7].

Различия в составе ОГМ, в отличие от групп крови, не создают несовместимости, так что всех матерей можно считать универсальными донорами. Напротив, поскольку патогенные микроорганизмы отличаются своей способностью связываться со специфическими ОГ, разный состав ОГМ способствует большей защите от инфицирования. Хотя было обнаружено, что генетический профиль матери оказывает значительное влияние на состав ОГМ в ГМ матери, особенно фукозилированных ОГ, стадия лактации является основным фактором, определяющим количество ОГ.

Значительное влияние на экспрессию ОГ может оказывать также эпигенетика [6]. Так, 3'- и 6'-галактозиллактозы (3'-GL и 6'-GL) выделены из $\geq 75\%$ образцов ГМ. Было количественно определено 15 сиалированных и нейтральных ОГ с высокой чувствительностью, идентифицирующих 3'-GL и 6'-GL в молозиве, переходном и зрелом женском молоке. При этом 3'-GL определялась в количестве 0,08 г/л в молозиве, далее отмечались колебания в течение 21 дня от рождения ребенка (от 0,005 до 0,039 г/л), а затем она содержалась в стабильном количестве в зрелом ГМ [8]. Таким образом, ГМ содержит 3'-GL и 6'-GL на разных стадиях лактации, хотя показана варибельность их определения между различными секреторными группами [18].

ОГМ выполняют различные физиологические функции — формирование кишечной микробиоты младенца, укрепление желудочно-кишечного барьера, непосредственное влияние на иммунную систему, головной мозг и когнитивное развитие ребенка [9]. ОГМ поступают в ЖКТ ребенка с ГМ. ОГМ устойчивы к ферментам поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, а также к низкому pH желудка. Большинство ОГМ либо метаболизируется кишечной микробиотой младенца, либо выводится из организма в неизменном виде. Примерно 1-2% от употребляемых ОГМ всасывается, попадает в системный кровоток и выводится с мочой [6]. Поступая в кишечник, ОГМ способствуют росту утилизирующих их видов *Bifidobacterium* (*B.*), на долю которых приходится почти 50-90% от общей популяции бактерий, обнаруженных в кале новорожденных на грудном

вскармливании. В первые 1000 дней жизни в кишечной микробиоте здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают бифидобактерии детского типа — *B. longum* subsp. *Infantis*, *B. bifidum*, *B. breve* и *B. longum* subsp. *Longum*. *B. longum* subsp. *Infantis* являются наиболее эффективным потребителем ОГМ, а *B. bifidum* и *B. breve* частично метаболизируют ОГМ [7]. Известно, что несколько видов *Bacteroides* также метаболизируют ОГМ. В процессе ферментации ОГМ бактериями происходит образование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые создают среду с низким pH в толстой кишке. Таким образом формируется среда, способствующая росту полезных бактерий и подавлению патогенных микроорганизмов [7].

ОГМ способны предупредить внедрение инфекционных агентов, обладая свойствами адгезии к патогенам: структура ОГМ подобна структуре гликанов клеток эпителия и крови, которые служат рецепторами для патогенов [6]. ОГМ связывают молекулы адгезии патогенных бактерий, вирусов и простейших, а также предотвращают связывание с рецепторами клеток организма-хозяина. Лишенные адгезивных свойств бактерии, вирусы и грибы утрачивают способность фиксироваться на клетках эпителия тканей и вызывать патогенные эффекты. В исследованиях показана способность ОГМ снижать риск возникновения инфекций кишечника, верхних дыхательных и мочевыводящих путей при грудном вскармливании по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. В частности, влияние ОГМ на уменьшение эпизодов диареи, ассоциированной с кампилобактерной инфекцией, подтверждено в проспективном исследовании на почти 100 парах «мать — новорожденный» [10]. ОГМ подавляют связывание *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* серовара *fyris*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также ротавирусов, норовирусов с клетками эпителия [11].

ОГМ различной структуры могут непосредственно воздействовать на клетки кишечного эпителия. Прямые взаимодействия между ОГМ и эпителиальными клетками кишечника младенца влияют на экспрессию генов, клеточный цикл и гликозилирование клеточной поверхности, регулируют их рост, дифференцировку и апоптоз [8]. Считается, что формирование микробиоты кишечника младенца и ее метаболическая активность являются важным механизмом, посредством которого ОГМ влияют на развитие иммунной системы [9]. Кроме того, когда ОГМ достигают толстой кишки и затем всасываются в кровь в неизменном виде, они могут играть системную иммуномодулирующую роль, опосредуя межклеточные взаимодействия в иммунной системе [8]. В доклинических исследованиях был продемонстрирован противовоспалительный эффект 3'-GL в отношении кишечного барьера. Так, при обработке эпителиальных клеток кишечника грибковым токсином, клетки, которые были предварительно обработаны раствором, содержащим 3'-GL, были менее подвержены разрушающему клеточный барьер действию токсина по сравнению с необработанными клетками. Также показано, что галактозиллактозы, в том числе и 3'-GL, молозива и переходного ГМ снижали экспрессию ИЛ-8, MIP-3 α и MCP-1, индуцированную фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкином-1 β (ИЛ-1 β), до 48-51% и патогенами ИЛ-8 и MCP-1 — до 26-30% от положительного контроля. Галактозиллактозы ослабляют активацию NF- κ B, уменьшая воспалительный процесс в эпителиальных клетках кишечника взрослого человека и в незрелом кишечнике ребенка. Таким образом, галактозиллактозы ГМ обладают противовоспалительными свойствами и способствуют модуляции врожденного иммунитета.

Бактерии в ГМ

К настоящему времени принято считать доказанным, что ГМ обеспечивает ребенку как пассивный иммунитет, так и активно модулирует развитие иммунной системы, благодаря не только содержащимся в нем разнообразным иммуноактивным компонентам, но и с помощью бактерий, передаваемых от матери. Фактически ГМ является одним из основных источников бактерий в кишечнике ребенка на грудном вскармливании. Известно, что ребенок, потребляющий примерно 800 мл молока в день, ежедневно поглощает от 1×10^5 до 1×10^7 бактерий [12]. На сегодняшний день из образцов ГМ выделено более 200 различных видов бактерий, принадлежащих примерно к 50 различным родам. Таким образом, ГМ не является стерильным, как предполагалось ранее, а служит источником синбионтных бактерий для новорожденных. ГМ представляет собой динамичную экосистему для нескольких видов бактерий, которая может видоизменяться на разных стадиях лактации в соответствии с потребностями ребенка. Показано, что одни и те же штаммы бактерий были обнаружены как в ГМ, так и в фекалиях младенцев разных пар «мать – младенец», подтверждающая роль ГМ в бактериальной колонизации кишечника ребенка [13].

Наиболее частыми бактериями, обнаруживаемыми в ГМ, являются виды *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Lactococcus* и *Lactobacillus* [14]. Предполагается, что некоторые бактерии из микробиоты ЖКТ матери могут попадать в молочную железу по энтеромаммарному пути через механизм, включающий дендритные клетки и клетки CD18⁺, которые могут захватывать непатогенные бактерии из просвета кишечника и переносить их в лактирующую молочную железу. Другие бактерии, такие как *Staphylococcus*, *Corynebacterium* или *Propionibacterium*, могут быть выделены с поверхности кожи матери и также часто встречаются в ГМ. Вероятно, они предотвращают колонизацию организма-хозяина, например, такими патогенами, как *S. aureus* [15].

Результаты исследований Soto с соавт. показывают, что виды *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. являются обычными представителями микробиоты ГМ, при отсутствии антибиотикотерапии у матери во время беременности или кормления грудью, и присутствие таких бактерий может быть маркером здоровой микробиоты ГМ. Наиболее часто выделяемыми и обнаруживаемыми видами *Lactobacillus* (*L.*) были *L. salivarius* (35%), несколько реже – *L. fermentum* (25%) и *L. gasseri* (21,88%), а из вида *Bifidobacterium* – *B. breve* (13,75%). Пробиотические бактерии в ГМ способствуют формированию микробиома младенца. Они могут регулировать иммунную функцию и усиливать защиту от кишечных патогенов [16].

Микробные метаболиты в ГМ и постбиотики

С помощью исследований метаболома с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса обнаружено, что помимо бактерий ГМ содержат их метаболиты, например, КЦЖК, пептиды, ОГ, а также инактивированные бактериальные клетки, которые также естественным образом могут попадать в ГМ. Эти метаболиты можно назвать натуральными постбиотиками. Показано, что некоторые постбиотики ГМ поддерживают барьерную функцию кишечного эпителия, модулируют сигнальные пути, регулирующие процесс воспаления, оказывают иммуномодулирующее и антимикробное воздействие на кишечник, способствуя функционированию и развитию иммунной системы ребенка [17].

Постбиотики – это соединения, образующиеся в результате метаболической активности бактерий или высвобождающиеся после бактериального лизиса. Вне организма они

образуются при ферментации различных пищевых продуктов микроорганизмами, например, молока. Постбиотики разнообразны по своей химической структуре и представлены углеводами, белками, липидами, а также витаминами, органическими кислотами и сложными молекулами. Наиболее известные среди них – КЦЖК, молочная кислота, бактериоцины, ферменты, эндо- и экзополисахариды, витамины, антиоксиданты, пептиды, ОГ; компоненты, высвобождаемые из лизированных клеток (ДНК, РНК, клеточные стенки), а также белки поверхностного слоя клеток [18].

Каждый из перечисленных веществ и компонентов обладает различными индивидуальными свойствами, которые могут оказывать влияние как на местном уровне, например, в кишечнике, так и на системном – во всем организме. Говоря о функциональной активности постбиотиков в целом, важно указать на их способность оказывать иммуномодулирующее, противовоспалительное, трофическое и противомикробное действие в кишечнике. Постбиотики укрепляют кишечный барьер путем увеличения выработки муцина стимулированными клетками кишечного эпителия, а также уменьшают воспалительный процесс. Постбиотики взаимодействуют с лимфоцитами, модулируют иммунитет, способствуют выработке IgA, подавляют патогенные штаммы бактерий и увеличивают количество полезных штаммов [17].

Исследованиями продемонстрировано положительное влияние постбиотиков на метаболические и сигнальные пути организма-хозяина и проявление ими антиоксидантных, антипролиферативных, гипохолестеринемических, гипотензивных свойств. Показана профилактическая роль постбиотиков в предупреждении развития ожирения [18]. Механизмы системных влияний постбиотиков не до конца понятны, так как большинство исследований было проведено *in vitro*.

Показано, что вырабатываемые штаммами *Bacteroidetes* и *Firmicutes* КЦЖК, в основном ацетат, пропионат и бутират, образующиеся в результате ферментации пребиотиков, действуют как на местном, так и на системном уровнях [19]. Бутират является источником энергии для энтероцитов, способствует укреплению кишечного барьера и противостоит развитию раковых клеток в толстой кишке [20], а ацетат и пропионат, помимо местного влияния, адсорбируются в кишечнике, далее попадают в кровоток, где проявляют свои свойства.

Показано, что КЦЖК стимулируют рецепторы, связанные с G-белком и секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1). Увеличение содержания ацетата в сыворотке крови и кале было связано с повышением чувствительности к инсулину и снижением жировых отложений *in vivo*, вероятно, за счет повышения уровня GLP-1. Также показано, что ацетат может регулировать аппетит. Пропионат играет важную роль в углеводном обмене – является одним из основных субстратов глюконеогенеза в печени и обладает статиноподобным действием, уменьшая синтез холестерина [21]. Таким образом, КЦЖК обладают гипохолестеринемическими свойствами и способствуют профилактике ожирения. Более того, исследования на животных показывают, что КЦЖК могут уменьшать воспаление и замедлять процессы демиелинизации в головном мозге при рассеянном склерозе [22]. Так на примере КЦЖК – постбиотиков по своему происхождению – показано их системное положительное действие на организм.

В настоящее время изучаются положительные эффекты постбиотиков, образующихся в процессе бактериальной ферментации пищевых продуктов. Особенный интерес вызывает изучение влияния и возможностей применения пост-

биотиков в младенчестве, когда происходит формирование кишечного барьера и иммунитета. При этом важно понимать, что не любой метаболит бактерий является постбиотиком. По определению постбиотиками являются вещества, введение которых в достаточных количествах приносит пользу организму человека и способствует укреплению его здоровья [15].

Основы процесса ферментации и его влияние на макро- и микронутриенты

Понимая уникальную роль ГМ в регуляции кишечной микробиоты, исследователи сосредоточились на попытке частично воспроизвести благотворный эффект ГМ путем введения в состав детских молочных смесей ферментированной молочной основы, содержащей постбиотики. Важно отметить, что постбиотики являются штаммоспецифичными: каждый штамм бактерий продуцирует определенные вещества. Таким образом, положительное воздействие постбиотиков на здоровье строго зависит от штаммов бактерий, используемых в процессе ферментации, и вида ферментируемой пищи [23].

Наиболее часто для искусственного вскармливания используются смеси на основе коровьего молока. Для приготовления ферментированной основы в коровье молоко вводятся заквасочные микроорганизмы, обладающие высокой способностью продуцировать молочную кислоту [15]. В молочной матрице молочная кислота коагулирует казеин с формированием разрыхленного молочного сгустка [24], а в кишечнике снижает рН среды, создавая неблагоприятные условия для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. После введения заквасочных микроорганизмов в коровье молоко запускается цепь биохимических превращений основных пищевых веществ до их структурных составляющих. Кроме того, стоит отличать процесс ферментации от промышленного гидролиза молока. В результате процесса ферментации все макронутриенты расщепляются на более простые вещества с образованием их биологически активных метаболитов. Заквасочные микроорганизмы выделяют протео- и липолитические ферменты, с помощью которых происходит частичное расщепление молочных белков до пептидов различной молекулярной массы

и аминокислот, молочных жиров до ди-, моноглицеридов и свободных жирных кислот. Частичное расщепление белков и жиров обеспечивает облегченное всасывание расщепленных компонентов в ЖКТ ребенка [24].

Структура образующихся аминокислот и пептидов значительно варьирует в зависимости от вида и штамма бактерий, а также условий культивирования. Образующиеся пептиды представляют собой небольшие молекулы с 2-20 аминокислотами, соединенные ковалентными связями. Они обладают защитными и биологическими свойствами, в связи с чем вызывают большой интерес у исследователей. Так, в различных литературных источниках упоминается, что производные молочного лактоферрина и казеина – α-лактальбумин и β-лактоглобулин – проявляют выраженную антимикробную активность [25]. Таким образом, пептиды обладают антимикробными свойствами, действуют как первая линия защиты организма-хозяина от различных микроорганизмов, например, бактерий (*Listeria*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Staphylococcus* и *Helicobacter*), дрожжей, грибов, вирусов и раковых клеток. Биоактивные пептиды регулируют многие процессы в организме. Например, пептиды-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента играют решающую роль в регуляции кровяного давления путем усиления превращения ангиотензина I в мощный сосудосуживающий ангиотензин II, а также инактивируют сосудорасширяющий брадикинин [26]. Показана способность пептидов регулировать уровень инсулина в крови и усвоение глюкозы. Были обнаружены различные антиоксидантные пептиды, которые могут смягчать патофизиологические эффекты свободных радикалов. Опиоидные пептиды функционируют как нейроромоны и нейротрансмиттеры, участвующие в реакциях на стресс, контроле боли, седативном эффекте, тонусе дыхания, гипотензии, аппетите, депрессии и пищеварении в ЖКТ [27]. Очевидно, что продукция различных пептидов также штаммоспецифична и требует изучения.

Исследования показали, что в результате ферментации молочного жира меняется профиль жирных кислот [59]. Также известно, что заквасочные микроорганизмы могут обладать повышенной десатуразной активностью в условиях стресса,

Параметр	Зрелое грудное молоко, в 100 мл	Nutrilon Premium Nutribiotik 1, с рождения до 6 мес в 100 мл готовой смеси [31]	Nutrilon ProFutura Duobiotik 1, с рождения до 6 мес в 100 мл готовой смеси [32]
Энергия, ккал	65,2 [33]	63	66
Белок, г	1,3 ± 0,1 [33]	1,3	1,3
Жиры, г	3,8 ± 0,1 [33]	3,2	3,3
Молочный жир, г	3,8 ± 0,1 [33]	0,1	1,6
Докозагексаеновая кислота, % от общего числа жирных кислот, г	0,32 ± 0,22 [33]	15,7	10,1
Арахидоновая кислота, % от общего числа жирных кислот, г	0,47 ± 0,13 [34]	15,7	11
Углеводы, г	6,7 ± 0, 5 [33]	7,0	7,5
Лактоза, г	6,7 ± 0,2 [33]	6,63	7,14
Пребиотики или пребиотические олигосахариды, г	ОГМ 1,2-1,5 [35]	0,8 scGOS/lcFOS (9:1)	0,8 scGOS/lcFOS (9:1)
3'-GL, г	≈ 0,49 [36]	≈ 0,015	≈ 0,015
Витамин D, мкг	0,44 [37]	1,25	1,25
Кальций, мг	25-35 [38]	53	48
Фосфор, мг	13-16 [38]	32	33

таких как ферментация. Повышение активности десатураз способствует увеличению содержания ненасыщенных жирных кислот. В частности, возрастает продукция полиненасыщенных жирных кислот омега-6 — линолевой (незаменимой жирной кислоты, которую организм может получать только с пищей) [28]. Линолевая кислота является предшественницей арахидоновой кислоты, которая наряду с докозагексаеновой кислотой необходима для развития зрения, головного мозга и когнитивных способностей младенцев.

Важно отметить, что заквасочные микроорганизмы, например *Streptococcus thermophilus*, и большинство лактобактерий продуцируют фермент лактазу (β -галактозидазу), под воздействием которой углеводный компонент молока — лактоза подвергается брожению. Если кратко представить процесс брожения, то изначально лактоза метаболизируется до глюкозы и галактозы. Далее галактоза также превращается в глюкозу, которая, в свою очередь, преобразуется в пировиноградную кислоту. Дальнейшие превращения пировиноградной кислоты могут идти в разных направлениях, которые определяются специфическими особенностями заквасочного микроорганизма и условиями среды [23].

Детские смеси нового поколения Nutrilon Biotik

На основании 50-летнего опыта изучения состава и свойств компонентов ГМ ученые компании Nutricia создали новые детские молочные смеси Nutrilon для питания здорового ребенка — Nutrilon Premium Nutribiotik и Nutrilon ProFutura Duobiotik (табл.). Главной отличительной особенностью новых смесей Nutrilon является наличие в их составе ферментированной молочной основы (в количестве 30% от общего объема смесей). В запатентованном процессе ферментации Лактофидус™ используются два бактериальных штамма — *Bifidobacterium breve* C50 и *Streptococcus thermophilus* 065. Ферментация молочной основы происходит в период метаболической активности бактерий в контролируемых условиях. В процессе жизнедеятельности бактериальных штаммов образуются постбиотики. В частности, в ходе реакции трансгликозилирования лактозы с помощью *S. thermophilus* 065 производится ОГ — 3'-GL, по своей структуре и свойствам идентичный 3'-GL ГМ. Образование 3'-GL является важным преимуществом процесса ферментации Лактофидус. В составе обновленных смесей Nutrilon также присутствуют пребиотики scGOS/lcFOS в соотношении 9:1, положительные эффекты которых на здоровье ребенка описаны более чем в 40 исследованиях.

Для изучения безопасности, переносимости и эффектов ферментированной смеси с постбиотиками, 3'-GL и пребиотиками scGOS/lcFOS было проведено два рандомизированных двойных слепых исследования с включением более 600 младенцев [29, 30]. В ходе исследования Rodriguez-Herrera с соавторами (2019) были продемонстрированы прибавка весоростовых показателей в пределах стандартов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хорошая переносимость смеси, а также более низкая частота колик и консистенция стула, приближенная к параметрам детей на грудном вскармливании. В исследовании Veghin с соавторами (2021), помимо оценки переносимости и параметров роста, изучались состав и активность кишечной микробиоты. Для смеси с ферментированной основой, постбиотиками, 3'-GL и scGOS/lcFOS были характерны более низкие значения pH и уровней *Clostridium difficile* и, напротив, более высокие уровни sIgA в фекалиях младенцев. Полученные результаты дают основание предполагать, что потребление младенцами обновленных смесей Nutrilon оказывает положительное влияние на метаболизм их микробиоты и экосистему кишечника в целом.

Основным вектором создания обновленных продуктов Nutrilon является индивидуальный подход, диктуемый потребностями здорового ребенка. Так, состав Nutrilon Nutribiotik 1 отличается высоким уровнем длинноцепочечных жирных кислот — докозагексаеновой и арахидоновой, являющихся самыми важными компонентами активно развивающейся нервной ткани ребенка, в частности головного мозга и сетчатки глаза [31]. Тогда как состав Nutrilon Duobiotik 1 дополнен молочным жиром — источником пальмитиновой кислоты, прежде всего в sn-2-позиции, количественно соответствующей высокому уровню ее содержания в ГМ [32], что помогает создать композицию сложных липидов и белков по образу ГМ. Добавление молочного жира улучшает вкусовые свойства детской смеси, что обеспечивает наилучшее сочетание с ГМ в случае смешанного вскармливания и облегчает переход от грудного к искусственному вскармливанию.

Заключение

Благодаря достижениям в изучении семейства биотиков мы вступаем в новую эру возможностей адаптации детской смеси. Использование процесса ферментации позволяет лучше отразить состав и эффекты ГМ, включая его минорные компоненты. При использовании ферментации в процессе производства заменителей ГМ происходит частичное расщепление основных питательных веществ молока — белков, жиров и углеводов (лактозы), что обеспечивает их последующее облегченное всасывание в ЖКТ ребенка, а также образование минорных компонентов, обладающих важными биологическими свойствами [23]. Активными метаболитами молочнокислых бактерий являются постбиотики, имеющие широкий спектр местного и системного воздействия на организм. Благодаря уникальному процессу ферментации Лактофидус™ с использованием бактериальных штаммов *Bifidobacterium breve* C50 и *Streptococcus thermophilus* 065 впервые стал возможным натуральный процесс синтеза ОГ грудного молока 3'-GL. Комбинация самых изученных пребиотиков scGOS/lcFOS 9:1 и ОГМ 3'-GL показала клинически значимые преимущества для поддержки функции ЖКТ и иммунной системы через кишечник у здоровых младенцев. Изучение вопроса синергического взаимодействия постбиотиков и пребиотиков открывает многообещающие перспективы, направленные на поддержку микробиоты кишечника и становление иммунитета ребенка, получающего искусственное или смешанное вскармливание. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Ballard O., Morrow A. L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60 (1): 49-74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.00.2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586783/#R32>.
- Alsaweed M., et al. MicroRNAs in Breastmilk and the lactating breast: potential Immunoprotectors and developmental regulators for the infant and the mother. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12: 13981-14020. DOI: 10.3390/ijerph121113981.
- Singh H., Gallier S., et al. Nature's complex emulsion: The fat globules of milk. *Food Hydrocolloid.* 2017; 68: 81-89.
- Hernell O., et al. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J. Pediatr.* 2016; 173: S60-S65.

5. Hassiotou F., Geddes D. T. Programming of appetite control during breastfeeding as a preventative strategy against the obesity epidemic. *J Hum Lact.* 2014; 30 (2): 136-142. DOI: 10.1177/0890334414526950.
6. Wiciński M., et al. Human milk oligosaccharides: health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients.* 2020; 12 (1): 266.
7. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015; 91 (11): 619-622.
8. Newburg D. S., Ko J. S., Leone S., Nanthakumar N. N. Human Milk Oligosaccharides and Synthetic Galactosyloligosaccharides Contain 3'-, 4-, and 6'-Galactosylactose and attenuate inflammation in human T84, NCM-460, and H4 cells and intestinal tissue ex vivo. *J. Nutr.* 2016; 146: 358-367. DOI: 10.3945/jn.115.220749.
9. Salminen S., Stahl B., Vinderola G., Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients.* 2020; 12: 1952. DOI: 10.3390/nu12071952.
10. Bridgman S. L., et al. Fecal short-chain fatty acid variations by breastfeeding status in infants at 4 months: differences in relative versus absolute concentrations. *Front Nutr.* 2017; 4: 11.
11. Dogra S. K., et al. Human milk Oligosaccharide-stimulated Bifidobacterium species contribute to prevent later respiratory tract infections. *Microorganisms.* 2021; 9 (9): 1939.
12. Newburg D., et al. Human Milk Oligosaccharides and Synthetic Galactosyloligosaccharides Contain 3'-, 4-, and 6'-Galactosylactose and Attenuate Inflammation in Human T84, NCM-460, and H4 Cells and Intestinal Tissue Ex Vivo. *J. Nutr.* 2015; 146: 358-367. DOI: 10.3945/jn.115.220749.
13. Hunt K. M., et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE.* 2011; 6: e21313. 10.1371/journal.pone.0021313.
14. Bode L., et al. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Am Soc Nutr Adv Nutr.* 2014; 5: 571-573. 10.3945/an.114.006643.
15. Langa S., et al. Characterization of lactobacillus salivarius CECT 5713, a strain isolated from human milk: from genotype to phenotype. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 94 (5): 1279-1287. DOI: 10.1007/s00253-012-4032-1.
16. Iwase T., et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010; 465: 346-349. DOI: 10.1038/nature09074.
17. Gómez-Gallego C., et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients.* 2018; 10: 1355. DOI: 10.3390/nu10101355.
18. Aguilar-Toalá J. E., et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci. Technol.* 2018; 75: 105-114. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.03.009.
19. Mayorgas A., et al. Microbial Metabolites, Postbiotics and Intestinal Epithelial Function. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020. DOI: 10.1002/mnfr.202000188.
20. Nataraj B. H., et al. Postbiotics-parabiotics: The new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb. Cell Factories.* 2020; 19: 1-22. DOI: 10.1186/s12934-020-01426-w.
21. Frost G., et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat. Commun.* 2014; 5: 3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
22. Bush R. S., et al. Study of the mechanism of inhibition of ketogenesis by propionate in bovine liver. *Can. J. Anim. Sci.* 1971; 51: 121-127. DOI: 10.4141/cjas71-016.
23. Melbye P., et al. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2019; 139: 208-219. DOI: 10.1111/ane.13045.
24. Zagato E., et al. Lactobacillus Paracasei CBA L74 Metabolic Products and Fermented Milk for Infant Formula Have Anti-Inflammatory Activity on Dendritic Cells In Vitro and Protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS ONE.* 2014; 9: e87615. DOI: 10.1371/journal.pone.0087615.
25. Комарова О. Н., Хавкин А. И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 5 (62): 80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86. [Komarova O. N., Khavkin A. I. Fermented milk products in children's nutrition: nutritional and biological value. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2017; 5 (62): 80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86. (In Russ.)]
26. Ali Md. A., et al. Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: current trends and future perspectives. *J Food Sci Technol.* 2022; 59 (4): 1263-1279. DOI: 10.1007/s13197-021-05091-8
27. Sultan S., et al. Therapeutic potential of dairy bioactive peptides: a contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 58: 105-115.
28. Vieira C. P., et al. Kefir Grains Change Fatty Acid Profile of Milk during Fermentation and Storage. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139910. DOI: 10.1371/journal.pone.0139910.
29. Rodriguez-Herrera A., et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2019; 11 (7).
30. Béghin L., et al. Fermented infant formula (with Bifidobacterium breve C50 and Streptococcus thermophilus O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breast-fed infants. *Clin Nutr.* 2021; 40 (3): 778-787.
31. Scientific Opinion, DHA and ARA and brain development, Scientific substantiation of a health claim related to docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) and brain development pursuant to Article14 of Regulation (EC) No 1924/2006 The EFSA Journal (2009) 1000, 1-13[©] European Food Safety Authority, 2009.
32. Innis S. M. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids.* 1994; 29 (8): 541-545.
33. Hester S. N., et al. Is the macronutrient intake of formula-fed infants greater than breast-fed infants in early infancy? *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 891201. DOI: 10.1155/2012/891201.
34. Brenna J. T., et al. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (6): 1457-1464. DOI: 10.1093/ajcn/85.6.1457.
35. Jantscher-Krenn E., et al. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr.* 2012; 64 (1): 83-99.
36. Sumiyoshi W., et al. Galactosylactoses in the milk of Japanese women: Changes in concentration during the course of lactation. *Journal Applied Glycoscience.* 2004; 51: 341-344.
37. Vid Streyt S., et al. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103 (1): 107-114. DOI: 10.3945/ajcn.115.115105.
38. Jenness R. The composition of human milk. *Semin Perinatol.* 1979; 3 (3): 225-239.

Сведения об авторах:

Комарова Оксана Николаевна, к.м.н., гастроэнтеролог, диетолог Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; komarovadoc@yandex.ru

Данилова Алёна Игоревна, менеджер научно-медицинского отдела Общества с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», стр. 1; alena.danilova@danone.com

Information about the authors:

Oxana N. Komarova, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist, nutritionist of Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; komarovadoc@yandex.ru

Alena I. Danilova, Medical Manager of Nutricia Limited Liability Company; Istra, Russia, Specialised Nutrition Division CIS; 1 building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia; alena.danilova@danone.com

Поступила/Received 18.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 06.09.2023

Принята в печать/Accepted 12.09.2023