

# Антивирусные свойства грудного молока: новая сфера исследований

С. Г. Грибакин<sup>1</sup>, С. В. Орлова<sup>2</sup>, И. В. Подопригора<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

## РЕЗЮМЕ

Женское молоко уникальным образом сочетает в себе нутритивные, иммунологические, ферментативные и гормональные свойства. Уже более полувека изучаются свойства секреторного IgA (sIgA), более 30 лет – роль олигосахаридов, более 10 лет обсуждается значение стволовых клеток грудного молока. Широкий интерес, в том числе в связи с SARS-CoV-2, ВИЧ, рота-, норо-, герпес- и другими вирусными инфекциями вызвали различные (более 10 видов) защитные факторы с противовирусной активностью, присутствующие в женском молоке. В данном обзоре рассмотрены свойства и значение иммуноглобулинов, лактоферрина, олигосахаридов, лизоцима, цитокинов в качестве противовирусных факторов, имеющих как научное, так и практическое значение.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** грудное молоко, антивирусные свойства, секреторные иммуноглобулины А, олигосахариды, лактоферрин, цитокины.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Antiviral properties of breast milk: a new area of research

S. G. Gribakin<sup>1</sup>, S. V. Orlova<sup>2</sup>, I. V. Podoprighora<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continious Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples, Friendship University of Russia, Moscow

## SUMMARY

Human milk uniquely combines nutritional, immunological, enzymatic and hormonal properties. The properties of secretory IgA (sIgA) have been studied for more than half a century, the role of oligosaccharides has been studied for more than 30 years, and the importance of breast milk stem cells has been discussed for more than 10 years. Wide interest, including in connection with SARS-CoV-2-, HIV-, rota-, noro-, herpes- and other viral infections, was caused by various (more than 10 types) protective factors with antiviral activity present in human milk. This review discusses the properties and significance of immunoglobulins, lactoferrin, oligosaccharides, lysozyme, cytokines as antiviral factors of both scientific and practical importance.

**KEYWORDS:** breast milk, antiviral properties, secretory immunoglobulins A, oligosaccharides, lactoferrin, cytokines.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declares no conflict of interest.

## Введение

На протяжении ряда лет наши знания об иммунологических свойствах грудного молока (ГМ) постоянно расширяются и усложняются [1].

Во второй половине XX века чрезвычайно важное значение имели данные, связанные с иммунологической защитой желудочно-кишечного тракта новорожденных за счет высокой концентрации секреторного IgA (sIgA) в грудном молоке на ранних этапах развития, когда собственная система защиты ребенка еще находится в слабо развитом состоянии [2, 3]. Еще одним выдающимся открытием послужило изучение пребиотических свойств «фукозилированной лактозы» и большой группы олигосахаридов грудного молока (ОГМ), которые оказывают двойным действием: не расщепляются лактазой в тонкой кишке, но активно ферментируются полезной кишечной микробиотой в толстой кишке, что служит кардинально важным условием для развития бифидобактерий и лактобацилл как барометра оптимального состояния кишечной микрофлоры у детей в первые месяцы жизни [4, 5]. Практической реализацией научных данных об уникальных защитных свойствах ГМ в соче-

тании с неповторимыми нутритивными качествами стала всемирная инициатива по созданию банков грудного молока [6, 7]. Однако в связи с тем, что ГМ как субстрат не только сочетает в себе целый ряд защитных свойств, но одновременно является идеальной питательной средой для возможного переноса ряда патогенов (ВИЧ, КОВИД, цитомегаловирус и др.) от матери к ребенку, в нашей стране на данном этапе разрешено только использование (после обработки) грудного молока в рамках «семейной пары» мать-ребенок, что значительно ограничивает диапазон возможностей.

В связи с событиями последних лет (пандемия КОВИД) резко возрос интерес к противовирусным свойствам ГМ, поэтому целью настоящего обзора является анализ доступной к настоящему времени научной литературы, посвященной антивирусным свойствам ГМ. Этот спектр свойств ГМ направлен против ряда вирусов (SARS, HIV, рота-, норо-, цито-) и включает более десяти различных компонентов, которые изучены в разной степени, но, несомненно, открывают новые перспективы для более глубокого понимания всеобъемлющей роли грудного вскармливания.

## Иммуноглобулины грудного молока

Подавляющее количество (около 90%) в ГМ приходится на долю секреторного IgA, тогда как IgM составляет 8% и IgG – 2% [8]. В состав IgA входит секреторный компонент, который «обматывает» две молекулы IgA и делает этот «перепеленутый» димер устойчивым к воздействию протеолитических ферментов [9].

Секреторные IgA впервые описал шведский профессор Ларс Хансон в начале 1960-х годов, что послужило основой теории местной иммунологической защиты всех слизистых оболочек организма. sIgA способны нейтрализовать вирусы агрессора, напрямую связывая и опосредуя невоспалительное действие внутри и воспалительное иммунное блокирование, препятствующее фиксации вирусов к эпителиальным клеткам слизистой оболочки. Этот процесс происходит в несколько этапов. Изначально в организм матери проникает патогенный вирус или микроб. Затем патоген передается дендритным клеткам, что вызывает активацию Т-лимфоцитов и приводит к стимуляции плазматических клеток и выработке IgA в эпителиальных клетках молочной железы. Далее IgA проходит через клетки молочной железы и поступает в ГМ в форме sIgA [12]. Поскольку секреторный IgA устойчив к протеолитическим ферментам, он успешно достигает просвета кишечника у новорожденных и грудных детей [13]. Domers-Matheau с соавт. [14] установили, что иммуноглобулины ГМ могут достаточно длительно оставаться в организме ребенка, параллельно обеспечивая пассивный иммунитет во время развития собственной иммунной системы.

Ряд интересных данных получен при применении противовирусных вакцин. В исследовании Schlaudeker с соавт. [15] две группы беременных женщин получали либо трехвалентную инактивированную вакцину, либо поливалентную пневмококковую полисахаридную вакцину в течение III триместра беременности. У вакцинированных женщин обнаружена высокая способность нейтрализации вируса на фоне высоких показателей специфических к гриппу IgA, вследствие чего при дальнейшем наблюдении снизилось число ОРВИ с эпизодами высокой температуры у детей, родившихся у вакцинированных матерей.

Fox с соавт. [16] в недавнем исследовании изучали динамику специфических sIgA в молоке матерей, выздоровевших от COVID-19. В 80% проб ГМ выявили высокую активность связывания IgA с доменом связывания рецептора, причем ответ IgA был наиболее выражен по сравнению с IgM и IgG.

Расе с соавт. [17] также подтвердили высокую способность sIgA грудного молока нейтрализовать вирус COVID и даже высказали точку зрения использовать такой подход в терапевтических целях. Есть мнение, что противовирусное действие ГМ следует рассматривать в сочетании не только с sIgA, но и с другими содержащимися в нем защитными компонентами [18, 19].

## Роль олигосахаридов ГМ в противовирусной защите ребенка

Примечательно, что в списке макронутриентов (белки, жиры, углеводы) олигосахариды грудного молока (ОГМ)

## Иммуноглобулин А

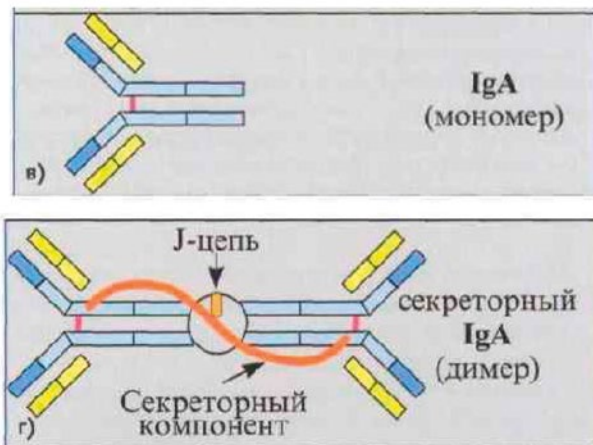


Рисунок 1. Секреторный IgA – димерная молекула сывороточного IgA



Рисунок 2. Секреторные IgA в грудном молоке обладают высокой активностью связывания вируса COVID-19

занимают третью строчку после лактозы и липидов и превышают содержание столь значимого ингредиента, как белок [20].

Состав ОГМ весьма вариателен у разных женщин, зависит от периода лактации и даже от сезона года [21]. Для сравнения: содержание белка составляет 0,9–1,2 г/100 мл [22]. Основой для любой молекулы ОГМ служит лактоза, которая может быть удлинена, фукозилирована или сиалилирована, что обеспечивает большое число разных вариантов ОГМ [23]. Такая форма лактозы не расщепляется лактазой (флоридзингидролазой) в тонкой кишке, что отвечает базовым требованиям к пребиотикам [24].

Среди различных функций ОГМ одной из наиболее значимых является иммуномодуляция [25]. Вирусы способны проникать в клетки макроорганизма, используя глюкоконъюгаты клеточной мембраны в качестве рецепторов, вызывая окислительный стресс, как это показано при ротавирусной инфекции [26]. Определенные ОГМ экспрессируют гликаны, которые способны связываться с поверхностными лектинами эпителиальных клеток, что тормозит связывание и внедрение вирусных частиц в эти клетки [27]. Одним из рычагов воздействия ОГМ в организме грудного ребенка является положительное влияние на состав кишечной микробиоты, что снижает выраженность иммунных реакций [28].

В интересном исследовании Steenhout с соавт. [29] в состав адаптированной детской смеси вводили 2-фукозиллактозу и лакто-N-неотетраозу в количестве 0,5 г/л (дети контрольной группы получали точно такую же смесь без добавок). Оказалось, что те дети, которые получали обогащенную смесь, имели состав кишечной микробиоты с достоверно более высоким содержанием бифидобактерий, что является следствием пребиотического эффекта фукозиллактозы.

Dopovan с соавт. опубликовали научный обзор, содержащий данные о влиянии ОГМ на прямое формирование иммунного ответа [30]. Ряд исследований помогает объяснить механизм защитного действия ОГМ против вирусного проникновения. Ротавирусы служат самой частой причиной острых кишечных инфекций (ОКИ) во всем мире [31]. Процесс проникновения вируса внутрь клетки включает ряд этапов, в которых различные поверхностные белки ротавируса вступают во взаимодействие с разными рецепторами на поверхности клеток [32]. Lopez с соавт. (авторы статьи об этом сложном процессе) остроумно сравнили этот процесс с балом в Версальском дворце.

Вирусные белки VN4 и VN7 принимают участие в связывании рецепторов и проницаемости мембран [33].

Одним из механизмов проникновения вируса является кальций-зависимый эндоцитоз, когда наблюдается снижение концентрации кальция и растворение поверхностного вирусного белка [34].

Laucirica с соавт. установили, что ОГМ непосредственно воздействуют на ротавирус, выставляя ложные рецепторы-приманки и тем самым снижая инвазивность вируса [35]. Таким образом, коллективные ОГМ снижают инфекционный потенциал ротавируса, одновременно оказывая положительное влияние на микробиоту толстой кишки и оптимизируя реакцию цитокинов.

Еще один вид вирусов – норовирусы – представляют собой небольшие РНК-содержащие вирусы, не имеющие оболочки. Степень восприимчивости к норовирусам зависит от генетического фактора, обусловленного экспрессией антигенов гистогруппы крови (HBGA) Histo-Blood Group Antigens [36].

Дело в том, что поверхность слизистой ЖКТ содержит так называемые Histo-Blood Group Antigens, которые облегчают связывание норовирусов [37]. HBGA представляют собой антигены с углеводной основой, которые включают антигены Льюиса и АВН, экспрессируемые на поверхности кишечного эпителия. Процесс связывания зависит от штамма и осуществляется капсидным белком вируса с участием Р-домена.

Schroter с соавт. с помощью рентгеновской кристаллографии установили, что ОГМ взаимодействуют с норовирусом, мимикрируя под HBGA [38].

Например, фукозиллактозные ОГМ могут блокировать разные штаммы норовируса за счет способности связываться как с GI, так и с GII карманами HBGA. Исследования Hanish с соавт. показали, что эти типы ОГМ имеют более высокую способность к связыванию по сравнению с моновалентными ОГМ [39].

Ряд интересных исследований посвящен роли ОГМ при ВИЧ-инфекции. Вирус иммунодефицита человека состоит из двух видов семейства лептивирусов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2). Они представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы с оболочкой, которые интегрируются с клеточной ДНК макроорганизма. Вирусы ВИЧ способны находиться в латентном состоянии от двух до десяти лет и не обнаруживаются иммунной системой. Оставаясь в активной форме, предвирусная ДНК транскрибируется в РНК и приводит к появлению новых вирусных частиц, способных атаковать Т-лимфоциты CD4. В конечном итоге результатом является то, что человек подвержен высокому риску инфекционных заболеваний [40].

Установлено, что на фоне современной анти-ВИЧ-терапии риск передачи инфекции от матери к ребенку составляет менее 1% [41].

В том случае, если HIV-вирусы обнаруживаются у матери во время беременности или после родов, около 10–15% детей заболевают от ВИЧ-инфицированной матери при исключительно грудном вскармливании. Любопытно, что у детей от ВИЧ-инфицированных матерей, находящихся на смешанном вскармливании, риск инфицирования снова возрастает до 6–10%. Видимо, даже небольшое снижение объема нативного грудного молока перевешивает суммарный защитный эффект грудного вскармливания. Механизм внутриклеточного проникновения связан с тем, что ВИЧ-вирусы взаимодействуют с неинтегрином – рецептором клеточной поверхности, специфичным для дендритных клеток, которые захватывают молекулу межклеточной адгезии (DC-SIGN) [42].

Эти рецепторы находятся на поверхности дендритных клеток и макрофагов, позволяя HIV-вирусам самореплицироваться и трансформировать CD4+ Т-лимфоциты [43].

В исследовании Hong с соавт. показано, что ОГМ, выделенные в анализе ELISA, показали предотвращение связывания особого гликопротеина gp120 на поверхности ВИЧ-1 с DC-SIGN [44].

Van Nieukerk с соавт. сообщили, что ВИЧ-инфицированные матери, имеющие концентрацию ОГМ выше среднего уровня, с меньшей вероятностью передают ВИЧ через грудное молоко [45].

### Лактоферрин

В женском молоке содержится уникальный железосодержащий и железосвязывающий белок – лактоферрин (ЛФ). Его концентрация в молозиве достигает 7 г/л [46]. Его содержание в ГМ остается высоким и на втором году лактации [47]. Авторы данной статьи подчеркивают значение этого факта применительно к работе банков грудного молока.

Благодаря своей железосвязывающей способности ЛФ может ингибировать микробный рост. ЛФ также взаимодействует с микробами и вирусами, предотвращая адгезию и последующее проникновение патогенов в клетки макроорганизма [48].

Рецепторы к ЛФ обнаружены на поверхности ряда иммунных клеток – макрофагов, лимфоцитов, дендритных клеток [49].

Ингибирование различных вирусов посредством ЛФ происходит за счет предотвращения клетки-мишени, а не за счет подавления репликации вируса [50]. ЛФ связывается либо непосредственно с вирусными частицами, либо с макромолекулами клетки-хозяина, препятствуя связыванию вируса с рецепторами клеточной поверхности [51].

Семейство *Herpesviridae*, включая ветрянку и вирус простого герпеса, не могут проникать в клетку-мишень благодаря защитному действию ЛФ [52]. Это также подтверждено в исследованиях Marchetti с соавт. [53].

Установлено, что в отношении цитомегаловируса N-концевая область лактоферрина является важной частью его противовирусной активности [54].

Лизоцим (Л) представляет собой фермент, содержащийся в большинстве биологических жидкостей и обладающий антиоксидантной активностью, вследствие чего нарушается дыхательная цепь бактерий [55].

Bekbahani с соавт. было показано, что лизоцим, полученный с помощью куриных эмбрионов, ингибирует вирус ВИЧ-1 [56].

В исследовании Ella с соавт. [57] проведено интересное сравнение взаимодействия сразу трех защитных факторов грудного молока – IgA, лактоферрина и лизоцима и их роль для здоровых и больных детей.

### Лактадгерин

Еще одним защитным белком грудного молока является лактадгерин – гликопротеин с молекулярной массой 46 кДа, ассоциированный с муцином [58]. Инактивация вирусов происходит за счет усиления фагоцитоза апоптозных клеток с участием фрагмента сиаловой кислоты [59].

Это подтверждено в исследованиях с ротавирусами, где лактадгерин показал способность связываться с каждым из четырех штаммов, подавляя их способность связываться с рецепторами эпителиальных клеток и ограничивать процесс воспаления [60].

### Цитокины

Цитокины – это многофункциональные гликопротеины, которые участвуют в активации иммунной системы и клеточных коммуникациях [61].

Они наряду с другими факторами относятся к иммунологическим компонентам ГМ и участвуют в регуляции воспалительных реакций [62].

Активность цитокинов в ГМ связана с продукцией иммуноглобулинов В-клетками [63].

Одним из наиболее распространенных цитокинов в ГМ является трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), который превращается в активную форму при низком pH в полости желудка [64].

Установлено, что при некротизирующем энтероколите (НЭК) у новорожденных определяются низкий уровень экспрессии TGF-β в слизистых оболочках и сниженная биоактивность TGF-β [65].

В экспериментальных исследованиях на модели НЭК у недоношенных поросят, которых кормили свиным мо-

локом, было показано снижение тяжести НЭК за счет разницы в более высоком весе кишечника, доле слизистой оболочки и высоте кишечных ворсинок [66].

Стимулирование роста ворсинок вызвано тем, что TGF-β увеличивает экспрессию белков межклеточных плотных контактов (TJ – tight junctions), которые жизненно важны для регуляции проницаемости кишечного барьера [67]. Все это является свидетельством того, что TGF-β выполняет одновременно несколько ролей, включая репарацию тканей, регуляцию профиля цитокинов и поддержание клеточного иммунного ответа.

### Заключение

Большое число научных фактов свидетельствует о том, что среди разнообразных свойств грудного молока появилась еще одна грань – широкий спектр антивирусных свойств, имеющих помимо научного интереса огромное практическое значение. В условиях еще не отзвучавшей пандемии КОВИД важно еще раз напомнить, что специфические антитела обнаружены более чем в 80 % проб молока инфицированных женщин. Диапазон и частота других вирусных инфекций в повседневной медицинской практике также остаются на весьма высоком уровне, и роль грудного вскармливания при этих заболеваниях остается чрезвычайно заметной. В данном обзоре был рассмотрен целый ряд компонентов ГМ, а также механизм их действия в отношении наиболее часто встречающихся вирусов в педиатрической практике. Нет сомнения, что спектр подобных исследований будет расширяться, что послужит дальнейшему пониманию глобальных преимуществ грудного вскармливания.

### Список литературы / References

1. Gribakin S.G., Bokovskaya O.A., Davydovskaya A.A. Child nutrition and immunity: in pursuit of the ideal. Attending physician. 2013. No. 8. P. 72–76.
2. Hanson L. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;6:523–33. DOI: 10.1016/S 1081-1206(10)62704-4
3. Jatsyk G.V., Kuvaeva I.B., Gribakin S.G. Immunological protection of the neonatal gastrointestinal tract: the importance of breast feeding. Acta Paediatr Scand. 1985 Mar;74(2):246–9. DOI: 10.1111/j. 1651-2227.1985.tb 10958.x
4. Kunizhev S.M., Chepurnoy I.P., Ladodo K.S., Gribakin S.G., Khodjibekova N.A. Carbohydrate composition of human milk. Vopr. Nutrition. 1985. No. 4. S. 69–71.
5. Thurl S., Munzert M., Boehm G., Catherine Matthews C., B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. Nutr. Rev., 2017 Nov; 1:75(11):920–933. DOI: 10.1093/nutrit/nux044
6. De Nisi G., Moro G., Arslanoglu S., Amalia M Ambruzzi, Augusto Biasini Claudio Profeti, Paola Tonetto, Enrico Bertino E. Survey of Italian human milk banks. J. Hum. Lact. 2015;31(2):294–300. DOI: 10.1177/0890334415573502. Epub 2015 Feb 26.
7. Яцык Г.В., Грибакин С.Г., Михайлова З.М. Банк грудного молока для недоношенных детей // Вопросы охраны материнства и детства. 1990;35(1):31–33. Yatsyk G. V., Gribakin S. G., Mikhailova Z. M. Bank of breast milk for premature babies. Problems of protection of motherhood and childhood. 1990;35(1):31–33.
8. Bode L., Kuhn L., Kim H.Y., Hsiao L., Nissan C., Sinkala M., Kankasa C., Mwiya M., Thea D.M., Aldrovandi G.M. Human milk oligosaccharide concentration and risk of postnatal transmission of HIV through breastfeeding. Am. J. Clin. Nutr. 2012;96:831–839.
9. Gao X., McMahon R.J., Woo J.G., Davidson B.S., Morrow A.L., Zhang Q. Temporal changes in milk proteomes reveal developing milk functions. J. Proteom. Res. 2012;11:3897–3907.
10. Brandtzaeg P., Johansen F.E. IgA and intestinal homeostasis. In Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A; Springer: Boston, MA, USA, 2007. P. 221–268.
11. Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: Role in mucosal homeostasis? J. Immunol. 2007;178:27–32.
12. Newburg D.S., Walker W. Protection of the Neonate by the Innate Immune System of Developing Gut and of Human Milk. Pediatr. Res. 2007;61:2–8.
13. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: Integration between mother and the breast-fed infant. Vaccine. 2003;21:3382–3388.
14. Demers-Mathieu V., Underwood M.A., Beverly R.L., Nielsen S.D., Dallas D.C. Comparison of human milk immunoglobulin survival during gastric digestion between preterm and term infants. Nutrients. 2018;10:631.
15. Schlaudecker E.P., Steinhoff M.C., Omer S.B., McNeal M.M., Roy E., Arifeen S.E., Dodd C.N., Raqib R., Breiman R.F., Zaman K. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: A randomized trial of antenatal influenza immunization. PLoS ONE. 2013;8: e70867.

16. Fox A., Marino J., Amanat F., Krammer F., Hahn-Holbrook J., Zolla-Pazner S., Powell R.L. Robust and specific secretory IgA against SARS-CoV-2 detected in human milk. *Iscience*. 2020;23:101735.
17. Pace R.M., Williams J.E., Järvinen K.M., Belfort M.B., Pace C.D., Lackey K.A., Gogel A.C., Nguyen-Contant P., Kanagiah P., Fitzgerald P., Fitzgerald T. et al. COVID-19 and human milk: SARS-CoV-2, antibodies, and neutralizing capacity. *Medrxiv* 2020.
18. Foster J.P., Seth R., Cole M.J. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, 4.
19. Lewis E.D., Richard C., Larsen B.M., Field C.J. The importance of human milk for immunity in preterm infants. *Clin. Perinatol.* 2017;44:23–47.
20. 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.
21. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147–1162.
22. Eriksen K.G., Christensen S.H., Lind M.V., Michaelsen K.F. Human milk composition and infant growth. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab.* 2018;21:200–206.
23. Wicinski M., Sawicka E., Gebalski JKubicki B., Malinowski B. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients*. 2020;12:266.
24. Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyle L., McCartney A.L., Rastall R., Rowland I., Wolvers D., Watzl B., Szajewska H., Stahl B., Guamer F., Respondek F., Whelan K., Coxam V., Davicco M.J., Léotoing L., Wilfrant Y., Delzenne N.M., Cani P.D., Neyrinck A.M., Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010 Aug;104. Suppl 2: S1–63. DOI: 10.1017/S0007114510003363
25. Morozov V., Hansman G., Hanisch F.G., Schrotten H., Kunz C. Human milk oligosaccharides as promising antivirals. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018;62:1700679.
26. Guerrero C.A., Acosta O. Inflammatory and oxidative stress in rotavirus infection. *World J. Virol.* 2016;5:38–62.
27. Etzold S., Bode L. Glycan-dependent viral infection in infants and the role of human milk oligosaccharides. *Curr. Opin. Virol.* 2014;7:101–107.
28. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C., Bender J.M., Yang S., Rollie A., Adisethyo H., Zabih S., Lincee P.J., Bittlinger K. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171:647–654.
29. Steenhout P., Sperisen P., Martin F.P., Sprenger N., Wernimont S., Pecquet S., Berger B. Term Infant Formula Supplemented with Human Milk Oligosaccharides (20 Fucosyl-lactose and Lacto-N-neofetraose) Shifts Stool Microbiota and Metabolic Signatures Closer to that of Breastfed Infants. *FASEB J.* 2016;30:275–277.
30. Donovan S.M., Comstock S.S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann. Nutr. Metab.* 2016;69:41–51.
31. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bressee J.S., Miller M.A., Glass R.I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003, 9, 565–572.
32. López S., Arias C.F. Multistep entry of rotavirus into cells: A Versailles dance. *Trends Microbiol.* 2004;12:271–278.
33. Charpienne A., Abad M.J., Michelangeli F., Alvarado F., Vasseur M., Cohen J., Ruiz M.C. Solubilized and cleaved VP7, the outer glycoprotein of rotavirus, induces permeabilization of cell membrane vesicles. *J. Gen. Virol.* 1997;78:1367–1371.
34. Chemello M.E., Aristimuño O.C., Michelangeli F., Ruiz M.C. Requirement for vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase activity and Ca<sup>2+</sup> gradient during entry of rotavirus into MA104 cells. *J. Virol.* 2002;76:13083–13087.
35. Laucirica D.R., Triantis V., Schoemaker R., Estes M.K., Ramani S. Milk oligosaccharides inhibit human rotavirus infectivity in MA104 cells. *J. Nutr.* 2017;147: 1709–1714.
36. Chassaing M., Boudaud N., Belliort G., Estienney M., Majou D., de Rougemont A., Gantzer C. Interaction between norovirus and Histo-Blood Group Antigens: A key to understanding virus transmission and inactivation through treatments? *Food Microbiol.* 2020;92:103594.
37. Tan M., Jiang X. Norovirus–host interaction: Multi-selections by human histo-blood group antigens. *Trends Microbiol.* 2011;19:382–388.
38. Schrotten H., Hanisch F.G., Hansman G.S. Human norovirus interactions with histo-blood group antigens and human milk oligosaccharides. *J. Virol.* 2016;90:5855–5859.
39. Hanisch F.G., Hansman G.S., Morozov V., Kunz C., Schrotten H. Avidity of α-fucose on human milk oligosaccharides and blood group-unrelated oligo/polyfucosides is essential for potent norovirus-binding targets. *J. Biol. Chem.* 2018;293:11955–11965.
40. Eldholm V., Rieux A., Montefeseri J., Lopez J.M., Palmero D., Lopez B., Ritacco V., Didelot X., Balloux F. Impact of HIV co-infection on the evolution and transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *eLife* 2016, 5, e16644.
41. Little K.M., Kilmarx P.H., Taylor A.W., Rose C.E., Rivadeneira E.D., Nesheim S.R. A review of evidence for transmission of HIV from children to breastfeeding women and implications for prevention. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012;31:938–942.
42. Granelli-Piperno A., Pritsker A., Pack M., Shmeliovich I., Arrighi J.F., Park C.G., Trumpfeller C., Piquet V., Moran T.M., Steinman R.M. Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin/CD209 is abundant on macrophages in the normal human lymph node and is not required for dendritic cell stimulation of the mixed leukocyte reaction. *J. Immunol.* 2005;175:4265–4273.
43. Woodham A.W., Skeate J.G., Sanna A.M., Taylor J.R., Da Silva D.M., Cannon P.M., Kast W.M. Human Immunodeficiency Virus Immune Cell Receptors, Coreceptors, and Cofactors: Implications for Prevention and Treatment. *AIDS Patient Care STDs.* 2016;30:291–306.
44. Hong P., Ninonuevo M.R., Lee B., Lebrilla C., Bode L. Human milk oligosaccharides reduce HIV-1-gp120 binding to dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN). *Br. J. Nutr.* 2008;101:482–486.
45. Van Niekerk E., Autran C.A., Nel D.G., Kirsten G.F., Blaauw R., Bode L. Human milk oligosaccharides differ between HIV-infected and HIV-uninfected mothers and are related to necrotizing enterocolitis incidence in their preterm very-low-birth-weight infants. *J. Nutr.* 2014;144:1227–1233.
46. Rai D., Adelman A.S., Zhuang W., Rai G.P., Boettcher J., Lönnerdal B. Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: A global systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014;54:1539–1547.
47. Perrin M.T., Fogleman A.D., Newburg D.S., Allen J.C. A longitudinal study of human milk composition in the second year postpartum: Implications for human milk banking. *Matern. Child Nutr.* 2017;13: e12239.
48. Demmelmaier H., Prell C., Timby N., Lönnerdal B. Benefits of Lactoferrin, Osteopontin and Milk Fat Globule Membranes for Infants. *Nutrients* 2017;9:817.
49. Legrand D. Overview of lactoferrin as a natural immune modulator. *J. Pediatr.* 2016;173: S10–S15.
50. Van der Strate B.W.A., Beljaars L., Molema G., Harmsen M.C., Meijer D.K.F. Antiviral activities of lactoferrin. *Antivir. Res.* 2001;52:225–239.
51. Redwan E.M., Uversky V.N., El-Fakharany E.M., Al-Mehdar H. Potential lactoferrin activity against pathogenic viruses. *C. R. Biol.* 2014;337:581–595.
52. Andersen J.H., Osbakk S.A., Vorland L.H., Traavik T., Gutteberg T.J. Lactoferrin and cyclic lactoferricin inhibit the entry of human cytomegalovirus into human fibroblasts. *Antivir. Res.* 2001;51:141–149.
53. Marchetti M., Pisani S., Antonini G., Valenti P., Seganti L., Orsi N. Metal complexes of bovine lactoferrin inhibit in vitro replication of herpes simplex virus type 1 and 2. *Biomaterials* 1998;11:89–94.
54. Swart P.J., Kuipers E.M., Smit C., van der Strate B.W., Harmsen M.C., Meijer D.K. Lactoferrin. In *Advances in Lactoferrin Research*; Springer: Boston, MA, USA, 1998. P. 205–213.
55. Ibrahim H.R., Imazato K., Ono H. Human lysozyme possesses novel antimicrobial peptides within its N-terminal domain that target bacterial respiration. *J. Agric. Food Chem.* 2011;59:10336–10345.
56. Behbahani M., Nosrati M., Mohabatkhar H. Inhibition of human immunodeficiency type 1 virus (HIV-1) life cycle by different egg white lysozymes. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2018;185:786–798.
57. Ella E.E., Ahmad A.A., Umoh V.J., Ogala W.N., Balogun T.B., Musa A. Studies on the interaction between IgA, lactoferrin and lysozyme in the breastmilk of lactating women with sick and healthy babies. *J. Infect. Dis. Immun.* 2011;3:24–29.
58. Newburg D.S., Peterson J.A., Ruiz-Palacios G.M., Matson D.O., Morrow A.L., Shultz J., de Lourdes Guerrero M., Chaturvedi P., Newburg S.O., Scallan C.D. et al. Role of human milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. *Lancet.* 1998;351:1160–1164.
59. He Y., Lawlor N.T., Newburg D.S. Human Milk Components Modulate Toll-Like Receptor-Mediated Inflammation. *Adv. Nutr.* 2016;7:102–111.
60. Yolken R.H., Peterson J.A., Vonderfecht S.L., Fouts E.T., Midthun K., Newburg D.S. Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J. Clin. Invest.* 1992;90:1984–1991.
61. Brenmoehl J., Ohde D., Wirthgen E., Hoeflich A. Cytokines in milk and the role of TGF-β. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;32:47–56.
62. Field C.J. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J. Nutr.* 2005;135:1–4.
63. Garofalo R. Cytokines in human milk. *J. Pediatr.* 2010;156: S36–S40.
64. Lee S.H. Intestinal permeability regulation by tight junction: Implication on inflammatory bowel diseases. *Intestinal Res.* 2015;13:11–18.
65. Maheshwari A., Kelly D.R., Nicola T., Ambalavanan N., Jain S.K., Murphy-Ullrich J., Athar, M., Shimamura M., Bhandari V., Abrahamian C. et al. TGF-β2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine. *Gastroenterology*. 2011;140:242–253.
66. Siggers R.H., Siggers J., Boye M., Thymann T., Mølbak L., Leser T., Jensen B.B., Sangild P.T. Early administration of probiotics alters bacterial colonization and limits diet-induced gut dysfunction and severity of necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *J. Nutr.* 2008;138:1437–1444.
67. Siggers R.H., Siggers J., Boye M., Thymann T., Mølbak L., Leser T., Jensen B.B., Sangild P.T. Early administration of probiotics alters bacterial colonization and limits diet-induced gut dysfunction and severity of necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *J. Nutr.* 2008;138:1437–1444.

Статья поступила / Received 09.03.23  
Получена после рецензирования / Revised 15.03.23  
Принята в печать / Accepted 17.03.23

## Сведения об авторах

**Грибак Сергей Германович**, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии<sup>1</sup>. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3738-3792  
**Орлова Светлана Владимировна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии<sup>2</sup>. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591  
**Подопригора Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент, зав. кафедрой микробиологии им. В.С. Киктенко медицинского факультета<sup>2</sup>. E-mail: podoprighora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Автор для переписки:** Грибак Сергей Германович.  
E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

## About authors

**Gribakin Sergey G.**, DM Sci (habil.), professor of the Dept of Dietology and Nutrition<sup>1</sup>. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3738-3792.  
**Orlova Svetlana V.**, D.M. Sci. (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology<sup>2</sup>. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591  
**Podoprighora Irina V.**, PhD Med, associate professor, head of Dept of Microbiology<sup>2</sup>. E-mail: podoprighora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples, Friendship University of Russia, Moscow

**Corresponding author:** Gribakin Sergey G. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

**Для цитирования:** Грибак С.Г., Орлова С.В., Подопригора И.В. Антивирусные свойства грудного молока: новая сфера исследований. Медицинский алфавит. 2023; (8): 64–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-64-68>.

**For citation:** Gribakin S.G., Orlova S.V., Podoprighora I.V. Antiviral properties of breast milk: a new area of research. *Medical alphabet*. 2023; (8): 64–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-64-68>.

