

# Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды

С. В. Бельмер, ORCID: 0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

**Резюме.** Совокупность тесно взаимодействующих между собой и с клетками человека микроорганизмов в настоящее время рассматривается как еще один орган в организме человека, получивший название «микробиота». Функции микробиоты кишечника весьма разнообразны: антиинфекционная защита, модулирование воспалительного и иммунного ответа, синтез необходимых для организма соединений (например, витаминов, короткоцепочечных жирных кислот), участие в переваривании ряда питательных веществ, а также регуляция кишечной моторики, пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток кишечника. Именно кишечник является наиболее плотно заселенным биотопом организма человека, а популяция микроорганизмов желудочно-кишечного тракта самая разнообразная и многочисленная. Заселение желудочно-кишечного тракта начинается внутриутробно и вступает в активную фазу после рождения. Дальнейшая прогрессирующая колонизация пищеварительного тракта ребенка в первые месяцы жизни обеспечивается вагинальной микрофлорой матери при естественных родах, а также при кормлении грудью, контактах с окружающей средой, последовательном введении в рацион питания разнообразных продуктов. В исследовании L. Wang и соавт. (2021) был проанализирован рост нескольких видов бактерий, доминирующих в кишечнике младенцев, путем культивирования на средах с пальмитатом кальция. Данное исследование было проведено сотрудниками отдела медицинской микробиологии университета Гронингена (Нидерланды), медицинской клиники университета Гронингена и компании, производящей смеси на основе козьего молока. Из всех протестированных бактерий рост бифидобактерий и *F. prausnitzii* снижался при введении в среду пальмитата кальция, а рост *Bifidobacterium infantis* полностью прекращался. Пальмитат кальция снижал толщину клеточной оболочки *F. prausnitzii*, нарушал жирнокислотный состав клеточной мембраны и функцию мембранных белков, участвующих в транспорте ионов. Полученные данные говорят о том, что модификация жира смесей для искусственного вскармливания путем введения β-пальмитата может способствовать развитию микробиоты кишечника у детей, находящихся на искусственном вскармливании, поддерживая колонизацию важных полезных бактерий в раннем возрасте.

**Ключевые слова:** кишечная микрофлора, пальмитиновая кислота, кальция пальмитат, бета-пальмитат, кишечное всасывание, дети.

**Для цитирования:** Бельмер С. В. Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды // *Лечащий Врач*. 2023; 1 (26): 00. DOI:

## Intestinal microflora shaping factors: emphasis on lipids

Sergey V. Belmer, ORCID: 0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

**Abstract.** The totality of microorganisms closely interacting with each other and with human cells is currently considered as another organ in the human body and is called the "microbiota". The functions of the intestinal microbiota are very diverse: anti-infective protection, modulation of the inflammatory and immune response, synthesis of compounds necessary for the body (for example, vitamins, short-chain fatty acids), participation in the digestion of a number of nutrients, as well as the regulation of intestinal motility, proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells. It is the intestine that is the most densely populated biotope of the human body, and the population of microorganisms of the gastrointestinal tract is the most diverse and numerous. The settlement of the gastrointestinal tract begins in utero and enters the active phase after birth. Further progressive colonization of the child's digestive tract in the first months of life is provided by the mother's vaginal microflora during natural childbirth, breastfeeding, contact with the environment, as well as the consistent introduction of a variety of foods into the diet. In the study of L. Wang et al. (2021) analyzed the growth of several species of bacteria that dominate the intestines of infants by culturing on calcium palmitate media. This study was carried out by the Department of Medical Microbiology of the University of Groningen (Netherlands), the Medical Clinic of the University of Groningen and a goat milk formula company. Of all the tested bacteria, the growth of bifidobacteria and *F. prausnitzii* decreased when calcium palmitate was introduced into the medium, and the growth of *Bifidobacterium infantis* was completely stopped. Calcium palmitate reduced the thickness of the *F. prausnitzii* cell membrane, disrupted the fatty acid composition of the cell membrane and the function of membrane proteins involved in ion transport. The findings indicate that modification of the fat of formula-feeding formulas by the administration

of  $\beta$ -palmitate may promote the development of the gut microbiota in formula-fed infants by supporting the colonization of important beneficial bacteria at an early age.

**Keywords:** intestinal microflora, palmitic acid, calcium palmitate, beta-palmitate, intestinal absorption, children.

**For citation:** Belmer S. V. Intestinal microflora shaping factors: emphasis on lipids // *Lechaschi Vrach*. 2023; 1 (26): 00. DOI: 0000 0000 0000000

**М**икрофлора, населяющая различные биотопы человеческого организма и живущая в симбиозе с макроорганизмом, выполняет множество жизненно важных функций. В настоящее время совокупность тесно взаимодействующих между собой (как и с клетками человека) микроорганизмов рассматривается как еще один орган в организме человека, получивший название «микробиота». Функции микробиоты кишечника весьма разнообразны: антиинфекционная защита, модулирование воспалительного и иммунного ответа, синтез необходимых для организма соединений (например, витаминов и короткоцепочечных жирных кислот), участие в переваривании ряда питательных веществ, а также регуляция кишечной моторики, пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток кишечника. Именно кишечник является наиболее плотно заселенным биотопом организма человека, а популяция микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – самая разнообразная и многочисленная. В этой связи формирование здорового микробиоценоза человеческого организма в целом и ЖКТ в частности представляется крайне важным процессом, требующим пристального внимания.

Заселение ЖКТ начинается внутриутробно и вступает в активную фазу после рождения. Дальнейшая прогрессирующая колонизация пищеварительного тракта ребенка в первые месяцы жизни обеспечивается вагинальной микрофлорой матери при естественных родах, кормлением грудью, контактами с окружающей средой, а также последовательным введением в рацион питания разнообразных продуктов [1].

Заселение кишечника различными представителями бактериального сообщества тесно связано с состоянием иммунной системы, которая не отвергает колонизирующие кишечник бактерии. С другой стороны, антигенная нагрузка со стороны кишечной микрофлоры играет важную роль в созревании иммунной системы ребенка, также как и модулировании ее реакций.

При естественных родах младенцы получают вагинальную микробиоту матерей, которая, в свою очередь, взаимосвязана с фекальной микробиотой женщины. Эти бактериальные сообщества в норме представлены преимущественно представителями *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia* spp. Также в микробиоте младенца присутствуют бактериальные сообщества, обитающие на поверхности кожи матери, в которых преобладают *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* spp. Необходимо подчеркнуть, что первые микроорганизмы, приобретенные при родах, в дальнейшем в значительной мере определяют траекторию формирования взрослого бактериального комплекса и его устойчивой конфигурации. Последняя группа микроорганизмов является преобладающей у младенцев, рожденных путем кесарева сечения, а колонизация кишечника видами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* запаздывает, компенсируясь микрофлорой

с кожи ареолы соска и грудного молока (ГМ) при естественном вскармливании [1]. Переданная трансвагинально микрофлора служит первой линией защиты новорожденных от колонизации патогенами.

Питание младенца имеет большое значение для процесса колонизации кишечника. ГМ является не только важным источником бактерий (происходящих из кишечника кормящей женщины) для заселения ЖКТ благодаря своему химическому составу и наличию компонентов, обладающих селективным пребиотическим эффектом. У новорожденных, получающих искусственное вскармливание, развивается специфичная по своему составу микрофлора, что обуславливает важность введения в состав смеси как пробиотиков, так и пребиотиков с селективным пребиотическим действием.

В первые месяцы жизни ребенка, как было указано выше, в норме преобладают представители *Actinebacteria* (*Bifidobacterium* spp.) и *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae* spp.), а среди бифидобактерий – *Bifidobacterium breve*, *B. bifidum*, *B. longum* ssp. и *B. longum* subsp. *infantis* как при естественном, так и искусственном вскармливании. При этом *B. longum* subsp. *infantis* более характерна для естественного вскармливания, *B. longum* ssp. – для искусственного, а *B. adolescentis* чаще присутствует у взрослых и у детей на искусственном вскармливании.

После введения прикорма *Bifidobacterium*-доминирующая флора сменяется на *Bacteroidetes*- и *Firmicutes*-доминирующую, в большей степени появляются микробы, способные утилизировать растительные волокна – *B. longum* subsp. *longum* и *B. adolescentis*, появляются также *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Veillonella*. Окончательно микрофлора кишечника формируется к трем годам. Сформированная кишечная микрофлора довольно устойчива в течение всей жизни человека и начинает меняться только после 60 лет [2-4].

Наиболее критическим для кишечной микрофлоры является период ее становления в течение первых месяцев жизни.

Факторами, определяющими становление кишечной микрофлоры, являются здоровье матери, зрелость и доношенность ребенка, особенности родов, время первого кормления, характер вскармливания, состав питания, здоровье ребенка и характер его лечения в случае болезни, а также гигиенические особенности окружающей среды.

Материнское молоко является одним из наиболее важных факторов формирования здоровой кишечной микробиоты ребенка благодаря содержанию в нем живых бактерий и бифидогенных факторов (прежде всего олигосахаридов). В ГМ выявлено более 700 видов бактерий. В парах «мать – младенец» обнаружены идентичные штаммы бактерий в образцах ГМ, фекалий матери и новорожденных, что согласуется с концепцией «энтеромаммарного пути» транслокации бактерий из кишечника матери в молочную железу при участии, в частности, дендритных клеток [5]. У детей, получающих исключительно ГМ, доля представителей

*Bifidobacterium* spp. в составе кишечной микробиоты может достигать 70% [6].

В целом на формирование нормального микробного сообщества в кишечнике влияют все компоненты питания: белки, жиры, углеводы, а также нуклеотиды, иммуноглобулины, гормоны и ростовые факторы, содержащиеся в молоке здоровой женщины. В то же время наиболее важным «бифидогенным» фактором являются олигосахариды грудного молока (ОГМ) — их роль в становлении оптимального состава кишечной микробиоты значительно превосходит таковую для лактозы, выполняющей в ГМ в основном энергетическую функцию.

ОГМ являются третьим по объёмному содержанию компонентом ГМ после лактозы и жиров. Их содержание составляет 10–15 г/л в зрелом молоке и 20–25 г/л в молозиве. Примерно 10% энергии, затрачиваемой на продукцию компонентов молока в организме кормящей женщины, покрывает именно синтез олигосахаридов. На протяжении лактации их концентрация снижается, но они сохраняются в ГМ в течение всего периода кормления грудью. Женское молоко характеризуется самой высокой концентрацией и разнообразием олигосахаридов среди молока всех млекопитающих: их содержание в коровьем молоке примерно в 1000 раз ниже, чем в молоке женщины.

ОГМ многообразны по своей структуре, однако во всех случаях основу молекулы составляет лактоза, дополняемая глюкозой, галактозой, N-ацетил-глюкозамином, фукозой, сиаловой кислотой (N-ацетил-нейраминавая кислота). Выделяют нейтральные фукозилированные, нейтральные нефукозилированные и нейтральные сиализированные ОГМ. ОГМ могут иметь простую или сложную структуру при дополнении лактозы десятком моносахаридов. Всего описано около 200 разновидностей ОГМ, однако в молоке конкретной женщины 80% всех ОГМ представлены 10–12 олигосахаридами [7].

ОГМ играют важную роль во многих процессах, связанных с развитием ребенка в течение первых месяцев жизни. ОГМ не перевариваются в тонкой кишке в связи с отсутствием у человека ферментов для их расщепления, но утилизируются кишечной микрофлорой, т. е. являются пребиотиками, обеспечивающими становление микробиоты кишечника и связанные с этим функции организма ребенка, в частности иммунные.

ОГМ являются селективными пребиотиками. Они представляют собой метаболический субстрат для ряда бактерий, например, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*. Действие ОГМ структурно-специфично: для их утилизации требуется определенный набор ферментов, которым обладают далеко не все микроорганизмы, но лишь те, присутствие которых необходимо для нормального развития ребенка. Тем самым ОГМ в значительной степени определяют состав кишечного микробиоценоза.

Кроме того, ОГМ функционируют как аналоги растворимых рецепторов, выполняя роль ловушки для патогенных бактерий. ОГМ имеют структурное сходство с гликанами поверхности эпителиальных клеток макроорганизма, к которым прикрепляются патогены, в частности норовирусы, ротавирусы, *Campylobacter jejuni*, энтеропатогенные *E. coli* и многие другие, связывающиеся с ними. Тем самым ОГМ, особенно фукозилированные, предотвращают адгезию этих патогенов на эпителиальных клетках и снижают риск инфекционных заболеваний [8].

ОГМ усиливают барьерную функцию кишечной стенки и играют важную роль в управлении постнатальным созреванием

иммунной системы, что приводит к сбалансированному ответу Th1/Th2-клеток [1].

Значительным достижением в производстве заменителей женского молока стал синтез отдельных ОГМ и введение их в состав детских молочных смесей.

Следует отметить, что первые попытки ввести в смеси для искусственного вскармливания пребиотические компоненты, отсутствующие в коровьем молоке, связаны с использованием олигосахаридов растительного происхождения: галактоолигосахаридов (ГОС) и фруктоолигосахаридов (ФОС). Этот опыт оказался успешным. На протяжении последних десятилетий ГОС/ФОС стали стандартным компонентом детских молочных смесей. Впервые полученная смесь олигосахаридов (ГОС и ФОС в соотношении 90:10), пригодная для коммерческого производства, была введена в смеси для искусственного вскармливания детей около 20 лет назад в попытке воспроизвести пребиотические эффекты ГМ. ФОС в составе этого комплекса получают из растительного сырья (обычно из корня цикория).

В многочисленных работах было показано положительное влияние комбинации ГОС/ФОС на состав кишечной микробиоты. Так, в исследовании G. E. Moroetal (2003) было показано, что при использовании молочных смесей, обогащенных олигосахаридами, у младенцев 4–6 месяцев профиль становления микрофлоры (по числу бифидобактерий) сходен с таковым при естественном вскармливании и существенно отличается от профиля при искусственном вскармливании с использованием адаптированных молочных смесей без пребиотиков [9]. По данным G. Voehm (2003), при использовании смесей для недоношенных, обогащенных олигосахаридами, количество бифидобактерий в толстой кишке к 28-му дню жизни достигало  $10^{10}$  КОЕ/г, что практически соответствовало норме, в то время как при использовании обычных смесей для недоношенных — только  $10^7$  КОЕ/г [10].

Еще один подход к коррекции состава микробиоценоза кишечника у детей, находящихся на искусственном вскармливании, — это введение в состав смесей пробиотиков, обоснованное наличием бактерий в составе женского молока. Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, которые, попадая в кишечник человека, обеспечивают микробное равновесие, нормализуя качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. Основоположителем концепции пробиотиков стал И. И. Мечников, удостоенный за серию работ в этом направлении Нобелевской премии в области медицины в 1908 г. В частности, он показал, что отдельные микроорганизмы способны угнетать рост холерного вибриона, а другие — напротив, стимулировать его. За время, прошедшее с 1908 г., изучено большое количество микроорганизмов, которые могли бы найти применение в повседневной медицинской практике в составе пробиотических препаратов и продуктов питания, однако лишь немногие из них сегодня официально признаются таковыми.

Одним из самых исследованных в мире пробиотических штаммов является *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. С 1987 г. он используется как компонент продуктов питания и пищевых добавок [1]. Штамм изучен в многочисленных научных исследованиях, проведенных на уровне современной доказательной медицины. BB-12 обладает высокой антагонистической активностью по отношению ко многим патогенам,

препятствует их адгезии на поверхности эпителия кишечника, способствует росту бифидобактерий и лактобацилл, нормализуя кишечный биоценоз при многих патологических состояниях у детей различных возрастов и взрослых. За период его использования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, поэтому BB-12 присвоен статус GRAS [11, 12].

Жировой компонент ГМ также имеет важное значение для формирования кишечной микрофлоры. Значение жира в целом в питании младенца трудно переоценить. Жир представляет собой важный источник энергии, составляя примерно 50% энергетического содержания ГМ или смеси для искусственного вскармливания. При этом до 98% липидов ГМ приходится на триглицериды, в составе которых преобладает пальмитиновая кислота — основная насыщенная жирная кислота ГМ, на которую приходится около 20–25% от всех жирных кислот.

Помимо насыщенных жирных кислот, ГМ содержит полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью, а также незаменимые жирные кислоты (линолевую и  $\alpha$ -линолевую). Сбалансированное содержание всех жирных кислот необходимо для правильного созревания нервной системы и зрительного анализатора, а также образования важных биологических медиаторов, в т. ч. эйкозаноидов [13, 14].

Примерно 60% (по данным некоторых авторов — до 86%) пальмитиновой кислоты в триглицеридах ГМ располагается в sn-2-положении ( $\beta$ -положении) [15–17]. Сокращенное название триглицерида с пальмитиновой кислотой, связанной с глицерином в  $\beta$ -положении (sn-2), обозначается как  $\beta$ -пальмитат. В то же время в растительных маслах, обычно используемых для изготовления смесей для искусственного вскармливания, пальмитиновая кислота связана с 1-м или 3-м углеродом глицерина (положения sn-1 и sn-3) [17, 18]. Коровье молоко, как и растительные жиры, имеет более низкое содержание  $\beta$ -пальмитата по сравнению с ГМ (в коровьем молоке — около 40%, растительные масла — 5–20%) [19].

Как уже говорилось выше, при производстве смесей для искусственного вскармливания молочный жир часто заменяют растительными маслами. При этом положение пальмитиновой кислоты в молекуле триглицеридов имеет важнейшее значение для нормального течения процессов кишечного переваривания и всасывания. Первым ферментом, расщепляющим жиры, является желудочная липаза, которая уже хорошо развита у новорожденных. Панкреатическая липаза продолжает этот процесс, однако у новорожденных наблюдается определенная незрелость внешнесекреторной функции поджелудочной железы, формирующейся к 4–6 месяцам внеутробного развития ребенка. Липаза ГМ, стимулируемая солями желчных кислот, играет важную роль в пищеварении младенцев, находящихся на естественном вскармливании. Липаза ГМ, как и панкреатическая липаза человека, отделяет жирные кислоты от глицерина в sn-1- и sn-3-положениях, тогда как среднее положение относительно устойчиво к липолитической активности [20]. В итоге результатом переваривания триглицеридов являются свободные жирные кислоты и 2-моноацилглицерид, который впоследствии формирует мицеллы с желчными кислотами и быстро всасывается в тонкой кишке. Однако свободные насыщенные жирные кислоты с длинной цепью (например, пальмитиновая кислота) при достаточном количестве кальция в кишечнике образуют нерастворимые

кальциевые мыла и, таким образом, снижают общую доступность кальция для ребенка.

Если пальмитиновая кислота расположена в триглицериде в положении sn-2, она остается в составе моноглицерида и не образует соединений с кальцием, но эффективно всасывается [21]. При вскармливании детей жирами, содержащими пальмитиновую кислоту, расположенную в положении sn-1 и sn-3, недостаточная активность панкреатической липазы у детей первых месяцев жизни увеличивает риск образования плохо усваиваемых кальциевых мыл. Это является причиной того, что ГМ с высоким содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2-положении обеспечивает более высокую эффективность ее всасывания по сравнению с молочными смесями с триглицеридами растительного происхождения [22].

В ряде исследований было показано, что жир ГМ усваивается лучше, чем жир из молочных смесей для искусственного вскармливания, в то время как увеличение содержания  $\beta$ -пальмитата в молочных смесях направлено на достижение уровня всасывания жира из смесей на уровне такового из ГМ. При этом содержание жирных кислот, связанных в  $\beta$ -положении с глицерином, заметно различается в различных молочных смесях [16]. Важно также иметь в виду, что содержание жирных кислот в ГМ меняется в зависимости от рациона питания матери [23].

Образование кальциевых мыл, в свою очередь, может вызывать формирование твердого кала и снижать всасывание кальция и жирных кислот [24, 25]. При этом исследования показали уменьшение эпизодов плача/частоты колик у детей при использовании смесей с  $\beta$ -пальмитатом. Введение в питание  $\beta$ -пальмитата приводит к учащению стула и смягчению его консистенции [26].

Более высокое содержание  $\beta$ -пальмитата в питании оказывает положительное влияние на усвоение кальция. В исследовании при участии 100 детей, которых кормили молочной смесью с долей  $\beta$ -пальмитата 50%, оценивали денситометрически костную минерализацию по сравнению с детьми, находящимися на полном грудном вскармливании и питающимися стандартной молочной смесью с низким содержанием  $\beta$ -пальмитата. Смесью с высоким содержанием  $\beta$ -пальмитата обеспечила значительно более высокую минерализацию по сравнению с группой детей, получавших стандартную смесь. Напротив, не было достоверных различий по результатам исследования между группой получавших смесь с  $\beta$ -пальмитатом и детьми на полном грудном вскармливании [27].

В двойном слепом контролируемом исследовании было проанализировано влияние питания с различным содержанием  $\beta$ -пальмитата на антропометрические параметры и костную минерализацию в группе доношенных детей методом ультразвукового измерения скорости проведения звука в костях. Результаты показали, что дети на грудном вскармливании и на питании смесью с высоким содержанием  $\beta$ -пальмитата имели значительно более высокую костную плотность по сравнению с младенцами, которых кормили стандартной молочной смесью с низким содержанием  $\beta$ -пальмитата [28].

Образование пальмитата кальция может влиять на микробиоту кишечника. Было высказано предположение, что этерифицированная в положении sn-2 пальмитиновая кислота в смесях для искусственного вскармливания может положительно влиять на состав микробиоты кишечника младенцев,

особенно в отношении численности лактобацилл и бифидобактерий [18]. В свою очередь, это может также положительно повлиять на колонизацию бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* [29, 30].

В исследовании L. Wang et al. (2021) был проанализирован рост нескольких видов бактерий, доминирующих в кишечнике младенцев путем культивирования на средах с пальмитатом кальция. Данное исследование было проведено сотрудниками отдела медицинской микробиологии университета Гронингена (Нидерланды), медицинской клиники университета Гронинген и компании Ausnutria B.V (Нидерланды), производящей смеси «Кабрита» на основе козьего молока. Из всех протестированных бактерий рост бифидобактерий и *F.prausnitzii* снижался при введении в среду пальмитата кальция, а рост *Bifidobacterium infantis* полностью прекращался. Пальмитат кальция снижал толщину клеточной оболочки *F.prausnitzii*, нарушал жирнокислотный состав клеточной мембраны и функцию мембранных белков, участвующие в транспорте ионов. Полученные данные указывают, что модификация жира смесей для искусственного вскармливания путем введения  $\beta$ -пальмитата может способствовать развитию микробиоты кишечника у детей, находящихся на искусственном вскармливании, поддерживая колонизацию важных полезных бактерий в раннем возрасте [31].

Также в клиническом исследовании было обнаружено положительное влияние высокого содержания  $\beta$ -пальмитата в молочных смесях (увеличение количества лактобацилл и бифидобактерий с выраженным антагонизмом в отношении патогенных бактерий и положительным иммуномодулирующим эффектом) [18]. В двойном слепом исследовании при участии 300 здоровых доношенных детей также было показано, что высокое содержание  $\beta$ -пальмитата в смеси приводит к более высокой концентрации бифидобактерий в фекалиях и улучшению консистенции стула без существенного различия по сравнению с детьми, вскармливаемыми ГМ [32]. Эти исследования также показали иммуномодулирующее действие  $\beta$ -пальмитата за счет положительного влияния на кишечный микробиом.

В экспериментальных работах, проведенных на животных, был показан также противовоспалительный эффект  $\beta$ -пальмитата. Механизмы данного эффекта могут быть связаны с активацией экспрессии антиоксидантных ферментов (супероксид-дисмутаза, глутатион-пероксидаза) и стимуляцией Т-регуляторных лимфоцитов (повышенная экспрессия фактора транскрипции Foxp3) вместе с увеличением экспрессии гена PPAR- $\gamma$ . Также возможна активация продукции TGF- $\beta$ , выполняющего важные функции в гомеостазе слизистой оболочки кишечника и регуляции воспалительного ответа на различные раздражители. Эти наблюдения открывают новые перспективы использования  $\beta$ -пальмитата в молочных смесях [25, 33].

Нарушения становления кишечного микробиоценоза на первом году жизни чреваты серьезными последствиями для здоровья ребенка, что обуславливается выполняемыми микробиотой функциями. Это определяет пристальное внимание исследователей и врачей к поискам оптимального решения данного вопроса. ГМ является наилучшим питанием для ребенка в первые месяцы жизни, обеспечивающим гармоничный рост и развитие всех органов и систем, включая ЖКТ и его микрофлору. К сожалению, немалое число детей

в этом возрасте оказываются лишенными материнского молока. В этой ситуации необходима организация искусственного вскармливания с использованием адаптированных смесей, которые могут быть изготовлены на основе коровьего или козьего молока. Важное условие – состав этих продуктов должен в максимальной степени соответствовать потребностям организма ребенка с учетом его возрастных особенностей. Естественно, что в составе таких смесей должны присутствовать факторы, обеспечивающие формирование «правильной» кишечной микрофлоры. Примером оптимизации состава смеси для искусственного вскармливания являются смеси Кабрита 1 и Кабрита 2, созданные на основе козьего молока. Продукт является оптимальным сбалансированным питанием для здоровых детей первого года жизни, а также для детей с минимальными нарушениями органов пищеварения (запоры, колики, срыгивания). В смеси учтены все достоинства белкового, жирового, углеводного, минерального состава козьего молока, включая нуклеотиды и олигосахариды. Вместе с тем смесь обогащена  $\beta$ -пальмитатом, пребиотиками ГОС и ФОС, пробиотическими бактериями *Bifidobacterium* BB-12. Таким образом, в ней реализованы практически все известные на сегодня возможности, обеспечивающие формирование кишечной микрофлоры у младенцев.

В заключение следует еще раз отметить, что многообразные жизненно важные функции кишечной микробиоты могут быть обеспечены только полноценной микрофлорой, здоровье которой закладывается в первые дни и месяцы жизни ребенка и требует внимания на протяжении всей жизни человека. Естественное вскармливание – важный фактор, обеспечивающий это здоровье, а современные смеси для искусственного вскармливания постепенно приближают нас к этому эталону. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

### Литература/References

1. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция / Под ред. С. В. Бельмера и А. И. Хавкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020. 472 с. ISBN 978-5-98803. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Pod red. S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina. 2-ye izd. pererab. i dop. M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2020, 472 s. ISBN 978-5-98803]
2. Guaraldi F., Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012; 2: 94. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00094. eCollection 2012.
3. Duranti S., Turroni F., Lugli G.A., Milani C., Viappiani A., Mangifesta M., Gioiosa L., Palanza P., van Sinderen D., Ventura M. Genomic characterization and transcriptional studies of the starchutilizing strain bifidobacteriumadolescentis 22L // Appl Environ Microbiol. 2014; 80 (19): 6080-6090. DOI: 10.1128/AEM.01993-14.
4. Sela D. A. Bifidobacterial utilization of human milk oligosaccharides // Int J Food Microbiol. 2011; 149 (1): 58-64. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.025.
5. Hooper L., Littman D., Macpherson A. Interactions between the microbiota and the immune system // Science. 2012; 336 (6086): 1268-1273. DOI: 10.1126/science.1223490.
6. Fan W., Huo G., Li X., Yang L., Duan C., Wang T., Chen J. Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina highthroughput sequencing // World J Microbiol Biotechnol. 2013; 29 (12): 2365-2372. DOI: 10.1007/s11274-013-1404-3.

7. Макарова Е. Г., Нетребенко О. К., Украинцев С. Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // Педиатрия. 2018; 97 (4): 217-224.  
[Makarova Ye. G., Netrebenco O. K., Ukraintsev S. Ye. Human milk oligosaccharides: history of discovery, structure and protective functions. *Pediatriya*. 2018; 97 (4): 217-224.]
8. Smilowitz J. T., Lebrilla C. B., Mills D. A., German J. B., Freeman S. L. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate // *Annu Rev Nutr*. 2014; 34: 143-169. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
9. Moro G. E., Mosca F., Miniello V., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants // *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 91 (441): 77-79. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00650.x.
10. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition // *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 91 (441): 64-67. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00648.x.
11. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12<sup>®</sup> // *Microorganisms*. 2014; 2: 92-110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092 FDA.
12. Food and Drug Administration. GRAS Notice Inventory. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000049. 2002.
13. Gil A., Ramirez M., Gil M. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition // *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57 Suppl 1: S31-34. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601810.
14. Sellmayer A., Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants—physiological and pathophysiological aspects and open questions // *Lipids*. 1999; 34 (2): 199-205. DOI: 10.1007/s11745-999-0354-z.
15. Innis S. M., Dyer R., Nelson C. M. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants // *Lipids*. 1994; 29 (8): 541-545. DOI: 10.1007/BF02536625.
16. Lopez-Lopez A., Castellote-Bargallo A. I., Campoy-Folgozo C., Rivero-Urgel M., Tormo-Carnice R., Infante-Pina D., Lopez-Sabater M. C. The influence of dietary palmitic acid triglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces // *Early Hum Dev*. 2001; 65 Suppl: S83-94. DOI: 10.1016/s0378-3782(01)00210-9.
17. Straarup E. M., Lauritzen L., Faerk J., Hoy C. E., Michaelsen K. F. The stereospecific triacylglycerol structure and fatty acid profiles of human milk and infant formulas // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42 (3): 293-299. DOI: 10.1097/01.mpg.0000214155.51036.4f.
18. Yaron S., Shachar D., Abramson L., Riskin A., Bader D., Litmanovitz I., Bar-Yoseph F., Cohen T., Levi L., Lifshitz Y., Shamir R., Shaoul R. Effect of high  $\beta$ -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56 (4): 376-381. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827e1ee2.
19. Tomarelli R. M., Meyer B. J., Weaver J. R., Bernhart F. W. Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas // *J Nutr*. 1968; 95 (4): 583-590. DOI: 10.1093/jn/95.4.583.
20. Rogalska E., Ransac S., Verger R. Stereoselectivity of lipases. II. Stereoselective hydrolysis of triglycerides by gastric and pancreatic lipases // *J Biol Chem*. 1990; 265 (33): 20271-6.
21. Small D. M. The effects of glyceride structure on absorption and metabolism // *Annu Rev Nutr*. 1991; 11: 413-434. DOI: 10.1146/annurev.nu.11.070191.002213.
22. Carnielli V. P., Luijckendijk I. H. T., van Goudoever J. B., Sulkers E. J., Boerla A. A., Degenhart H. J., Sauer P. J. Structural position and amount of palmitic acid in formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance // *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23 (5): 553-560. DOI: 10.1097/00005176-199612000-00007.
23. Jensen R. G. Lipids in human milk // *Lipids*. 1999; 34 (12): 1243-1271. DOI: 10.1007/s11745-999-0477-2.
24. Manios Y., Karaglani E., Thijs-Verhoeven I., Vlachopapadopoulou E., Papazoglou A., Maragoudaki E., Manikas Z., Kampani T. M., Christaki I., Vonk M. M., Bos R., Parikh P. Effect of milk fat-based infant formulae on stool fatty acid soaps and calcium excretion in healthy term infants: Two double-blind randomized cross-over trials // *BMC Nutr*. 2020; 6: 46. DOI: 10.1186/s40795-020-00365-4. eCollection 2020.
25. Havlicekova Z., Jesenak M., Banovcin P., Kuchta M. Beta-palmitate – a natural component of human milk in supplemental milk formulas // *Nutr J*. 2016; 15: 28. DOI: 10.1186/s12937-016-0145-1.
26. Bronsky J., Campoy C., Embleton N., Fewtrell M., Mis N. F., Gerasimidis K., Hojsak I., Hulst J., Indrio F., Lapillonne A., Molgaard C., Moltu S. J., Verduci E., Vora R., Domellöf M.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68 (5): 742-760. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002307.
27. Kennedy K., Fewtrell M. S., Morley R., Abbott R., Quinlan P. T., Wells J. C. K., Bindels J. G. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization // *Am J Clin Nutr*. 1999; 70 (5): 920-927. DOI: 10.1093/ajcn/70.5.920.
28. Litmanovitz I., Davidson K., Eliakim A., Regev R. H., Dofin T., Arnon S., Bar-Yoseph F., Goren F., Goren A., Lifshitz Y., Nemet D. High-beta-palmitate formula and bone strength in term infants: a randomized, double-blind, controlled trial // *Calcif Tissue Int*. 2013; 92 (1): 35-41. DOI: 10.1007/s00223-012-9664-8. Epub 2012 Nov 20.
29. De Goffau M. C., Luopajarvi K., Knip M., Ilonen J., Ruotula T., Härkönen T., Orivuor L., Hakala S., Welling G. W., Harmsen H. J., Vaarala O. Fecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without // *Diabetes*. 2013; 62 (4): 1238-1244. DOI: 10.2337/db12-0526.
30. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L. G., Gratadoux J. J., Blugeon S., Bridonneau C., Furet J. P., Corthier G., Grangeat C., Vasquez N., Pochart P., Trugnan G., Thomas G., Blottière H. M., Doré J., Marteau P., Seksik P., Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (43): 16731-16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105.
31. Wang L., Bravo-Ruiseco G., Happe R., He T., van Dijk J. M., Harmsen H. J. M. The effect of calcium palmitate on bacteria associated with infant gut microbiota // *Microbiologyopen*. 2021; 10 (3): e1187. DOI: 10.1002/mbo3.1187.
32. Yao M., Lien E. L., Capeding M. R., Fitzgerald M., Ramanujam K., Yuhars R., Nortington R., Lebumfacil J., Wang L., DeRusso P. A. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity: a randomized, double-blind, controlled trial // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59 (4): 440-448. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000443.
33. Lu P., Bar-Yoseph F., Levi L., Lifshitz Y., Witte-Bouma J., de Bruijn A. C. J. M., Korteland-van Male A. M., van Goudoever J. B., Renes I. B. High beta-palmitate fat controls the intestinal inflammatory response and limits intestinal damage in mucin Muc2 deficient mice // *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65878. DOI: 10.1371/journal.pone.0065878.

#### Сведения об авторе:

**Бельмер Сергей Викторович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; belmersv@mail.ru

#### Information about the author:

**Sergey V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; belmersv@mail.ru

Поступила/Received 21.10.2022

Принята в печать/Accepted 23.12.2022