

© Украинцев С.Е., Нетребенко О.К., 2007

С.Е. Украинцев¹, О.К. Нетребенко²

ГРУДНОЕ МОЛОКО: ПРЕБИОТИК, ПРОБИОТИК ИЛИ СИНБИОТИК?

¹ Компания Нестле, ² РГМУ, Москва

Положение о безусловном преимуществе грудного молока (ГМ) в качестве оптимального источника питания для детей первого года жизни подтверждается результатами научных исследований. На сегодняшний день открыто множество компонентов ГМ, обеспечивающих его защитные свойства, – иммуноглобулины, лактоферрин, различные факторы роста, иммунокомпетентные клетки и многие другие. Эти компоненты обеспечивают ГМ его уникальность, поскольку ввести их в состав детских молочных смесей (ДМС) на сегодняшний день невозможно. Продолжающиеся работы по изучению состава ГМ приносят все новые данные, свидетельствующие в пользу уникальности этого продукта.

В последние годы широко обсуждается способность определенных компонентов ГМ стимулировать рост некоторых штаммов бактерий, в частности бифидобактерий (ББ), в кишечнике грудного ребенка. Состав кишечной микрофлоры (КМФ) детей, находящихся на грудном вскармливании (ГВ), действительно отличается четким преобладанием содержания ББ (см. рисунок).

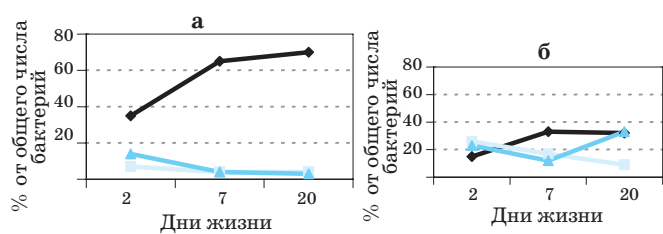


Рисунок. Состав кишечной микрофлоры у детей первого месяца жизни находящихся на ГВ (а) и получающих ДМС (б)*.

* по данным [1]; —■— ББ, —▲— *Bacteroides*, —■— *E. coli*.

Бифидогенный эффект ГМ является сложным и комплексным, включая в себя различные механизмы.

Низкое содержание белка в ГМ и высокая степень его усвоения способствуют тому, что бактерии-протеолитики в нижних отделах тонкой и верхних отделах толстой кишки не получают достаточного количества белка для своего развития и не доминируют над ББ. Относительно высокое содержание в

составе белков ГМ α -лактальбумина способствует росту ББ благодаря его бифидогенному действию.

ГМ отличается от коровьего значительно более низким содержанием фосфора (160 мг/л в ГМ против 900–980 мг/л в коровьем). Низкий уровень фосфора обеспечивает низкую буферную емкость в просвете кишечника, что способствует формированию низких показателей рН. Такие показатели рН в просвете толстой кишки благоприятны для роста ББ, но сдерживают рост условно-патогенной флоры.

ГМ отличается высоким содержанием лактозы, которая также способствует росту ББ и лактобацилл (ЛБ). Кроме того, некоторые компоненты ГМ, такие как sIgA, некоторые жирные кислоты, лактоферрин, способны ингибировать рост в кишечнике ребенка патогенной флоры.

По мнению большинства исследователей, большую роль в обеспечении бифидогенного эффекта ГМ играют олигосахариды (ОС).

ОС ГМ представляют собой сложные молекулы, в состав которых входят галактоза, глюкоза, фукоза, сиаловая кислота, N-ацетилглюкозамин. Они могут быть представлены в свободной форме или в связанном с белком (гликопротеины) или липидами (гликолипиды) состоянии.

О важности ОС ГМ можно косвенно судить по их концентрации – содержание ОС в ГМ составляет около 10 г/л – это третья по величине фракция ГМ после лактозы и жиров. К настоящему времени установлено, что количество ОС в ГМ может превышать 900 [2], а выделено и охарактеризовано к настоящему времени около 200 из них.

Некоторые ОС ГМ способны связывать в просвете кишки патогенные бактерии, вирусы и токсины, а также препятствовать их адгезии к слизистой оболочке кишечника [3, 4]. Таким образом, ОС ГМ как выполняют важнейшую функцию защиты организма ребенка.

ОС ГМ часто используют в качестве модели при производстве ДМС, в которые добавляют искусственно синтезированные галактоолигосахариды (ГОС) и фукозоолигосахариды (ФОС). Очевидно, что искусственно синтезированные ОС не будут идентичны ОС ГМ ни в качественном аспек-

те, ни в плане функциональности, поскольку они не будут иметь сходства с рецепторами клеточной стенки организма человека [5].

Согласно мнению экспертов ESPGHAN, «биологическая роль ОС ГМ намного сложнее, чем роль просто добавленных в молочную смесь ОС. Многочисленность, вариабельность, сложность и полиморфизм структуры ОС ГМ делают невозможным в настоящее время воссоздать их функции при добавлении ОС в состав ДМС [6]. Искусственно синтезированные ГОС способны воспроизвести лишь некоторые эффекты, присущие ОС ГМ – в частности, улучшить функционирование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ребенка. По мнению экспертов Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и нутриционистов, к «настоящему времени не продемонстрировано никаких других положительных эффектов добавления пребиотиков в состав детских смесей, кроме увеличения частоты и улучшения качества стула у грудных детей» [6].

Требуется проведение дальнейших глубоких серьезных научных исследований с целью изучения свойств ОС, добавляемых в состав ДМС, и их возможного влияния на другие функции, кроме доказанной способности улучшать процессы пищеварения у детей.

ГМ традиционно относят к стерильным продуктам, рассматривая это как один из факторов, обеспечивающих безопасность младенца, вскармливаемого грудью. Стерильность ГМ ассоциируется с отсутствием в нем патогенной микрофлоры, способной вызвать заболевание матери или ребенка. В то же время исследований, изучавших возможность наличия в ГМ комменсальной микрофлоры, проводилось очень мало. Тем не менее на сегодняшний день существует мнение, что ребенок, находящийся на ГВ, получает в сутки с ГМ порядка 10^4 – 10^6 комменсальных бактерий, многие из которых обладают способностью ингибировать рост патогенной флоры, в частности *S. aureus* [7].

В 2003 г. группа испанских исследователей опубликовала работу, в которой сообщалось о выделении из ГМ здоровых женщин кисломолочных бактерий – в частности *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum* и *Enterococcus faecium* [8]. В пользу эндогенного происхождения бактерий, выделенных из ГМ, свидетельствовал тот факт, что эти штаммы по своим генотипическим характеристикам отличались от штаммов, высеянных у этих же женщин с кожи молочной железы. В то же время установлена тождественность штаммов ЛБ, высеянных из ГМ и с поверхности ореолы, со штаммами ЛБ, выделенных из кала младенца, вскармливаемого данной женщиной. Та же закономерность была получена и для *E. faecium*. Авторы предполагают, что кисломолочные бактерии, содержащиеся в ГМ, создают своего рода биопленку в протоках молочной желе-

зы и на поверхности ореолы. Формирование этой биопленки, содержащей кисломолочные бактерии, может начинаться за несколько недель до родов, когда начинается выработка и выделение небольших количеств молозива.

В продолжение этой работы авторы изучали пробиотическую активность штаммов кисломолочных бактерий, выделенных ими из ГМ [9]. В результате исследования было продемонстрировано, что ЛБ, принадлежащие к 3 штаммам, выделенных из ГМ (*L. gasseri* СЕСТ 5714, *L. gasseri* СЕСТ 5715 и *L. fermentum* СЕСТ 5716), способны сохранять свою жизнеспособность при прохождении через агрессивные среды желудка и 12-перстной кишки. Показана также их способность продуцировать молочную кислоту, создавая таким образом кислую среду в кишечнике, препятствующую росту патогенной флоры, а также способность к продукции перекиси водорода, обладающей способностью ингибировать рост многих патогенов, в частности *S. aureus*. Высокая способность этих штаммов ЛБ к адгезии к слизистой оболочке на модели клеточных культур САСО-2 и НТ-29 подтверждает их способность выступать в роли пробиотиков для младенца, получающего ГМ. Немаловажным является и тот факт, что ни один из штаммов ЛБ, выделенных из ГМ, не обладал способностью разрушать пристеночный слой слизи или продуцировать нежелательные биогенные амины (кадаверин, путресцин, гистамин, тирамин).

Рассмотрение микроорганизмов рода *Enterococcus* в качестве потенциальных пробиотиков требует большой осторожности, так как для многих микроорганизмов этого рода установлено наличие генов, определяющих их вирулентность. В данном исследовании ни один из штаммов *E. faecium*, выделенных из ГМ, генов вирулентности не содержал [10].

Интерес вызывают механизмы, благодаря которым микроорганизмы из кишечника могут попадать в грудную железу. Полностью на сегодняшний день они не расшифрованы, но, по-видимому, процесс бактериальной транслокации – способности определенных бактерий проникать через кишечную стенку – имеет физиологическое значение, когда большинство бактерий останавливаются на уровне лимфоидных образований кишечника. Таким образом, происходит своеобразное «знакомство» иммунной системы ребенка с определенными бактериями и дальнейший синтез необходимых антител или созревание иммунокомпетентных клеток с целью борьбы с микробными агентами либо с целью формирования толерантности к представителям аутофлоры.

В то же время во время беременности и/или кормления грудью некоторые бактерии, по-видимому, способны проникать в системный лимфо- или кровотоки и заселять ткани плода или выделяться с ГМ.

Предполагается, что важную роль в процессе бактериальной транслокации играют М-клетки

кишечника, способствующие переносу определенных бактерий из кишечника в лимфоидные образования ЖКТ, откуда они, вероятно, попадают в лимфоток и далее в ткани плода или молочную железу. Возможно, в этом процессе принимают участие и клетки Панета [11].

Новые оригинальные исследования в этом направлении помогают более полно понять механизмы переноса бактерий от матери к плоду и новорожденному ребенку. В работе Р. Perez и соавт. [12] проведено исследование содержания бактерий в ГМ матерей, наличие бактериальных ДНК в клетках молока и моноцитах периферической крови. В качестве контроля изучались аналогичные показатели здоровых не беременных женщин. Результаты исследования показали наличие бактерий в молоке женщин, а также наличие бактериальных ДНК в клетках периферической крови матерей. Эти данные позволяют подтвердить, что бактериальная транслокация является уникальным физиологическим механизмом, наиболее выраженным у беременных и кормящих женщин. ГМ содержит относительно небольшое количество бактерий, но, кроме того, значительное количество бактериальных ДНК, которые программируют иммунную систему новорожденных таким образом, что ответ иммунокомпетентных клеток на бактериальные антигены отличается от ответа на комменсальную флору [12].

Одно из последних исследований, посвященных изучению микробиоты ГМ, было проведено группой авторов, результаты обнародованы в 2007 г. (Gueimonde M., Laitenen K., Salminen S., Isolauri E.,

доклад в рамках 40-й конференции ESPGHAN). Из 20 образцов ГМ от разных женщин, взятых для исследования, в 18 были обнаружены ББ в средней концентрации 10^3 КОЕ/мл. При этом с наибольшей частотой выделялись штаммы, физиологичные для грудного ребенка, – *B. longum* и *B. lactis*. Авторы предполагают, что, возможно, существуют какие-то тонкие биологические механизмы, нам пока неизвестные, которые осуществляют селективный отбор отдельных штаммов ББ при транслокации их в ГМ.

Таким образом, ГМ можно рассматривать как синбиотик, поскольку оно содержит не только бифидогенные субстанции – пребиотики, но и сами живые бактерии. Соответственно и создание ДМС с живыми бактериями-пробиотиками для детей, не получающих ГМ, является обоснованным с точки зрения придания этим продуктам дополнительных положительных свойств. В качестве пробиотиков в таких смесях должны использоваться штаммы, имеющие доказательства их эффективного и безопасного применения у грудных детей – такие, как *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus rhamnosus* GG. На сегодняшний день на рынке присутствуют ДМС, в состав которых введены эти пробиотические культуры: НАН2 (*Bifidobacterium longum* и *L. rhamnosus*), НАН кисломолочный (*B. bifidum*), НАН ГА2 (*Bifidobacterium longum*).

Применение смесей с пробиотиками у детей первого года жизни способствует формированию здоровой КМФ, а также обеспечивает снижение риска развития инфекционных заболеваний, полноценное развитие иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harmsen H. et al. 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: 61–67.
2. Stahl B., Thurl S., Zeng J. et al. Oligosaccharides from human milk as revealed by a matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. Annal. Biochem. 1994; 223:218–226.
3. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M. et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breastfed infants. J. Pediatr. 2004; 145:297–303.
4. Ruiz-Palacios G.M., Cervantes L.E., Ramos P. et al. Campylobacter jejuni binds intestinal H(O) antigen (Fuc 1,2Gal β 1,4GlcNAc) and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. J. Biol. Chem. 278:14112–14120.
5. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Jiang Xi., Newburg D.S. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. J. Nutr. 2005; 135:1304–1307.
6. ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004; 39: 465–473.
7. Heikkil M.P., Saris P.E.J. Inhibition of Staphylococcus aureus by commensal bacteria of human milk. Journal of Applied Microbiology. 2003; 95: 471–478.
8. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. The Journal of Pediatrics, 2003; 143 (6): 754–758.
9. Martin R., Olivares M., Martin M. Probiotic Potential of 3 Lactobacilli Strains Isolated From Breast Milk. J. Hum. Lact. 2005; 21(1): 8–17.
10. Reviriego C., Eaton T., Martin R. et al. Screening of Virulence Determinants in Enterococcus faecium Strains Isolated From Breast Milk. J. Hum. Lact. 2005; 21(1): 131–137.
11. Микробиота пищеварительного тракта. Под ред. А.И. Хавкина. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006: 54–55.
12. Perez P.E., Dore J. Leclerc et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from Maternal cells? Pediatrics. 2007; 6: 724–732.