



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



# ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА – РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА



Зав. каф. педиатрии №2, д.мед.н., проф.

**Налетов Андрей Васильевич**

Проф. кафедры фармакологии и  
клинической фармакологии им. проф.

И.В.Комиссарова, д.мед.н.

**Налетова Ольга Сергеевна**

Ассистент кафедры педиатрии №2

**Марченко Наталия Александровна**

Студ. 5 курса педиатрического факультета

**Ковырзина Арина Витальевна**

# ВВЕДЕНИЕ

- Всемирная организация здравоохранения и Детский фонд Организации Объединенных Наций **(ЮНИСЕФ) рекомендуют начинать грудное вскармливание (ГВ) в течение первого часа после рождения и кормить исключительно грудью** в течение первых 6 месяцев жизни без какой-либо другой жидкости, включая воду.

*Westerfield KL, Koenig K, Oh R. Breastfeeding: Common Questions and Answers. Am Fam Phys. 2018;98:368-73. 3; Bagci Bosi AT, Eriksen KG, Sobko T, et al. Breastfeeding Practices and Policies in WHO European Region Member States. Public Health Nutr. 2016;19:753-64*

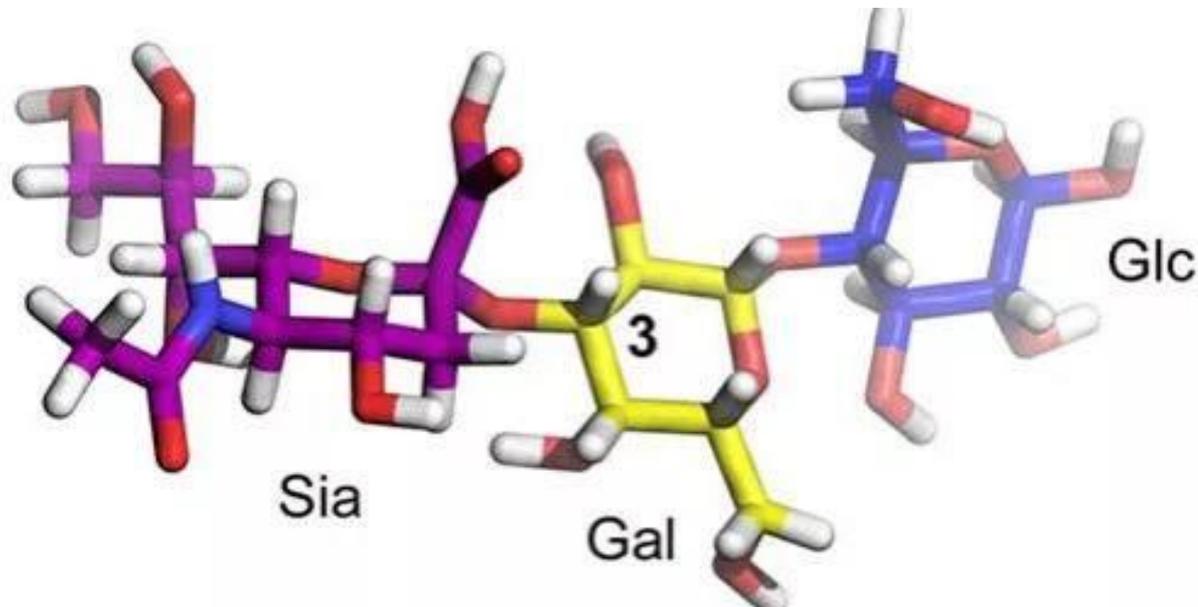


# Структура олигосахаридов грудного молока

- **Олигосахариды грудного молока (ОГМ) представляют собой неперевариваемые углеводы**, которые содержатся от 20 до 25 г/л в молозиве и 5-15 г/л в зрелом ГМ.
- **Существуют 3 основные категории ОГМ:**
  - фукозилированные нейтральные ОГМ (35-50%),
  - нефукозилированные нейтральные ОГМ (42-55%),
  - сиалилированные кислые ОГМ (12-14%).
- **На нейтральные ОГМ приходится более 75% всех ОГМ человека;** 20-фукозиллактоза (20-FL) – трисахарид, состоящий из глюкозы, галактозы и фукозы, составляет почти 30% всех ОГМ.
- **Из 500 калорий**, которые лактирующая женщина расходует ежедневно для секреции молока, **10% затрачивается на синтез ОГМ.**
- ОГМ не имеют питательной ценности, однако оказывают большое влияние на здоровье ребенка.

# Структура олигосахаридов грудного молока

- **Строительные блоки ОГМ образуют 5 моносахаридов:** D-глюкоза (Glc), D-галактоза (Gal), N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), L-фукоза (Fuc) и сиаловая кислота (Sia), которая встречается исключительно у людей в виде N-ацетилнейраминовой кислоты.
- **Все эти моносахариды присоединяются к молекуле-предшественнику лактозе, которая образует основную молекулу.** Ядро лактозы может быть удлинено ферментативно за счет связи  $\beta 1-3$  с лакто-N-биозой или за счет связи  $\beta 1-6$  с N-ацетиллактозамином (LNnT).



# Структура олигосахаридов грудного молока

- **ОГМ могут быть линейными или разветвленными.** Удлинение с лакто-N-биозой, по-видимому, обрывает цепь ОГМ, тогда как LNnT может быть дополнительно удлинена добавлением любого из двух дисахаридов.
- **Разветвленные структуры называются изо-ОГМ, а линейные структуры без ответвлений – пара-ОГМ.** Лактоза или удлиненная олигосахаридная цепь может быть фукозилирована с помощью связей  $\alpha 1-2$  (2'FL),  $\alpha 1-3$  (3'FL) или  $\alpha 1-4$  и/или сиалилирована с помощью связей  $\alpha 2-3$  (3'SL) или  $\alpha 2-6$  (6'SL). Удлинение или разветвление может привести к длинной цепи до 15 моносахаридов.
- **Почти все ОГМ содержат лактозу на восстанавливаемом конце,** который можно удлинить путем добавления GlcNAc и Gal, образуя цепи типа 1 ( $\text{Gal}\beta 1-3\text{GlcNAc}$ ) или типа 2 ( $\text{Gal}\beta 1-4\text{GlcNAc}$ ) в  $\beta 1-3$  или  $\beta 1-6$  связях. Кроме того, Fuc и Neu5Ac могут быть присоединены к ядру ОГМ или непосредственно к концу, который восстанавливает лактозу.

# Структура олигосахаридов грудного молока

- В большом обсервационном исследовании, посвященном изучению состояния здоровья кормящих грудью женщин 11 национальностей, выявлены **многочисленные различия в составе ОГМ между этнически и генетически сходными популяциями, проживающими в разных местах, что позволяет предположить, что окружающая среда может влиять на синтез ОГМ.**

*McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, et al. What's Normal? Oligosaccharide Concentrations and Profiles in Milk Produced by Healthy Women Vary Geographically. Am J Clin Nutr. 2017;105:1086-100*

- Целевой геномный анализ, а также тщательное изучение социокультурных, поведенческих и экологических факторов могут пролить свет на значимость этих параметров для формирования профилей ОГМ.



# Формирование кишечного микробиома

- Пребиотический характер ОГМ способствует правильному формированию кишечного микробиома младенцев.
- **Формирование микробиомов, соответствующих различным участкам тела, является важным компонентом развития младенца.** Если кишечник ребенка колонизируют микроорганизмы, которые не подходят для определенной экологической ниши (кожа, кишечник, генитальный, уретральный тракт, полость рта и т.д.) или могут вызвать воспаление, это может привести к негативным последствиям для здоровья.
- **Некоторые компоненты, присутствующие в ГМ, обладают бактериостатическими свойствами.** Так, со временем среда кишечника младенца становится деоксигенированной, что имеет решающее значение для колонизации ряда необходимых **анаэробов** (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*).

*Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. Pediatr Res. 2021;89(1):91-101*

# Формирование кишечного микробиома

- **Компоненты ГМ формируют микробиоту, и *Enterobacteriaceae* является одним из первых колонизаторов кишечника младенца, численность представителей которой контролируется секреторным иммуноглобулином (Ig)A ГМ.**
- **Лактоферрин ингибирует рост многих видов энтеробактерий, связывая железо и предотвращая адгезию патогенов к эпителию. ОГМ посредством рецепторов-приманок также ограничивают ассоциацию бактерий с кишечным эпителием. Вместе эти компоненты создают среду благоприятную для колонизации строгих анаэробов, которые будут составлять здоровый кишечный микробиом человека.**
- **ОГМ могут защищать младенцев, находящихся на ГВ, от микробных инфекций из-за их структурного сходства с гликоконъюгатами клеточной поверхности, используемыми микробами.**
- **Экспериментальные результаты показали, что ОГМ могут оказывать защитное действие за счет передачи клеточных сигналов и межклеточного распознавания, обогащения защитной микробиоты кишечника и модуляции микробной адгезии и инвазии слизистой оболочки кишечника младенцев.**

*Steenhout P, Sperisen P, Martin FP, et al. Term infant formula supplemented with human milk oligosaccharides (20-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants. FASEB J. 2016;30:275-7*

# Формирование кишечного микробиома

- **Продолжительность ГВ** влияет на количество бифидобактерий в кишечнике младенцев.
- У младенцев из стран **с более высокой средней продолжительностью ГВ** отмечена примерно **80-90% колонизация *B. longum sub. infantis***, в то время как у младенцев из стран **с низкой средней продолжительностью ГВ – около 0,7-14%.**

*Gotoh A, Katoh T, Sakanaka M, et al. Sharing of human milk oligosaccharides degradants within bifidobacterial communities in faecal cultures supplemented with Bifidobacterium bifidum. Sci Rep. 2018;8:1-14*



# Формирование кишечного микробиома

- Несмотря на то, что **ОГМ** способствуют росту **бифидобактерий**, способность отдельных их видов переваривать **ОГМ** различна.
- Доминирующими штаммами бифидобактерий в стуле младенца являются ***B. longum subsp. longus*** и ***B. breve***, но эти штаммы **имеют ограниченную способность переваривать ОГМ**.
- Штаммы с **высокой способностью к перевариванию ОГМ**, ***B. bifidus*** и ***B. longum subsp. infantis***, обнаруживаются в **небольшом количестве** в стуле младенца.
- **Точный механизм, лежащий в основе данных различий не установлен**, поскольку мы до сих пор не знаем всех источников бифидобактерий, которые колонизируют кишечник младенца, кроме микробиома грудного молока.

# Влияние ОГМ на иммунную защиту

- ОГМ имеют структурные фрагменты, напоминающие гликаны клеточной поверхности, на которые и нацелены кишечные патогены.
- Это сходство с гликанами поверхности клетки-хозяина позволяет ОГМ эффективно выступать в качестве растворимых рецепторов-приманок, предотвращающих адгезию на энтероцитах кишечных патогенов, в том числе *Campylobacter jejuni* и *Reoviridae*.
- Гликаны ГМ с фрагментом сиаловой кислоты, такие как сиалиллактоза, и гликолипидные ганглиозиды GM1 и GM3 также обладают известной способностью связывать патогенные организмы, включая кишечную палочку и синегнойную палочку.
- Структура ОГМ имеет сходство и с молекулами клеточной адгезии селектинами, экспрессируемыми на клеточной поверхности, благодаря чему ОГМ могут участвовать во взаимодействии с иммунными клетками и влиять на изменения в их популяциях и функциях.

*Bode L. Human milk oligosaccharides in the prevention of necrotizing enterocolitis: A journey from in vitro and in vivo models to mother-infant cohort studies. Front Pediatr. 2018;6:385.*

# Влияние ОГМ на иммунную защиту

- ОГМ участвуют в формировании целостности кишечного эпителия, что является особенно важным для **недоношенных детей**.
- **ГМ матерей недоношенных детей также содержит множество иммунных факторов, в том числе растворимый IgA, факторы роста и пребиотики.** Они играют корректирующую роль при распространенных проблемах недоношенных – нарушениях кишечной микробиоты, дисфункции кишечного барьера и риске развития некротизирующего энтероколита (НЭК).

*Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. Pediatr Res. 2021;89(1):91-101*



# Влияние ОГМ на иммунную защиту

- Известно, что галактоолигосахариды (ГОС), которые на данный момент являются аналогами ОГМ в детских смесях, метаболизируются с образованием КЦЖК in vivo, а их положительный эффект хорошо известен.
- **КЦЖК могут способствовать усилению барьерной функции эпителия, пониженный pH в кишечной среде подавляет рост патогенных микроорганизмов, также они могут демонстрировать противовоспалительный эффект.**
- **КЦЖК могут ингибировать** деацетилазы гистонов, активировать рецептор глюкопротеина в качестве лигандов и эффективно модулировать провоспалительный фактор и иммунную реакцию посредством путей ядерного фактора каппа-би (NF-κB).
- С точки зрения иммунных клеток КЦЖК также необходимы для поддержания иммунного гомеостаза.
- Стимулируя абсорбцию натрия и воды в толстой кишке, **КЦЖК помогают улучшить адаптацию кишечника.**
- Также доказано, что КЦЖК **помогают поддерживать функцию слизистой оболочки кишечника, ингибируют апоптоз энтероцитов и способствуют цитопротекции.** Добавление КЦЖК также предложено в качестве **терапии для пациентов, страдающих синдромом короткой кишки.**

# Влияние ОГМ на иммунную защиту

- Доказано, что ГОС может уменьшить колонизацию эпителия кишечника патогенами за счет усиления барьерной функции кишечника.
- ГОС значительно способствует росту полезных *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus*, а также *Bacteroides vulgatus*, таким образом увеличивая уровни КЦЖК в кишечнике.
- Экспрессия муцина и белков плотных контактов повышается.
- Недавние исследования показали, что *Akkermansia spp.* может быть связана с лечением хронических заболеваний, таких как ожирение и диабет.
- *Bacteroides vulgatus* восстанавливает иммунный гомеостаз кишечника.
- Выборочное усиление этих полезных бактерий, вероятно, обеспечивает новые средства для профилактики и лечения этих заболеваний.

*Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. Front Immunol. 2019;10:277.*



# ОГМ в детских смесях

- **Представленная в 1995 г. концепция «пребиотика» описывала его как «неперевариваемый пищевой ингредиент, который благотворно влияет на хозяина, избирательно стимулируя рост и/или активность одной или ограниченного числа бактерий в толстой кишке и, таким образом, улучшает здоровье хозяина».**
- **В 2023 г. ESPGHAN представило новое определение пробиотиков, как «селективно ферментированные продукты, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности микробиоты ЖКТ, что положительно сказывается на здоровье хозяина».**



**ISAPP**  
International Scientific Association  
for **PROBIOTICS** and **PREBIOTICS**

*Vandenplas Y, Savino F. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics: What Is New? Nutrients. 2019;11(2):431. DOI:10.3390/nu11020431; PMID: 30791429; PMCID: PMC6412752*

# ОГМ в детских смесях

- Пребиотики должны быть **устойчивы к кислой среде желудочного содержимого, гидролизу ферментами хозяина и к всасыванию в ЖКТ**. Интересная особенность ОГМ состоит в том, что они отвечают **всем трем критериям**.
- Отсутствие ОГМ в детских смесях, вероятно, является одним из факторов, способствующих **различиям в показателях здоровья, наблюдаемых между детьми, находящимися на ГВ и ИВ**.
- Достижения в области технологий теперь позволяют синтезировать ОГМ, и некоторые из них давно добавляются в смеси, чтобы обеспечить младенцев, у которых нет возможности использовать ГВ, **олигосахаридами, идентичными тем, которые содержатся в материнском молоке**. Клинические испытания продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость таких детских смесей.

*Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Human milk oligosaccharides: shaping the infant gut microbiota and supporting health. J Funct Foods. 2020;72:104074. DOI:10.1016/j.jff.2020.104074*



# ОГМ в детских смесях

- Исследования показали, **что ОГМ в смесях, особенно 2'-FL, очень эффективны** и имеют множественные функции, в том числе иммунную, кишечную и когнитивную.
- Несмотря на их благотворное влияние, среди ОГМ только 2'-FL.
- Специфичность лакто-N-тетраоза (LNT) и 3'-SL делает их синтез все еще сложным и дорогим, что ограничивает их использование в смесях.
- 2'-FL стал логичной отправной точкой для производства ОГМ из-за его обилия в молоке и его простой структуры.
- LNT менее распространен, но его легче синтезировать.
- Неперевариваемые волокна, такие как ГОС и ФОС, в настоящее время, как описывалось ранее, добавляются в доступные детские смеси, чтобы обеспечить альтернативу ОГМ.

*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;59:1486-97.*

# Выводы

- Таким образом, олигосахариды являются важным компонентом грудного молока, а дальнейшее изучение функций ОГМ – актуальное направление современной науки.
- **Оптимизация методик синтеза ОГМ и добавление их в детские смеси является многообещающим и эффективным подходом к поддержанию кишечного микробиома и кишечного барьера, а также иммунного созревания в раннем младенчестве у детей, находящихся на ИВ.**



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

