

Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний

Корнева Ю. С.¹⁻³

к.м.н., доцент, кафедра патологической анатомии^{1,3}, врач-патологоанатом²

Борисенко М. Б.¹

студентка, 5 курс лечебного факультета

1 – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

2 – СПбГУЗ «Городская больница №26», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Корнева Юлия Сергеевна; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В данном несистематическом обзоре литературы описаны механизмы, благодаря которым грудное вскармливание препятствует развитию метаболического синдрома и ассоциированных с ним социально значимых заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, атопические заболевания. Одним из механизмов метаболического программирования является влияние грудного молока на становление микробиоты кишечника младенца. Олигосахариды грудного молока способны стимулировать рост комменсальных бактерий. Цитокины, секреторные иммуноглобулины, лейкоциты, лактоферрин и лизоцим могут препятствовать колонизации патогенными микроорганизмами и предотвратить повышение проницаемости кишечного барьера, всасывание продуктов обмена бактерий, в том числе липополисахаридов, и развитие системного воспаления, в том числе в жировой ткани, что является патогенетическим аспектом развития ожирения. Полиненасыщенные жирные кислоты грудного молока препятствуют гипертрофии адипоцитов в раннем возрасте и развитию ожирения в дальнейшем. Адипонектин препятствует развитию инсулинорезистентности, а другие биологически активные вещества, входящие в состав грудного молока, формируют пищевые привычки детей и предотвращают увеличение массы тела во взрослом возрасте. Включение компонентов грудного молока в состав искусственных смесей потенциально способно предотвратить развитие во взрослом возрасте многих социально значимых заболеваний.

Ключевые слова: грудное вскармливание, грудное молоко, микробиота, метаболический синдром, ожирение, пробиотики, пребиотики

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-66-76

Для цитирования: Корнева Ю. С., Борисенко М. Б. Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний. *Медицина* 2023; 11(2): 66-76

Введение

Концепция метаболического программирования включает понятие «программирование питанием», которое доказывает необходимость правильного подхода к вскармливанию детей для профилактики социально значимых патологий во взрослом возрасте. Грудное вскармливание является мерой первичной профилактики и выполняет функцию эпигенетического фактора, обуславливающего формирование метаболизма, иммунной системы и микробиоты детей, что дает пролонгированные эффекты во взрослом возрасте. Было доказано, что развитие многих заболеваний, представляющих серьезную проблему для системы здравоохранения, может быть предупреждено посредством грудного вскармливания, среди них: ожирение, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, аллергические заболевания [1,3], патогенез которых также связан с изменением состава микробиоты кишечника.

Таким образом, целью данного несистематического обзора является описание биологического значения грудного вскармливания для предотвращения развития некоторых социально значимых заболеваний, в том числе – в свете участия в формировании микробиоты кишечника, изменения состава которой доказаны в качестве триггера развития различных патологий.

Компоненты грудного молока, участвующие в формировании микробиоты кишечника

Молоко является биологической жидкостью, принимающей участие в формировании состав кишечной микробиоты и местного иммунитета кишечника за счет содержания в нем множества биологически активных веществ, таких как гормоны, цитокины, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим [9]. Помимо этого грудное молоко является источником пробиотиков, олигосахаридов, способствуя росту бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, которые за счет ингибирования роста и клеточной адгезии патогенных бактерий, снижают выработку провоспалительных цитокинов [7,8,19]. Колонизация кишечника ребенка бактериями грудного молока в раннем постнатальном периоде регулирует созревание кишечного барьера, формируя механизмы иммунной толерантности [9].

Лактоферрин препятствует заселению кишечника патогенными микроорганизмами, обладая бактерицидным, бактериостатическим и противовоспалительным действием. Бактерицидное действие обусловлено инактивацией липополисахаридов клеточной стенки бактерий, бактериостатический эффект реализуется за счет конкурентного связывания ионов трехвалентного железа в кишечнике. Также лактоферрин способен запускать синтез противовоспалительных цитокинов (интерферона-гамма, IL-18),

блокировать провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-8, активировать клеточный иммунитет [5,22,26,30,31].

Лизоцим обладает бактерицидным действием, разрушая липополисахаридную стенку грамм-отрицательных бактерий [5,26,30].

Секреторный IgA оказывает противовоспалительный эффект и предотвращает адгезию патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника. Так секреторный IgA блокирует связывание токсина A *Clostridium difficile* с рецепторами мембраны щеточной каемки энтероцитов [5].

Цитокины грудного молока (IL-10, TGF- β) могут оказывать иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие, активируя фагоцитирующие клетки и лимфоциты, участвующие в развитии специфического иммунного ответа ребенка, направленного на профилактику развития гиперчувствительности за счет формирования толерантности к пищевым аллергенам и комменсальным бактериям [5].

Олигосахариды грудного молока (ОГМ) влияют на формирование микробиоты детей в первые полгода жизни, являясь естественными пребиотиками. Они не разрушаются в кишечнике младенцев, стимулируя рост *Bifidobacterium* и угнетая колонизацию кишечника *Lactobacillus gasseri* и *Enterococcus* [33]. Бифидобактерии способны снижать проницаемость кишечного барьера и восстанавливать функцию слизистой, снижая продукцию провоспалительного IL-6. Также олигосахариды усиливают антиген-представляющую функцию дендритных клеток и участвуют в регуляции и развитии незрелой иммунной системы у новорожденных посредством рекрутирования функциональных регуляторных Т-клеток, стимуляции иммунного ответа перитонеальных макрофагов [10]. Одним из механизмов влияния ОГМ на становление иммунной системы ребенка является их способность модулировать экспрессию TOLL-подобных рецепторов (TLR), в частности, повышать экспрессию TLR2 и TLR4 [2].

Экстрацеллюлярные везикулы грудного молока содержат микро-РНК, подавляющие активацию В-клеток, влияя на дифференцировку Т-клеток, регулируя передачу сигналов на TLR4 и активацию макрофагов; также они снижают продукцию TNF- α макрофагами, препятствуют апоптозу эпителиоцитов кишечника, индуцированному бактериальными липополисахаридами [7]. Исследование Liu с соавт. (2016) подтвердило рост колоний комменсальных *Fusobacterium nucleatum* и *Escherichia coli* в присутствии микро-РНК экстрацеллюлярных везикул, что потенциально может способствовать формированию микробиоты кишечника [20].

Лейкоциты грудного молока способны компенсировать функции незрелых лейкоцитов ребенка, защищая от патогенных микроорганизмов и формируя микробиоту полости рта и кишечника, снижая проницаемость слизистой оболочки, препятствуя проникновению

бактерий и их токсинов, тем самым модулируя созревание неонатальной иммунной системы [36].

Транслокация бактерий из кишечника матери в грудное молоко считается возможной, что в дальнейшем может стать первой ступенью формирования микробиоты кишечника. Основными представителями, которые участвуют в колонизации кишечника ребенка, находящегося на грудном вскармливании, являются представители родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas* и *Bradyrhizobium*. Колонизация кишечника ребенка, находящегося на исключительно искусственном вскармливании, в большей мере происходит за счет видов *Bacteroides* при уменьшении количества представителей видов *Streptococcus* и *Clostridia* по сравнению с составом микробиоты кишечника детей на искусственном вскармливании [23].

На формирование состава микробиоты кишечника новорожденного также влияет колонизация бактериофагами грудного молока, поскольку они обладают способностью разрушать бактерии или снабжать их потенциально полезными генами [23].

Грудное вскармливание и метаболический синдром

Исследования показали, что у людей после грудного вскармливания реже развиваются метаболический синдром и ожирение [13], в то время как после искусственного вскармливания риск развития инсулинорезистентности, сахарного диабета второго типа и ожирения относительно высок [37]. Метаболический синдром и ожирение патогенетически связаны с системным воспалением жировой ткани. Гипертрофия адипоцитов приводит к их гипоксии, гибели и последующей инфильтрации жировой ткани макрофагами I типа. Ишемизированные адипоциты секретируют воспалительные адипоцитокины, а макрофаги I типа выделяют провоспалительные цитокины и хемокины [15].

Среди компонентов грудного молока, оказывающих влияние на массу тела, выделяют ряд биологически активных веществ (лептин, адипонектин, инсулин, грелин, резистин, обестатин, пептид YY и глюкагонподобный пептид 1), полиненасыщенные жирные кислоты, а также бифидобактерии и олигосахариды, которые, как было сказано ранее, участвуют в формировании микробиоты [25].

Адипонектин, содержащийся в грудном молоке, вырабатываемый адипоцитами, повышает чувствительность тканей к инсулину и подавляет синтез триглицеридов. Следует отметить, что рецепторы адипонектина присутствуют и в кишечнике. Его высокий уровень в грудном молоке препятствует набору избыточной массы ребенком, определяя в некоторой мере массу тела взрослого [20,25]. Грелин и другие гормоны, входящие в состав

грудного молока, формируя метаболизм в неонатальном периоде, также участвуют в формировании аппетита во взрослом возрасте [28].

Полиненасыщенные жирные кислоты в составе молока препятствуют развитию инсулинорезистентности, повышая чувствительность рецепторов клеточных мембран к инсулину, тем самым препятствуя развитию компенсаторного гиперинсулинизма. Данный механизм нарушается при искусственном вскармливании детей, что закладывает основы для раннего формирования инсулинорезистентности как составляющей метаболического синдрома. Гипертрофия адипоцитов и их предшественников в детском возрасте может провоцировать развитие ожирения в более позднем возрасте: омега-6 жирные кислоты, которые в большом количестве содержатся в искусственных смесях, способны индуцировать увеличение размера адипоцитов и накопление жировой ткани, в то время как омега-3 жирные кислоты препятствуют этому [11,16,27,34].

Микробиота, формирующаяся в кишечнике младенцев при грудном вскармливании, может оказывать профилактическое влияние на развитие метаболического синдрома. Изменение ее состава в сторону преобладания рода *Clostridium* и вида *Staphylococcus aureus* при уменьшении разнообразия представителей ассоциировано с увеличением доли триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в тканях организма, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена и развитием хронической неспецифической иммунноопосредованной воспалительной реакции, результатом которой является повышение циркулирующих липополисахаридов, замыкающих связь между высоким содержанием жиров в пище и формированием инсулинорезистентности с развитием метаболического синдрома [6,12,18].

Значение грудного вскармливания и формирования микробиоты для профилактики развития других социально значимых заболеваний

Среди заболеваний, которые могут быть предотвращены у детей за счет грудного вскармливания, находятся атопические заболевания, которые формируют в течение жизни атопический марш. Метаанализ Lodge с соавт. (2015) демонстрирует профилактическую роль грудного вскармливания в отношении таких заболеваний как экзема, аллергический ринит, бронхиальная астма [6]. Колонизация кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, бактериями рода *Clostridia* связана с более частым развитием IgE-опосредованной пищевой аллергии у данного контингента [21]. Олигосахариды грудного молока являются пребиотическими факторами для родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, непатогенных штаммов *Escherichia coli*, которые, в свою очередь, индуцируют выработку секреторного IgA, участвуют в дифференцировке регуляторных Т-лимфоцитов, которые поддерживают баланс между Th1/Th2, что является

механизмом поддержки иммунной толерантности [14]. *Bifidobacterium* как пробиотические бактерии конкурентно с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами связываются со слизистой кишечника, так как обладают большим сродством к рецепторам эпителиоцитов кишечника, что предотвращает развитие кишечных инфекций у детей, находящихся на естественном вскармливании [4]. Более высокое содержание таких метаболитов как ацетат и бутират (вырабатываемые преимущественно *Bifidobacterium*) у пациентов без нарушения кишечного микробиома, индуцирует пищевую толерантность посредством влияния на CD103+ дендритные клетки, улучшения барьерной функции эпителиальных клеток, что также является профилактикой пищевой аллергии [17,29].

На проницаемость кишечного барьера, развитие сенсбилизации и аутоиммунных заболеваний могут повлиять содержащиеся в грудном молоке эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, лептин и адипонектин в грудном молоке, которые модулируют воспалительную реакцию и подавляют индукцию IL-8 [24]. В работе Хи с соавт. (2017) описаны механизмы, благодаря которым грудное вскармливание может способствовать профилактике развития язвенного колита, болезни Крона и целиакии. Основным механизмом здесь выступает уменьшение количества *Clostridium difficile* у детей, находящихся на естественном вскармливании, пассивный перенос иммуноглобулинов, лизоцима и лактоферрина [35].

Потенциально грудное вскармливание может стать мерой первичной профилактики связанных с метаболическим синдромом заболеваний, а именно – сердечно-сосудистой патологии и остеоартрита, в патогенезе которого в последнее время все чаще обсуждается роль микробиоты кишечника [32].

Заключение

Таким образом, грудное вскармливание является фактором метаболического программирования, способным формировать микробиоту кишечника ребенка, которая влияет на становление иммунной системы и метаболических процессов в грудном возрасте и их гармоничное функционирование в дальнейшем. Формирование микробиоты, связанное с компонентами грудного молока, может предотвратить развитие метаболического синдрома и ассоциированных с ним патологий. Более тщательное изучение эффектов компонентов грудного молока поможет обоснованно включить их в состав искусственных смесей для кормления детей грудного возраста для профилактики социально-значимых заболеваний при невозможности естественного грудного вскармливания.

Литература

1. Acevedo N., Alashkar Alhamwe B., Caraballo L., et al. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients* 2021; 13(3): 724, doi:10.3390/nu13030724
2. Asakuma S., Yokoyama T., Kimura K., et al. Effect of Human Milk Oligosaccharides on Messenger Ribonucleic Acid Expression of Toll-like Receptor 2 and 4, and of MD2 in the Intestinal Cell Line HT-29. *Journal of Applied Glycoscience* 2010; 57(3): 177-183, doi:10.5458/jag.57.177
3. Badillo-Suárez P.A., Rodríguez-Cruz M., Nieves-Morales X. Impact of Metabolic Hormones Secreted in Human Breast Milk on Nutritional Programming in Childhood Obesity. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2017; 22(3): 171-191, doi: 10.1007/s10911-017-9382-y
4. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(2): 160-74, doi: 10.1159/000342079
5. Boudry G., Charton E., Le Huerou-Luron I., et al. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2021; 8: 629740, doi: 10.3389/fnut.2021.629740
6. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83, doi: 10.1007/s00125-007-0791-0
7. Carr L.E., Virmani M.D., Rosa F., et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol.* 2021; 12: 604080, doi: 10.3389/fimmu.2021.604080
8. Chambers S.A., Townsend S.D. Like mother, like microbe: human milk oligosaccharide mediated microbiome symbiosis. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48(3): 1139-1151, doi: 10.1042/BST20191144
9. Cukrowska B., Bierła J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients* 2020; 12(4): 946, doi: 10.3390/nu12040946
10. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol.* 2015; 81(2): 102-9, doi: 10.1111/sji.12253
11. Gale C., Logan K.M., Santhakumaran S., Parkinson J.R., Hyde M.J., Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(3): 656-69, doi: 10.3945/ajcn.111.027284
12. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009 Jan; 50(1): 90-7, doi: 10.1194/jlr.M800156-JLR200
13. Ip S., Chung M., Raman G., et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (153):1-186.
14. Jackson C.M., Mahmood M.M., Järvinen K.M. Farming lifestyle and human milk: Modulation of the infant microbiome and protection against allergy. *Acta Paediatr.* 2022; 111(1): 54-58, doi: 10.1111/apa.16147
15. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391, doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020
16. Kozak L.P., Newman S., Chao P.M., et al. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure. *PloS One* 2010; 5(6): e11015, doi: 10.1371/journal.pone.0011015

17. Kumari M., Kozyrskyj A.L. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev.* 2017;18(1):18-31, doi: 10.1111/obr.12484
18. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464): 541-6, doi: 10.1038/nature12506
19. Lim H.J., Shin H.S. Antimicrobial and Immunomodulatory Effects of *Bifidobacterium* Strains: A Review. *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30(12): 1793-1800, doi: 10.4014/jmb.2007.07046
20. Liu S. da Cunha A.P., Rezende R.M., Cialic R., et al. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell Host Microbe* 2016; 19(1): 32-43, doi: 10.1016/j.chom.2015.12.005
21. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M.X., et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104(467): 38-53, doi: 10.1111/apa.13132
22. Lonnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanisms of action. *J Pediatr.* 2010; 156(2 Suppl): 26-30, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.017
23. Moubareck C.A. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients* 2021; 13(4): 1123. doi: 10.3390/nu13041123
24. Newburg D.S., Walker W.A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res.* 2007; 61(1): 2-8, doi: 10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18
25. Newburg D.S., Woo J.G., Morrow A.L. Characteristics and potential functions of human milk adiponectin. *J Pediatr* 2010; 156: 41-46.
26. Palmeira P., Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2016; 62(6): 584-593, doi: 10.1590/1806-9282.62.06.584
27. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J., et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(4): 510-517, doi: 10.1038/ijo.2016.211
28. Savino F., Liguori S.A., Fissore M.F., Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009:327505, doi: 10.1155/2009/327505
29. Tan J., McKenzie C., Vuillermin P.J., et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016; 15: 2809-2824.
30. Thai J.D., Gregory K.E. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients* 2020; 12(2): 581, doi: 10.3390/nu12020581
31. Ueno H., Sato T., Yamamoto S., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Cancer Sci.* 2006; 97(10): 1105-1110, doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00274.x
32. van Esch B.C.A.M., Porbahaie M., Abbring S., Garssen J., et al. The Impact of Milk and Its Components on Epigenetic Programming of Immune Function in Early Life and Beyond: Implications for Allergy and Asthma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2141, doi: 10.3389/fimmu.2020.02141
33. Ward R.E., Niñonuevo M., Mills D.A., Lebrilla C.B., German J.B. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(6): 4497-9. doi: 10.1128/AEM.02515-05
34. Wells J.C. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev.* 2007; 83(12): 743-8 doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.002

35. Xu L., Lochhead P., Ko Y., Claggett B., Leong R.W., Ananthakrishnan A.N. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780-789, doi: 10.1111/apt.14291
36. Yu J.C., Khodadadi H., Malik A., Davidson B., Salles É.D.S.L., Bhatia J., Hale V.L., Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol.* 2018; 9: 1759, doi: 10.3389/fimmu.2018.01759
37. Ziegler E.E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 58: 51-9; discussion 59-63, doi: 10.1159/000095010

Breastfeeding: The First Step Towards the Formation of a Balanced Composition of the Intestinal Microbiota as One of the Ways to Prevent Certain Socially Significant Diseases

Korneva Yu. S.¹⁻³

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pathological Anatomy^{1,3}, Pathologist²

Borisenko M. B.¹

5th Year Student, Medical Faculty

1 – I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

2 – City Hospital No. 26, St. Petersburg, Russian Federation

3 – Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Corresponding Author: Korneva Yulia; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The non-systematic literature review describes the mechanisms by which breastfeeding prevents the development of the metabolic syndrome and socially significant diseases associated with it: obesity, diabetes type 2 and atopic diseases. One of the mechanisms of metabolic programming is the effect of breast milk on the development of the infant's intestinal microbiota. Human milk oligosaccharides can stimulate the growth of commensal bacteria. Cytokines, secretory immunoglobulins, leukocytes, lactoferrin and lysozyme can prevent colonization by pathogenic microorganisms and prevent an increase in the permeability of the intestinal barrier, the absorption of bacterial metabolic products, including lipopolysaccharide, and the development of systemic inflammation, including inflammation adipose tissue. Polyunsaturated fatty acids from breast milk prevent adipocyte hypertrophy at an early age and the development of obesity in the adults. Adiponectin prevents insulin resistance, other hormones that are part of breast milk influence the eating habits of children and prevent weight gain in adulthood. The inclusion of breast milk components in artificial mixtures has the potential to prevent the development of many socially significant diseases.

Keywords: breastfeeding, human milk, metabolic syndrome, microbiota, prebiotics, probiotics

References

1. Acevedo N., Alashkar Alhamwe B., Caraballo L., et al. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients* 2021; 13(3): 724, doi:10.3390/nu13030724
2. Asakuma S., Yokoyama T., Kimura K., et al. Effect of Human Milk Oligosaccharides on Messenger Ribonucleic Acid Expression of Toll-like Receptor 2 and 4, and of MD2 in the Intestinal Cell Line HT-29. *Journal of Applied Glycoscience* 2010; 57(3): 177-183, doi:10.5458/jag.57.177
3. Badillo-Suárez P.A., Rodríguez-Cruz M., Nieves-Morales X. Impact of Metabolic Hormones Secreted in Human Breast Milk on Nutritional Programming in Childhood Obesity. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2017; 22(3): 171-191, doi: 10.1007/s10911-017-9382-y
4. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(2): 160-74, doi: 10.1159/000342079
5. Boudry G., Charton E., Le Huerou-Luron I., et al. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2021; 8: 629740, doi: 10.3389/fnut.2021.629740
6. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83, doi: 10.1007/s00125-007-0791-0
7. Carr L.E., Virmani M.D., Rosa F., et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol.* 2021; 12: 604080, doi: 10.3389/fimmu.2021.604080
8. Chambers S.A., Townsend S.D. Like mother, like microbe: human milk oligosaccharide mediated microbiome symbiosis. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48(3): 1139-1151, doi: 10.1042/BST20191144
9. Cukrowska B., Bierła J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients* 2020; 12(4): 946, doi: 10.3390/nu12040946
10. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol.* 2015; 81(2): 102-9, doi: 10.1111/sji.12253
11. Gale C., Logan K.M., Santhakumaran S., Parkinson J.R., Hyde M.J., Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(3): 656-69, doi: 10.3945/ajcn.111.027284
12. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009 Jan; 50(1): 90-7, doi: 10.1194/jlr.M800156-JLR200
13. Ip S., Chung M., Raman G., et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (153):1-186.
14. Jackson C.M., Mahmood M.M., Järvinen K.M. Farming lifestyle and human milk: Modulation of the infant microbiome and protection against allergy. *Acta Paediatr.* 2022; 111(1): 54-58, doi: 10.1111/apa.16147
15. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391, doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020
16. Kozak L.P., Newman S., Chao P.M., et al. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure. *PloS One* 2010; 5(6): e11015, doi: 10.1371/journal.pone.0011015
17. Kumari M., Kozyrskyj A.L. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev.* 2017;18(1):18-31, doi: 10.1111/obr.12484
18. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464): 541-6, doi: 10.1038/nature12506
19. Lim H.J., Shin H.S. Antimicrobial and Immunomodulatory Effects of *Bifidobacterium* Strains: A Review. *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30(12): 1793-1800, doi: 10.4014/jmb.2007.07046

20. Liu S. da Cunha A.P., Rezende R.M., Cialic R., et al. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell Host Microbe* 2016; 19(1): 32-43, doi: 10.1016/j.chom.2015.12.005
21. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M.X., et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104(467): 38-53, doi: 10.1111/apa.13132
22. Lonnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanisms of action. *J Pediatr.* 2010; 156(2 Suppl): 26-30, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.017
23. Moubareck C.A. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients* 2021; 13(4): 1123. doi: 10.3390/nu13041123
24. Newburg D.S., Walker W.A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res.* 2007; 61(1): 2-8, doi: 10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18
25. Newburg D.S., Woo J.G., Morrow A.L. Characteristics and potential functions of human milk adiponectin. *J Pediatr* 2010; 156: 41-46.
26. Palmeira P., Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2016; 62(6): 584-593, doi: 10.1590/1806-9282.62.06.584
27. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J., et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(4): 510-517, doi: 10.1038/ijo.2016.211
28. Savino F., Liguori S.A., Fissore M.F., Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009:327505, doi: 10.1155/2009/327505
29. Tan J., McKenzie C., Vuillermin P.J., et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016; 15: 2809-2824.
30. Thai J.D., Gregory K.E. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients* 2020; 12(2): 581, doi: 10.3390/nu12020581
31. Ueno H., Sato T., Yamamoto S., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Cancer Sci.* 2006; 97(10): 1105-1110, doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00274.x
32. van Esch B.C.A.M., Porbahaie M., Abbring S., Garssen J., et al. The Impact of Milk and Its Components on Epigenetic Programming of Immune Function in Early Life and Beyond: Implications for Allergy and Asthma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2141, doi: 10.3389/fimmu.2020.02141
33. Ward R.E., Niñonuevo M., Mills D.A., Lebrilla C.B., German J.B. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(6): 4497-9. doi: 10.1128/AEM.02515-05
34. Wells J.C. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev.* 2007; 83(12): 743-8 doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.002
35. Xu L., Lochhead P., Ko Y., Claggett B., Leong R.W., Ananthakrishnan A.N. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780-789, doi: 10.1111/apt.14291
36. Yu J.C., Khodadadi H., Malik A., Davidson B., Salles É.D.S.L., Bhatia J., Hale V.L., Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol.* 2018; 9: 1759, doi: 10.3389/fimmu.2018.01759
37. Ziegler E.E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 58: 51-9; discussion 59-63, doi: 10.1159/000095010