



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008119992/13, 06.10.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.10.2006

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.10.2006

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2009 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 27.07.2011 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: BOEHM G ET AL: "Prebiotics in infant
formulas", J CLIN GASTROENTEROL, 2004, Jul.
38, реферат. BEZIRIZOGLU E.: "The intestinal
microflora during the first week of life".
ANAEROBE, vol.3, 1997, реферат. US
2004072794 A1, 15.04.2004.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.05.2008

(86) Заявка РСТ:
NL 2006/050247 (06.10.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/046698 (26.04.2007)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ШМИТТ Йоахим (DE),
ШТАЛЬ Бернд (DE),
КНОЛ Ян (NL)

(73) Патентообладатель(и):

Н.В. НЮТРИСИЯ (NL)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИИ, АСТМЫ,
ИНФЕКЦИИ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСРЕДСТВОМ
КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к пищевой промышленности и касается питания детей, рожденных посредством кесарева сечения. Предложено применение композиции, включающей неперевариваемые олигосахариды для получения композиции для лечения и/или профилактики расстройств у детей, рожденных посредством кесарева

сечения. При этом расстройство выбрано из группы, состоящей из астмы, аллергии, инфекции и атопического дерматита. Содержание неперевариваемых олигосахаридов в композиции составляет от 0,5 до 75 г на 100 г сухой массы композиции. Как вариант, композиция включает по меньшей мере 5 масс.% неперевариваемых олигосахаридов, по меньшей мере 1 масс.%

олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты исходя из сухой массы композиции, при этом общая масса неперевариваемых олигосахаридов составляет от 0,1 до 10 г на порцию. Как вариант, композиция дополнительно содержит 5-100 мг нуклеотидов на 100 г сухой массы композиции. Как вариант, композиция дополнительно включает от 10^2 до 10^{13} КОЕ бактерий на

грамм сухой массы композиции. Изобретение позволяет улучшить созревание кишки, повысить кишечный барьер и тем самым улучшить общее состояние детей, рожденных посредством кесарева сечения, а также способствует предупреждению и/или лечению инфекции и других расстройств у детей, рожденных посредством кесарева сечения 5 н. и 13 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2 4 2 4 7 3 6 C 2

RU 2 4 2 4 7 3 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A23L 1/29 (2006.01)*A23L 1/308* (2006.01)*A61K 31/702* (2006.01)*A23C 9/20* (2006.01)*A61P 1/12* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008119992/13, 06.10.2006**(24) Effective date for property rights:
06.10.2006

Priority:

(22) Date of filing: **06.10.2006**(43) Application published: **27.11.2009** Bull. 33(45) Date of publication: **27.07.2011** Bull. 21(85) Commencement of national phase: **21.05.2008**(86) PCT application:
NL 2006/050247 (06.10.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/046698 (26.04.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**ShMITT Joakhim (DE),
ShTAL' Bernd (DE),
KNOL Jan (NL)**

(73) Proprietor(s):

N.V. NJuTRISIA (NL)**(54) COMPOSITION FOR TREATMENT AND/OR PREVENTION OF ALLERGY, ASTHMA, INFECTION AND ATOPIC DERMATITIS WITH CHILDREN BORN BY CESAREAN SECTION (VERSIONS)**

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: invention relates to food industry and deals with alimentation of children born by cesarean section. One proposes application of a composition including indigestible oligosaccharides to produce a composition for treatment and/or prevention of diseases with children born by cesarean section. The disease is selected from the group including asthma, allergy, infection and atopic dermatitis. Indigestible oligosaccharides content in the composition is 0.5 - 75 g per 100 g of dry weight of the composition. Alternatively the composition may include at least 5 wt % of indigestible oligosaccharides, at least 1 wt % of oligosaccharide

consisting of uronic acid remains in terms of dry weight of the composition while total weight of indigestible oligosaccharides is 0.1 - 10 g per portion. Alternatively the composition may content 5-100 mg of nucleotides per 100 g of dry weight of the composition. Alternatively the composition may include 10^2 - 10^{13} CFU of bacteria per 1 g of dry weight of the composition.

EFFECT: invention allows to improve intestine maturation, enhance intestinal barrier and so to improve systemic condition of children born by caesarean section as well as promotes prevention and/or treatment of infection and other diseases with children born by caesarean section.

18 cl, 3 tbl, 5 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предупреждения заболеваний у детей, рожденных посредством кесарева сечения.

Уровень техники изобретения

Человеческое молоко содержит неперевариваемые олигосахариды, которые специфически стимулируют развитие молочнокислых бактерий, таких как виды, принадлежащие к роду *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и предупреждают развитие и/или адгезию к стенке кишечника кишки других (патогенных) бактерий. Поэтому, когда ребенок получает материнское молоко, кишечная флора ребенка развивается в здоровую флору, богатую бактериями, продуцирующими молочную кислоту. Присутствие здоровой кишечной флоры улучшает развитие кишечного барьера и/или сохраняет его целостность, стимулирует образование слизи, подавляет патогенные бактерии и стимулирует иммунную систему.

Заявка WO № 0008984 относится к смеси неперевариваемых углеводов для оздоровления и увеличения количества микроорганизмов, присутствующих в здоровой микрофлоре толстого кишечника.

До рождения кишечный тракт ребенка в норме стерилен. Во время прохождения через родовые пути кишечный тракт ребенка заселяется вагинальными и кишечными бактериями матери, что приводит к колонизации гастроинтестинального тракта ребенка бактериями окружающей среды.

Natren® производит пробиотический продукт Life Start®, который разработан специально для детей и подходит для детей, рожденных посредством кесарева сечения. Life Start® произведен с *Bifidobacterium infantis*. Так как Life Start® содержит только один вид *Bifidobacterium*, преимущества для ребенка будут очень ограничены.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что дети, рожденные посредством кесарева сечения, обладают кишечной флорой, отличающейся от кишечной флоры детей, рожденных через естественные родовые пути. В частности, дети, рожденные посредством кесарева сечения, имеют сниженный показатель колонизации *Bifidobacteria* и обладают менее разнообразными видами *Bifidobacteria* кишечной флорой, чем дети, рожденные через естественные родовые пути, в частности, отсутствуют *Bifidobacteria breve*, *Bifidobacteria longum*, *Bifidobacteria infantis* и *Bifidobacteria bifidum*.

Было дополнительно обнаружено, что кишечная флора детей, рожденных посредством кесарева сечения, имеет низкое содержание *Bifidobacteria* по сравнению с кишечной флорой детей, рожденных через естественные родовые пути. Дополнительно было обнаружено, что кишечная флора детей, рожденных посредством кесарева сечения, через 6 недель после рождения обладает высоким содержанием (нежелательным) *Escherichia coli*.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что указанные дефекты кишечной флоры детей могут быть устранены посредством введения неперевариваемых олигосахаридов ребенку, рожденному посредством кесарева сечения, предпочтительно включенных в состав питания ребенка, рожденного посредством кесарева сечения. В частности, обнаружено, что введение неперевариваемых олигосахаридов приводит к увеличению содержания бифидобактерий у ребенка, рожденного посредством кесарева сечения, и также снижает содержание *E. coli*. Устранение таких дефектов вызывает улучшение здоровья и предупреждает и/или лечит различные заболевания.

Здоровая и полностью развитая кишечная флора обладает важными физиологическими влияниями. Один важный аспект представляет собой уменьшение частоты (желудочно-кишечных) инфекций. Так как у детей, рожденных посредством кесарева сечения, отсутствует здоровая флора, предупреждение инфекции особенно важно для этих детей. Указанные дети обычно рождены в больничных условиях, что является риском патогенного заражения вследствие присутствия внутрибольничных (нозокомиальных) бактерий. Дополнительно, плохое развитие здоровой кишечной флоры вызывает более быструю колонизацию патогенными бактериями по сравнению с ситуацией, когда кишечный тракт ребенка был заселен материнскими бактериями.

Настоящее изобретение, в частности, направлено на снижение числа и тяжести (желудочно-кишечных) инфекций у детей, рожденных посредством кесарева сечения, (i) стимуляцией роста полезных бактерий, предпочтительно бактерий, продуцирующих молочную кислоту; (ii) снижением роста патогенных бактерий; и/или (iii) уменьшением адгезии патогенных бактерий к клеткам кишечного эпителия и/или слизистой оболочке кишечника.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что (желудочно-кишечные) инфекции могут быть предупреждены и вылечены неперевариваемыми олигосахаридами, в частности, галактоолигосахаридами. Настоящие неперевариваемые олигосахариды подходят для энтерального (в частности орального) введения, что делает их легко включаемыми в молочную смесь для детского питания. Представленные неперевариваемые олигосахариды уменьшают частоту инфекций так же хорошо, как уменьшают тяжесть инфекций, вследствие уменьшения кишечной концентрации патогенных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus*, *Clostridium difficile*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Aeromonas* и *Escherichia coli*.

Распространенность и тяжесть инфекции у детей, рожденных посредством кесарева сечения, может быть также дополнительно уменьшена предоставлением смеси, по меньшей мере двух неперевариваемых олигосахаридов, различающихся по структуре и/или степени полимеризации (DP), и также дополнительным предоставлением, в добавление к неперевариваемому нейтральному олигосахариду, кислого олигосахарида, в частности олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты. Смесь неперевариваемых олигосахаридов, различающихся по структуре и/или степени полимеризации, стимулирует развитие здоровой интестинальной флоры. Особенно подходят галактоолигосахариды и/или фруктоолигосахариды, как было обнаружено, для стимуляции роста *B. Longum*, *B. Breve* и/или *B. Infantis* (пример 2). Олигосахариды, состоящие из остатков уроновой кислоты, предупреждают адгезию патогенных бактерий к стенке кишки, таким образом предупреждая и/или вылечивая инфекции, вызванные патогенами.

В добавление к уменьшению частоты инфекций, другие расстройства у детей, рожденных посредством кесарева сечения, предупреждают и/или лечат представленным способом. В частности, такие расстройства как аллергия и экзема предупреждают и/или лечат стимуляцией роста здоровой кишечной флоры.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение может быть подходящим образом внедрено в практическое использование посредством включения активных ингредиентов настоящего изобретения в состав пищевой композиции. Такая композиция может быть введена без труда ребенку, рожденному посредством кесарева сечения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящий способ предоставляет использование композиции, содержащей
5 неперевариваемые олигосахариды, для производства композиции для (i) лечения и/или
предупреждения расстройства у детей, рожденных посредством кесарева сечения
и/или (ii) улучшения общего состояния детей, рожденных посредством кесарева
сечения.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к
10 способу (i) лечения и/или предупреждения расстройств у детей, рожденных
посредством кесарева сечения, и/или (ii) улучшения здоровья детей, рожденных
посредством кесарева сечения; указанный способ включает введение
неперевариваемого олигосахарида ребенку, рожденному посредством кесарева
15 сечения, предпочтительно, способ для предупреждения и/или лечения инфекции; и/или
предупреждения и/или лечения аллергии у детей, рожденных посредством кесарева
сечения.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к
способу стимуляции развития здоровой кишечной флоры и/или снижения
20 распространенности кишечных болезнетворных организмов у детей, рожденных
посредством кесарева сечения, включающему в себя стадии: а) смешивания I) пищевой
или фармацевтически приемлемой жидкости; и II) сухой композиции, в котором сухая
композиция II содержит неперевариваемый олигосахарид, и b) введения композиции,
полученной на стадии а), ребенку.

В еще дополнительном варианте настоящее изобретение относится к способу
25 стимуляции развития здоровой кишечной флоры и/или снижения распространенности
кишечных болезнетворных организмов у детей, рожденных посредством кесарева
сечения, включающему в себя введение ребенку композиции, содержащей
неперевариваемый олигосахарид.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к
способу обеспечения питания ребенка, рожденного посредством кесарева сечения, где
указанный способ включает в себя стадии: а) смешивания композиции, содержащей
35 неперевариваемый олигосахарид, с питанием, вводимым ребенку, рожденному
посредством кесарева сечения; и b) введения композиции, полученной на стадии а),
ребенку, рожденному посредством кесарева сечения. Изобретение также относится к
композиции, содержащей по меньшей мере 5 масс.% неперевариваемого
олигосахарида исходя из сухой массы композиции, и по меньшей мере 1 масс.%
40 олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, исходя из сухой массы
композиции.

Кесарево сечение

Настоящее изобретение относится к энтеральному введению ребенку, рожденному
посредством кесарева сечения, композиции, включающей в себя неперевариваемые
45 олигосахариды. Кесарево сечение (с-сечение) представляет собой хирургическую
процедуру, при которой ребенок извлекается через разрез, сделанный в стенке живота
матери и затем через разрез стенки матки. Кесарево сечение обычно выполняется, если
оно безопаснее для матери и ребенка, чем роды через естественные родовые пути. С
50 другой стороны, женщина может выбрать кесарево сечение охотнее, чем роды ребенка
через естественные родовые пути.

Неперевариваемые олигосахариды

Настоящее изобретение содержит неперевариваемые олигосахариды, которые

предпочтительно стимулируют развитие кишечных бактерий, продуцирующих молочную кислоту, в частности, *Bifidobacteria* и/или *Lactobacilli*.

Термин «олигосахарид», использованный в настоящем изобретении, относится к сахаридам со степенью полимеризации (DP) от 2 до 250, предпочтительно DP от 2 до 100, более предпочтительно от 2 до 60, еще более предпочтительно от 2 до 10. Если олигосахарид с DP от 2 до 100 включен в настоящую композицию, это подразумевает композиции, которые содержат олигосахариды с DP между 2 и 5, DP между 50 и 70 и DP от 7 до 60. Термин «неперевариваемый олигосахарид», использованный в настоящем изобретении, относится к олигосахаридам, которые не перевариваются или только частично перевариваются в кишечнике посредством действия кислот или пищеварительных ферментов, представленных у человека в верхних отделах пищеварительного тракта (тонкий кишечник и желудок), но которые ферментируются кишечной флорой человека. Например, сукрозу, лактозу, мальтозу и мальтодекстрин считают перевариваемыми. Предпочтительно неперевариваемый олигосахарид представляет собой неперевариваемый нейтральный олигосахарид. Термин «нейтральный олигосахарид», использованный в настоящем изобретении, означает олигосахариды, в которых более 75% сахаридных звеньев выбраны из группы, состоящей из глюкозы, фруктозы, галактозы, маннозы, рибозы, рамнозы, арабинозы и ксилозы, предпочтительнее более чем 85%, более предпочтительно более чем 95%, еще более предпочтительно, более чем 99%. Предпочитаемые нейтральные олигосахариды представляют собой трансгалактоолигосахариды и фруктоолигосахариды.

Предпочтительно настоящий неперевариваемый олигосахарид является пребиотическим олигосахаридом. Термин «пребиотический олигосахарид» обозначает неперевариваемый олигосахарид, который выгодно влияет на хозяина посредством избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества пробиотических бактериальных видов в толстой кишке.

Предпочтительный настоящий неперевариваемый олигосахарид является растворимым. Термин «растворимый», использованный в описанном документе по отношению к полисахаридам, волокнам или олигосахаридам, означает, что вещество является по меньшей мере растворимым соответствующим способом, описанным L. Prosky et al., Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017-1023 (1988).

Предпочтительная настоящая композиция включает в себя, по меньшей мере, один неперевариваемый олигосахарид, выбранный из группы, состоящей из галактоолигосахаридов, неперевариваемых декстринов, ксилоолигосахаридов, арабиноолигосахаридов, глюкоолигосахаридов (включая генциоолигосахариды и циклодекстрины), хитоолигосахариды, фукоолигосахариды, манноолигосахариды, изомальтоолигосахариды, фруктоолигосахариды (включая инулин), галактоманноолигосахариды, глюкоманноолигосахариды и арабиноолигосахариды; более предпочтительно, по меньшей мере, галактоолигосахариды и/или фруктоолигосахариды, более предпочтительно, по меньшей мере, галактоолигосахариды.

Термин «фруктоолигосахарид», использованный в данном документе, относится к неперевариваемому полисахаридному углеводу, включающему цепочку, по меньшей мере 2, соединенных в β -положении фруктозных звеньев, с DP от 2 до 250, предпочтительно от 7 до 100, более предпочтительно от 20 до 60. Предпочтительно используется инулин. Инулин продается под торговым именем «Raftilin HP[®]», (Orafti). Средняя DP представленного фруктоолигосахариды составляет предпочтительно по меньшей мере 7, более предпочтительно по меньшей мере 10, предпочтительно

ниже 100. Использованный олигосахарид предпочтительно содержит (большинство) фруктозные звенья, связанные с $\beta(2\rightarrow1)$ -связью. Другие термины для олигосахаридов включают инулин, фруктополисахарид, полифруктозу и олигофруктозу. Настоящая композиция предпочтительно включает в себя фруктоолигосахариды с DP от 2 до 100.

Неперевариваемые декстрины относятся к устойчивым к перевариванию мальтодекстринам или к устойчивой к перевариванию полидекстрозе, которая предпочтительно обладает DP от 10 до 50, предпочтительно от 10 до 20. Неперевариваемые декстрины предпочтительно содержат $\alpha(1\rightarrow4)$, $\alpha(1\rightarrow6)$ -связи и $1\rightarrow2$ и $1\rightarrow3$ -связи. Неперевариваемые декстрины представлены, например, продающимися по торговым именам «Fibersol 2®» Matsutami Industries или Litesse® Danisco.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что галактоолигосахариды могут быть выгодно использованы в настоящей композиции, так как указанные олигосахариды особенно эффективны в стимуляции роста Bifidobacteria. Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления настоящая композиция включает в себя галактоолигосахариды. Термин «галактоолигосахарид», использованный в данном документе, относится к неперевариваемому олигосахариду, в котором, по меньшей мере, 30% сахаридных звеньев представляют собой галактозные звенья, предпочтительно по меньшей мере 50%, более предпочтительно по меньшей мере 60%. Настоящая композиция предпочтительно содержит галактоолигосахариды с DP 2-100, более предпочтительно DP 2-10. Предпочтительно сахараиды галактоолигосахаридов представляют собой связанные в β -положении, как в случае олигосахаридов человеческого молока.

Предпочтительно настоящая композиция включает в себя галактоолигосахарид, выбранный из группы, состоящей из трансгалактоолигосахаридов, лакто-N-тетраозы (LNT) и лакто-N-неотетраозы (нео-LNT). В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящий способ включает введение трансгалактоолигосахаридов ($[галактоза]_n$ -глюкоза, в котором n представляет собой целое число между 1 и 60, например, 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; предпочтительно n представляет собой 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и/или 10). Трансгалактоолигосахариды (TOS) представлены, например, продающимися под торговым названием Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Netherlands).

Настоящая композиция предпочтительно включает в себя от 0,5 до 75 г неперевариваемых олигосахаридов на 100 г сухой массы, предпочтительно от 0,5 до 50 г. Настоящая композиция предпочтительно содержит от 0,1 до 75 г галактоолигосахаридов на 100 г сухой массы, предпочтительно от 0,1 до 50 г.

Настоящий способ предпочтительно включает введение порции, содержащей от 0,05 до 25 г неперевариваемого олигосахаридов, предпочтительно от 0,1 до 5 г. Настоящий способ предпочтительно включает введение порции, содержащей от 0,05 до 25 г галактоолигосахаридов, предпочтительно от 0,1 до 5 г галактоолигосахаридов.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что смесь длинноцепочечных неперевариваемых (нейтральных) олигосахаридов и короткоцепочечных неперевариваемых (нейтральных) олигосахаридов синергично стимулирует рост здоровой кишечной флоры, в частности Bifidobacteria, и уменьшает распространенность E. coli у детей, рожденных путем кесарева сечения.

Настоящая композиция, таким образом, предпочтительно включает в себя по меньшей мере два неперевариваемых (нейтральных) олигосахаридов с различными средними степенями полимеризации (DP). Предпочтительно массовое соотношение:

- а. (неперевариваемые (нейтральные) олигосахариды с DP от 2 до 5)
неперевариваемые (нейтральные) олигосахариды с DP 6, 7, 8 и/или 9)>1; и/или
- б. (неперевариваемые (нейтральные) олигосахариды с DP от 10 до 60)
неперевариваемые (нейтральные) олигосахариды с DP 6, 7, 8 и/или 9)>1.

Предпочтительно, чтобы оба массовых соотношения были выше 2, еще более предпочтительно выше 5.

Для дальнейшего усовершенствования настоящий неперевариваемый олигосахарид предпочтительно обладает относительно высоким содержанием короткоцепочечных олигосахаридов, так как они сильно стимулируют рост Bifidobacteria. Таким образом, предпочтительно по меньшей мере 10 масс.% неперевариваемых олигосахаридов в настоящей композиции обладают DP от 1 до 5 (например, 2, 3, 4 и/или 5) и по меньшей мере 5 масс.% обладают DP от 10 до 60. Предпочтительно по меньшей мере 50 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 75 масс.% неперевариваемых нейтральных олигосахаридов обладают DP от 2 до 9 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и/или 9).

Для улучшения биодоступности и стимуляции роста многочисленных кишечных организмов настоящая композиция предпочтительно включает два неперевариваемых олигосахарида с различной структурой. Настоящая композиция предпочтительно содержит, по меньшей мере, два различных неперевариваемых (нейтральных) олигосахарида, в которых олигосахариды обладают гомологичностью сахаридных звеньев ниже приблизительно 90%, предпочтительно ниже 50%, еще более предпочтительно ниже 25%, еще более предпочтительно ниже 5%. Термин «гомологичность», использованный в настоящем изобретении, представляет собой совокупное процентное содержание одного и того же сахаридного звена в различных олигосахаридах. Например, олигосахарид 1 (OL1) обладает структурой фру-фру-глю-гал и, таким образом, содержит 50% фру (фруктозу), 25% гал (галактозу) и 25% глю (глюкозу). Олигосахарид 2 (OL2) обладает структурой фру-фру-глю и, таким образом, содержит 66% фру, 33% глю. Различные олигосахариды, таким образом, обладают гомологичностью 75% (50% фру + 25% глю).

Настоящая композиция предпочтительно содержит галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды, более предпочтительно трансгалактоолигосахариды с DP 2-7 и фруктоолигосахариды с DP 10-100.

Олигосахариды, состоящие из остатков уроновой кислоты

Настоящая композиция предпочтительно содержит олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, более предпочтительно сочетание неперевариваемого нейтрального олигосахарида и олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты. Олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, (дополнительно) уменьшает прилипание патогенных микроорганизмов к кишечному эпителию и подавляет колонизацию кишечными патогенными микроорганизмами.

Термин олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, использованный в настоящем изобретении, обозначает олигосахарид, в котором предпочтительно по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 50% моносахаридных звеньев, представленных в олигосахариде, выбраны из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, маннуриновой кислоты, идуроновой кислоты, рибуроновой кислоты, галактуроновой кислоты и глюкуроновой кислоты. В предпочтительном варианте осуществления изобретения олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, содержит по меньшей мере 50% галактуроновой кислоты исходя из общего количества звеньев уроновой кислоты в олигосахариде, состоящем из остатков уроновой кислоты. Олигосахариды, состоящие из остатков уроновой кислоты, использованные в

изобретении, предпочтительно получены из пектина, пектата, альгината, хондроитина, гиалуроновой кислоты, гепарина, гепарана, бактериальных углеводов, сиалогликанов, фукоидана, фукоолигосахаридов и/или каррагенана, более предпочтительно из пектина и/или альгината, еще более предпочтительно из пектина, наиболее предпочтительно из полигалактурановой кислоты. Настоящий олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, представляет собой предпочтительно продукт деградации пектина и/или продукт деградации альгината. Предпочтительным продуктом деградации пектина является гидролизат пектина (получен гидролизом) и/или лизат пектина (получен бета-элиминацией). Продукт деградации пектина предпочтительно получен из пектина фруктов и/или овощей, более предпочтителен пектин яблока, пектин цитрусовых и/или пектин сахарной свеклы. Продукт деградации пектина предпочтительно получен в присутствии лиаз и/или различиями температуры и давления, более предпочтительно в присутствии лиаз, например, бета-элиминацией. Продукт деградации пектина предпочтительно является лизатом пектина.

Предпочтительно настоящая композиция содержит олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты с DP от 2 до 250, более предпочтительно DP от 2 до 100, еще более предпочтительно DP от 2 до 20. Предпочтительно настоящая композиция содержит от 25 до 100 масс.%, более предпочтительно от 50 до 100 масс.% олигосахарида, состоящего из звеньев уроновой кислоты с DP от 2 до 250, более предпочтительно DP от 2 до 100, еще более предпочтительно DP от 2 до 20.

Представленный олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, предпочтительно предоставлен ферментативным разложением пектина в присутствии лиаз пектина, пектиновой лиазы, эндополигалактуроназы и/или пектиназы.

В предпочтительном варианте осуществления, по меньшей мере одно из конечных звеньев гексурановой кислоты олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, обладает двойной связью, которая предпочтительно расположена между C₄ и C₅ положениями конечного остатка гексурановой кислоты. Двойная связь конечного звена гексурановой кислоты может быть предпочтительно предоставлена ферментативным гидролизом пектина в присутствии лиазы.

В дополнительном варианте осуществления использована смесь олигосахаридов, состоящих из остатков уроновой кислоты, которые обладают различным DP и/или содержат и ненасыщенные, и насыщенные конечные звенья гексурановой кислоты. Предпочтительно по меньшей мере 5%, более предпочтительно по меньшей мере 10%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25% конечных звеньев гексурановой кислоты олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, представляют собой ненасыщенные звенья гексурановой кислоты. Как каждый отдельный олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, включает в себя только одно ненасыщенное конечное звено гексурановой кислоты, предпочтительно менее чем 50% конечных звеньев гексурановой кислоты представляют собой ненасыщенные остатки гексурановой кислоты (т.е. содержат двойную связь). Смесь олигосахаридов, состоящих из остатков уроновых кислот, предпочтительно содержит от 2 до 50% ненасыщенных конечных звеньев гексурановой кислоты исходя из общего количества конечных звеньев гексурановой кислоты, предпочтительно от 10 до 40%.

Олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, может быть производным. Олигосахарид, состоящий из остатков уроновой кислоты, может быть метоксилированным и/или амидированным. В одном предпочтительном варианте осуществления олигосахариды, состоящие из остатков уроновой кислоты, отличаются

степенью метоксилирования приблизительно 20%, предпочтительно приблизительно 30%, еще более предпочтительно приблизительно 70%.

Использованное в данном документе «степень метоксилирования» (также упоминаемое как DE или «степень этерификации») предназначено обозначать величину, до которой свободные группы карбоновой кислоты, содержащиеся в олигосахариде, состоящем из остатков уроновой кислоты, этерифицированы (например, метилированы). В другом предпочтительном варианте осуществления олигосахариды, состоящие из остатков уроновой кислоты, обладают степенью метилирования приблизительно 20%, предпочтительно приблизительно 30%, еще более предпочтительно приблизительно 70%.

Настоящая композиция предпочтительно содержит от 0,01 до 10 г олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, с DP от 2 до 250 на 100 г сухой массы настоящей композиции, более предпочтительно от 0,05 до 6 г, еще более предпочтительно от 0,2 до 2 г на 100 г сухой массы. Настоящая композиция предпочтительно содержит от 0,01 до 10 г олигосахарида, состоящего из остатков галактуриновой кислоты, с DP от 2 до 250 (более предпочтительно DP от 2 до 100) на 100 г сухой массы настоящей композиции, более предпочтительно от 0,05 до 6 г, еще более предпочтительно от 0,2 до 2 г.

Олигосахариды, состоящие из остатков уроновой кислоты, предпочтительно не перевариваются в верхнем отделе кишечного тракта человека и являются водорастворимыми (соответствующим способом, раскрытым L. Prosky et al., Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017-1023 (1988)). Олигосахариды, состоящие из остатков уроновой кислоты, предпочтительно ферментируются кишечной флорой. Олигосахариды настоящего изобретения, состоящие из остатков уроновой кислоты, успешно уменьшают прилипание патогенных микроорганизмов к клеткам кишечного эпителия, таким образом уменьшая колонизацию (нозокомиальными) патогенными бактериями толстой кишки ребенка, рожденного посредством кесарева сечения. Более того, олигосахариды настоящего изобретения, состоящие из остатков уроновой кислоты, предпочтительно стимулируют образование здоровой кишечной флоры и расщепляются, вызывая образование кишечных органических кислот и уменьшение кишечного pH, что подавляет рост (нозокомиальных) патогенных бактерий.

Бактерии, продуцирующие молочную кислоту

Настоящая композиция предпочтительно содержит бактерии, продуцирующие молочную кислоту, или живые, или мертвые. Бактерии, продуцирующие молочную кислоту, предпочтительно представлены в виде моно- или смешанной культуры живых микроорганизмов. Настоящая композиция предпочтительно содержит 10^2 до 10^{13} колониеобразующих единиц (КОЕ) бактерий, продуцирующих молочную кислоту на грамм сухой массы настоящей композиции, предпочтительно 10^2 до 10^{12} , наиболее предпочтительно от 10^4 до 5×10^9 КОЕ.

Предпочтительно настоящая композиция включает в себя бактерии рода *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*. Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере одну *Bifidobacteria*, выбранную из группы, состоящей из *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. gallicum*, *B. Lactis* и *B. Bifidum*, но более предпочтительно *B. Breve*, *B. infantis*, *B. Bifidum*, *B. catenulatum*, *B. longum*, более предпочтительно *B. Breve* и *B. longum*, наиболее предпочтительно *B. Breve*. Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере два различных вида *Bifidobacterium* подвида или штамма. Предпочтительно настоящая композиция включает в себя по меньшей мере один,

более предпочтительно по меньшей мере два, еще более предпочтительно по меньшей мере три, наиболее предпочтительно по меньшей мере четыре различных вида *Bifidobacterium*. Предпочтительно настоящая композиция включает в себя по меньшей мере один, более предпочтительно по меньшей мере два, еще более предпочтительно по меньшей мере три, наиболее предпочтительно по меньшей мере четыре различных штамма *Bifidobacterium*. Предпочтительно настоящая композиция включает в себя, по меньшей мере *B. Breve* и *B. longum*. Вышеуказанные сочетания, в общем, предназначены увеличивать разнообразие и/или количество микроорганизмов в кишечнике ребенка, рожденного посредством кесарева сечения. Указанное благотворно воздействует на ребенка, демонстрируя улучшение здоровья.

Предпочтительно настоящая композиция включает *Lactobacillus*, выбранные из группы, состоящей из *L. casei*, *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. zeae*, *L. fermentum* и *L. plantarum*, более предпочтительны *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. fermentum* и наиболее предпочтительна *L. paracasei*. Еще более предпочтительна настоящая композиция, содержащая *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus paracasei*, потому что рост указанных бактерий ослаблен в кишечнике детей, которых кормят молочной смесью, по сравнению с детьми на грудном вскармливании. Дополнительно, повышенная биодоступность будет обладать стимулирующим влиянием на общее состояние новорожденных, рожденных посредством кесарева сечения.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты

Настоящая композиция предпочтительно содержит длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (LC-PUFA). LC-PUFA представляют собой жирные кислоты или жирные ациловые цепочки с длиной от 20 до 24 атома углерода, предпочтительно 20 или 22 атома углерода, содержащие две или более ненасыщенных связей. Более предпочтительно настоящее изобретение содержит эйкозапентаеновую кислоту (EPA, n-3), докозагексаеновую кислоту (DHA, n-3) и/или арахидоновую кислоту (ARA, n-3). Упомянутые LC-PUFA эффективно снижают проницаемость кишечного барьера. Уменьшение кишечной проницаемости снижает частоту инфекции и/или уменьшает проникновение аллергенов. Поэтому введение EPA, DHA и/или ARA в настоящую композицию повышает целостность кишечного барьера, который имеет решающее значение для детей, рожденных посредством кесарева сечения, поскольку описываемые дети обладают в меньшей степени развитой кишечной флорой и, следовательно, менее зрелым кишечным барьером. Введение указанных LC-PUFA будет дополнительно содействовать (синергично) снижению частоты и тяжести инфекций и аллергии.

Поскольку EPA, DHA и/или ARA уже эффективны в низкой концентрации для уменьшения проницаемости кишечного барьера, содержание LC-PUFA с 20 и 22 атомами углерода в настоящей композиции предпочтительно не превышает 15 масс.% общего содержания жира, предпочтительно не превышает 10 масс.%, еще более предпочтительно не превышает 5 масс.% общего содержания жира. Предпочтительно настоящая композиция содержит по меньшей мере 0,1 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 0,25 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,6 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,75 масс.% LC-PUFA с 20 и 22 атомами углерода исходя из общего содержания жира. По тем же причинам содержание EPA предпочтительно не превышает 5 масс.% общего содержания жира, предпочтительно не превышает 1 масс.%, но составляет предпочтительно по меньшей мере 0,03 масс.%,

более предпочтительно по меньшей мере 0,05 масс.% общего содержания жира. Содержание DHA предпочтительно не превышает 5 масс.%, предпочтительно не превышает 1 масс.%, но составляет предпочтительно по меньшей мере 0,1 масс.% общего содержания жира. Так как было обнаружено, что ARA особенно эффективна в снижении проницаемости, настоящая композиция содержит относительно высокие количества, предпочтительно по меньшей мере 0,1 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,25 масс.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,35 масс.% общего жира. Содержание ARA предпочтительно не превышает 5 масс.%, более предпочтительно не превышает 1 масс.% общего жира. Если настоящая композиция для энтерального применения содержит EPA, DHA успешно добавляют для сбалансированного действия ARA, т.е. для уменьшения потенциального провоспалительного действия метаболитов ARA. Излишек метаболитов ARA может вызвать воспаление. Поэтому настоящая композиция предпочтительно содержит ARA, EPA и DHA, в которой массовое соотношение ARA/DHA предпочтительно составляет приблизительно 0,25, предпочтительно около 0,5, еще более предпочтительно около 1. Соотношение предпочтительно ниже 25, более предпочтительно ниже 15. Массовое соотношение ARA/EPA составляет от 1 до 100, более предпочтительно от 5 до 20.

Настоящая композиция предпочтительно содержит от 5 до 75 масс.% полиненасыщенных жирных кислот, исходя из общей массы, предпочтительно от 10 до 50 масс.%.

Содержание LC-PUFA, LC-PUFA с 20 и 22 атомами углерода предпочтительно не превышает 3 масс.% общего содержания жира, как необходимо для более полного сходства с человеческим молоком. LC-PUFA могут быть представлены в качестве свободных жирных кислот, в форме триглицеридов, в форме диглицеридов, в форме моноглицеридов, в форме фосфолипидов или в виде смеси вышеперечисленного. Настоящая композиция предпочтительно содержит по меньшей мере одно из ARA и DHA в форме фосфолипида.

Нуклеотиды

Предпочтительно настоящая композиция содержит нуклеотиды и/или нуклеозиды, более предпочтительно нуклеотиды. Предпочтительно, композиция включает в себя цитидин 5'-монофосфат, уридин 5'-монофосфат, аденозин 5'-монофосфат, гуанозин 5'-монофосфат и/или инозин 5'-монофосфат, более предпочтительно цитидин 5'-монофосфат, уридин 5'-монофосфат, аденозин 5'-монофосфат и инозин 5'-монофосфат.

Предпочтительно композиция содержит от 5 до 100 мг, более предпочтительно от 5 до 50 мг, наиболее предпочтительно от 10 до 50 мг нуклеотидов и/или нуклеозидов на 100 г сухой массы композиции. Присутствие нуклеотидов и/или нуклеозидов успешно улучшает развитие и созревание кишечника у ребенка, что имеет решающее значение у детей, рожденных посредством кесарева сечения. Нуклеотиды и/или нуклеозиды дополнительно стимулируют иммунную систему, таким образом улучшая защиту против высокой загрузки кишечника патогенными микроорганизмами, такими как E. coli. Нуклеотиды и/или нуклеозиды считаются действующими синергично с другими ингредиентами настоящей композиции.

Смеси для детского питания

Настоящую композицию предпочтительно вводят энтерально, более предпочтительно перорально.

Настоящая композиция представляет собой питательную смесь, предпочтительно смесь для детского питания. Настоящее изобретение может быть успешно применено в качестве полноценного питания для детей. Настоящая композиция предпочтительно

включает в себя липидный компонент, белковый компонент и углеводный компонент, и предпочтительно вводится в жидкой форме. Настоящее изобретение включает в себя сухую пищу (например, порошки), которая сопровождается инструкциями, как смешивать данную сухую пищевую смесь с подходящей жидкостью (например, водой).

Настоящее изобретение успешно предоставляет композицию, в которой липидный компонент составляет от 5 до 50% общих калорий, белковый компонент составляет от 5 до 50% общих калорий и углеводный компонент составляет от 15 до 90% общих калорий. Предпочтительно, в настоящей композиции липидный компонент составляет от 35 до 50% общих калорий, белковый компонент составляет от 7,5 до 12,5% общих калорий и углеводный компонент составляет от 40 до 55% общих калорий. Для подсчета процентов от общих калорий для белкового компонента должна быть подсчитана общая энергия, предоставляемая белками, пептидами и аминокислотами.

Настоящая композиция предпочтительно содержит по меньшей мере один липид, выбранный из группы, состоящей из животного жира (исключая человеческий жир) и растительных жиров. Предпочтительно настоящая композиция включает сочетание растительных жиров и, по меньшей мере, одного масла, выбранного из группы, состоящей из рыбьего жира, животного масла, масла морских водорослей, грибного масла и бактериального масла. Настоящая композиция включает неперевариваемые олигосахариды, исключая человеческое молоко.

Белковый компонент, использованный в пищевом препарате, предпочтительно выбран из группы, состоящей из не человеческих животных белков (предпочтительно молочных белков), растительных белков (предпочтительно соевых белков и/или рисовых белков), свободных аминокислот и их смесей. Коровье молоко является источником азота. Настоящая композиция предпочтительно содержит казеин, сыворотку, гидролизированный казеин и/или гидролизированный сывороточный белок. Предпочтительно белок включает в себя полноценные белки, более предпочтительно цельные белки коровьей сыворотки и/или цельные белки казеина, полученные из коровьего молока. Так как настоящая композиция подходит для использования для уменьшения аллергической реакции у ребенка, белок предпочтительно выбран из группы, состоящей из гидролизованного молочного белка. Предпочтительно настоящая композиция содержит гидролизированный казеин и/или гидролизированный сывороточный белок, растительный белок и/или аминокислоты. Использование перечисленных белков дополнительно снижает аллергические реакции у ребенка. Использование перечисленных гидролизированных белков успешно улучшает абсорбцию пищевого белкового компонента незрелым кишечником ребенка, рожденного посредством кесарева сечения.

Настоящая композиция предпочтительно содержит углеводы, выбранные из группы, состоящей из сукрозы, лактозы, глюкозы, фруктозы, твердых частиц кукурузной патоки, крахмала и мальтодекстринов, более предпочтительна лактоза.

Нерегулярный стул (например, запоры, стул недостаточного объема, диарея) представляет собой важную проблему у детей, рожденных посредством кесарева сечения. Указанное может быть вызвано высоким содержанием *E. Coli* в фекалиях. Обнаружено, что проблемы со стулом могут быть уменьшены введением настоящих неперевариваемых олигосахаридов в жидкую пищу с осмолярностью от 50 до 500 мОсм/кг, более предпочтительно от 100 до 400 мОсм/кг. Уменьшение дефектов стула достигается увеличением колонизации и развитием здоровой флоры кишечника.

Рассматривая вышеизложенное, также важно, чтобы жидкая пища не обладала чрезмерной калорической плотностью, однако легко предоставляла достаточно

калорий для питания человека. Следовательно, жидкая пища предпочтительно обладает калорической плотностью от 0,1 до 2,5 ккал/мл, еще более предпочтительна калорическая плотность от 0,5 до 1,5 ккал/мл, наиболее предпочтительна от 0,6 до 0,8 ккал/мл.

Концентрированные неперевариваемые олигосахариды

Соответственно дополнительному предпочтительному варианту осуществления, настоящие изобретения относятся к способу питания ребенка, рожденного посредством кесарева сечения, в котором композиции, содержащие олигосахариды, предпочтительно концентрированные композиции, содержащие высокие количества олигосахаридов, смешены с питанием, вводимым ребенку, рожденному посредством кесарева сечения. Получение концентрированной формы делает возможным добавление настоящих неперевариваемых олигосахаридов и к искусственному детскому питанию, и к грудному молоку.

Настоящее изобретение, следовательно, относится к способу обеспечения питания ребенка, рожденного посредством кесарева сечения, где указанный способ включает в себя стадии:

- а) смешивания композиции, содержащей неперевариваемые олигосахариды с питанием, вводимым ребенку, рожденному посредством кесарева сечения; и
- б) введения смеси, полученной на стадии а), ребенку, рожденному посредством кесарева сечения.

Предпочтительно питание в качестве упомянутого на стадии а) способа представляет собой детскую молочную смесь или человеческое грудное молоко.

Композиция, содержащая неперевариваемые олигосахариды, использованная на стадии а), представляет собой концентрированную композицию неперевариваемых олигосахаридов или, другими словами, представляет собой композицию, содержащую неперевариваемые олигосахариды в высоких количествах.

Композиция, содержащая неперевариваемые олигосахариды, использованная на стадии а) в вышеописанном способе, предпочтительно содержит по меньшей мере 5 масс.%, предпочтительно 10 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 25 масс.% неперевариваемых олигосахаридов, исходя из сухой массы композиции, в которой неперевариваемые олигосахариды предпочтительно выбраны из группы, состоящей из галактоолигосахаридов, неперевариваемых декстринов, ксилоолигосахаридов, арабиноолигосахаридов, глюкоолигосахаридов (включая гентиоолигосахариды и циклодекстрины), хитоолигосахаридов, фукоолигосахаридов, менноолигосахаридов, изомальтоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов (включая инулин). Указанная композиция может быть усовершенствована сочетанием ее с одним или более компонентов, раскрытых выше, предпочтительно с одним или более, или со всеми, выбранными из группы олигосахаридов, состоящих из звеньев уроновой кислоты, LC-PUFA, нуклеотидов и пробиотических бактерий.

Настоящее изобретение также относится к композиции, которая может быть подходящим образом использована в настоящем способе для смешивания с питанием, например, композицию, которая содержит высокие концентрации неперевариваемого нейтрального олигосахарида. Композиция содержит по меньшей мере 5 масс.% (предпочтительно по меньшей мере 10 масс.%) неперевариваемого олигосахарида, исходя из сухой массы композиции, в которой неперевариваемый олигосахарид предпочтительно выбран из группы, состоящей из галактоолигосахаридов, неперевариваемых декстринов, ксилоолигосахаридов, арабиноолигосахаридов, глюкоолигосахаридов (включая гентиоолигосахариды и циклодекстрины),

хитоолигосахаридов, фукоолигосахаридов, менноолигосахаридов, изомальтоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов (включая инулин), и по меньшей мере 1 масс.% (предпочтительно по меньшей мере 10 масс.%) олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, предпочтительно определенного выше,
 5 исходя из сухой массы композиции. Композиция предпочтительно содержит галактоолигосахариды и/или фруктоолигосахариды.

Композиция предпочтительно разработана так, чтобы добавляться к одной порции питания ребенка. Общая масса неперевариваемого олигосахарида в настоящей
 10 композиции составляет предпочтительно от 0,1 до 10 г, предпочтительно от 0,2 до 5 г на порцию. Композиция предпочтительно упакована порциями, т.е. одна порция содержит одинаковую дозу, предпочтительно в форме саше. Порция композиции предпочтительно имеет вес от 0,5 до 25 г, предпочтительно от 1 до 10 г.

Применение

Настоящее изобретение относится к (i) лечению и/или предупреждению расстройств у детей, рожденных посредством кесарева сечения, и/или (ii) стимуляции улучшения общего состояния у детей, рожденных посредством кесарева сечения. Расстройство предпочтительно выбрано из группы, состоящей из кишечных
 20 расстройств, вызванных снижением бифидогенной флоры. Предпочтительно расстройство выбрано из группы инфекции и аллергии. Настоящее изобретение предпочтительно относится к способу предупреждения и/или лечения инфекций и/или инфекционных расстройств, в частности желудочно-кишечных инфекций, более предпочтительно лечения и/или предупреждения инфекций, вызванных одним или
 25 более микроорганизмов, выбранных из группы, состоящей из *Staphylococcus* (особенно *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. Haemolyticus*), *Streptococcus* (особенно *Streptococcus* группы B), *Clostridium* (особенно *C. Difficile*), *Bacillus* (особенно *B. Subtilis*), *Pseudomonas* (особенно *P. Aeruginosa*), *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Aeromonas*,
 30 и *Escherichia coli*, предпочтительно *Escherichia coli* (*E. coli*).

Предпочтительно, настоящую композицию используют в способе лечения и/или предупреждения кишечной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, кишечного воспаления и/или предупреждении диареи у детей, рожденных посредством кесарева сечения. Предпочтительно настоящую композицию используют в способе
 35 модулирования иммунной системы у детей, рожденных посредством кесарева сечения. Предпочтительно настоящую композицию используют в способе модулирования иммунной системы, предпочтительно в защите ребенка от аллергии.

Настоящую композицию предпочтительно вводят ребенку, рожденному
 40 посредством кесарева сечения, в первый год жизни, предпочтительно в пределах 3 месяцев после рождения, еще более предпочтительно в пределах двух недель после рождения, еще более предпочтительно в пределах 100 часов, более предпочтительно в пределах 72 часов, наиболее предпочтительно в пределах 48 часов после рождения.

Настоящее изобретение также относится к способу стимуляции развития здоровой
 45 кишечной флоры у ребенка, включающему стадию A) смешивания (I) пищевой или фармацевтически приемлемой жидкости; и (II) сухой композиции, в котором сухая композиция II содержит неперевариваемые олигосахариды; и стадию B) введения композиции, полученной на стадии A ребенку, рожденному посредством кесарева сечения.
 50

Введение настоящей композиции вызывает улучшение кишечной флоры и/или образование органических кислот, как конечных метаболических продуктов микробного ферментирования. Повышение количества органических кислот вызывает

повышение продукции слизи, улучшение созревания кишки и/или повышение кишечного барьера. Таким образом, в дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения аллергии (в частности, пищевой аллергии), атопической экземы (например, атопического дерматита), астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита у детей, рожденных посредством кесарева сечения, указанный способ включает в себя введение ребенку композиции, содержащей настоящие неперевариваемые (нейтральные) олигосахариды.

Более того, введение настоящей композиции усиливает иммунную систему. В дополнительном воплощении настоящее изобретение, таким образом, относится к способу лечения и/или предупреждения системных инфекций, отита и/или респираторных инфекций у детей, рожденных посредством кесарева сечения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Молекулярные особенности кишечных микробиотов у детей, рожденных через естественные родовые пути, по сравнению с детьми, рожденными посредством кесарева сечения.

В настоящем исследовано влияние способа рождения (кесарево сечение против естественных родовых путей) на кишечный микробный состав на третий день жизни использованием изученной PCR-амплификацией с видоспецифичными питательными средами для десяти видов *Bifidobacterium*, тремя видами *Ruminococcus* и одним видом *Bacteroides*.

Микробная ДНК была экстрагирована и анализирована в соответствии с Favier et. al, *Environ Microbiol* 2002; 68:219-226 и Satokari et al, *Appl Environ Microbiol* 2001; 67:504-513; Satokari et al, *System Appl Microb* 2003; 26:572-584.

Результаты определенных *Bifidobacterium* и других видов в образцах фекалий 21 новорожденного после кесарева сечения, представленных на третий день жизни, даны в таблице 1. В таблице 2 указаны определенные *Bifidobacterium* и другие виды в образцах фекалий 21 новорожденного после родов через естественные родовые пути, представленных на третий день жизни. Нет специфического признака для видов *B. dentum*, *B. angulatum*, *B. Lactis*, *Ruminococcus bromii*, *Ruminococcus callidus* и *Ruminococcus obeum*, полученных в фекалиях детей, рожденных посредством кесарева сечения, так же, как и детей, рожденных, через естественные родовые пути.

Можно заключить, что микробная флора ребенка, рожденного через кесарево сечение, отличается от флоры ребенка, рожденного через естественные родовые пути. Не только количество бифидобактерий и других видов значительно ниже, но и видовой состав флоры детей, рожденных посредством кесарева сечения, был менее разнообразен. Поскольку *Bifidobacterium* представляет собой доминирующий род во флоре детей, данные результаты могут также быть обобщены для снижения количества кишечных бактерий и уменьшения разнообразия кишечной флоры у детей, рожденных посредством кесарева сечения, большей восприимчивостью кишки к колонизации (нозокомиальными) патогенными микроорганизмами.

Данные результаты демонстрируют успешное использование композиции и способа, соответствующего настоящему изобретению, например способа вскармливания детей, рожденных посредством кесарева сечения, для снижения кишечных патогенных микроорганизмов, стимуляции здоровой кишечной флоры и, следовательно, предупреждения инфекции, стимуляции здоровой иммунной системы и стимуляции созревания кишки.

Таблица 1
Дети, рожденные посредством кесарева сечения

Новорожденный	B. breve	B. infantis	B. bifidum	B. catenulatum group	B. adolescentis	B. longum	B. gallicum	Bacteroides fragilis
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	++	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	++	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-

(-) = нет прироста; (+/-) = недельный прирост; (+) = положительный прирост; (++) = сильный прирост

Таблица 2
Дети, рожденные через естественные родовые пути

Новорожденный	B. breve	B. infantis	B. bifidum	B. catenulatum group	B. adolescentis	B. longum	B. gallicum	Bacteroides fragilis
1a	-	+	-	-	-	++	-	-
2a	+/-	-	++	++	-	++	-	-
3a	-	-	-	+	-	-	-	-
4a	+/-	-	-	++	+	+	-	-
5a	+/-	-	++	++	-	++	++	-
6a	-	-	+/-	++	-	++	-	-
7a	-	-	+/-	++	++	-	-	-
8a	++	++	-	+	++	-	-	-
9a	-	-	-	+	++	+	-	-
10a	++	-	-	+	+	-	-	-
11a	++	-	++	++	-	++	-	+
12a	+	+	+	+	-	++	-	+
13a	+/-	-	-	+	-	+	-	-
16a	-	-	-	++	-	+	-	-
17a	+/-	-	+	+	-	+	-	-
18a	+/-	-	+	+	-	+	-	-
19a	+	-	-	+	-	+	-	-
20a	-	-	-	+	-	+	-	-
21a	-	-	-	+	++	+	-	-
22a	-	+	-	++	-	+	-	-
23a	+	-	++	++	-	+	-	-

(-) = нет прироста; (+/-) = недельный прирост; (+) = положительный прирост; (++) = сильный прирост

Пример 2: Влияние неперевариваемых олигосахаридов на флору детей, рожденных посредством кесарева сечения

Детям давали смесь для детского питания, дополненную 0,8 г/100 мл

галактоолигосахаридами (GOS) со средним DP между 2 и 7, и фруктоолигосахаридами (FOS, Raftilin HP®)(GFSF-группа), или стандартную смесь для детского питания без неперевариваемых олигосахаридов (SF-группа).

Было определено содержание бифидобактерий в фекалиях. Процентное содержание рода *Bifidobacterium* как процент от общего количества бактерий в первую неделю составил 4,3% у детей, рожденных посредством кесарева сечения (n=44), по сравнению с 19,8% у детей, рожденных через естественные родовые пути (n=28). К 6 неделе процент бифидобактерий составил 12,3% в SF-группе детей, рожденных посредством кесарева сечения (n=21), и 17,2% в GFSF-группе детей, рожденных посредством кесарева сечения (n=13). pH фекалий SF-группы детей, рожденных посредством кесарева сечения, составлял 7,2 по сравнению с 6,5 GFSF-группы детей, рожденных посредством кесарева сечения. Процент *E. coli* составил 11,8% в SF-группе детей, рожденных посредством кесарева сечения, и составил 0% в GFSF-группе детей, рожденных посредством кесарева сечения (таблица 3).

Данные результаты показывают, что введение неперевариваемых нейтральных олигосахаридов детям, рожденным посредством кесарева сечения (GFSF-группа), вызывает увеличение бифидогенной флоры и снижение содержания потенциально патогенных бактерий по сравнению с детьми, рожденными посредством кесарева сечения, которые не получали неперевариваемых олигосахаридов (SF-группа). Дополнительно результаты показывают снижение количества *E. Coli* вследствие введения неперевариваемых олигосахаридов. Результаты демонстрируют успешное использование неперевариваемых олигосахаридов, в частности, галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов в настоящей композиции для дальнейшего улучшения настоящей терапии у детей, рожденных посредством кесарева сечения.

Таблица 3
Процент *Bifidobacterium* у детей, рожденных через естественные родовые пути и посредством кесарева сечения, вскармливавшихся смесью для детского питания с (GFSF) и без (SF) неперевариваемых олигосахаридов

Дети	<i>Bifidobacterium</i> в первую неделю (%)	<i>Bifidobacterium</i> после 6 недель (%)	Фекальная pH	<i>E. coli</i> (%)
Естественные роды	19,8			
Кесарево сечение SF	4,3	12,3	7,2	11,8
Кесарево сечение GFSF	4,3	17,2	6,5	0

Пример 3: бифидогенное влияние неперевариваемых олигосахаридов

Детям давали смесь для детского питания, дополненную 0,8 г/100 мл галактоолигосахаридами (GOS) со средним DP между 2 и 7, и фруктоолигосахаридами (FOS, Raftilin HP®)(GFSF-группа) или стандартную смесь для детского питания, не содержащую перевариваемых олигосахаридов (SF-группа).

Было определено содержание бифидобактерий в фекалиях. Процентное содержание рода *Bifidobacterium*, как процент от общего количества бактерий, к 6-й неделе составил 47% в SF и 68% в GFSF-группе соответственно, что демонстрирует, что GFSF-группа, вскармливавшаяся смесью неперевариваемых углеводов, обладала большей бифидогенной флорой по сравнению с SF-группой. Также в видовом содержании процент *Bifidobacterium infantis* составлял 22% в GFSF-группе и 18% в SF-группе, *B. longum* составлял 3,7% в GFSF-группе и 2,9% в SF-группе и *B. breve* составлял 3,7% в GFSF-группе и 2,3% в SF-группе. Результаты демонстрируют успешное использование неперевариваемых олигосахаридов, в частности галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов, в настоящей композиции для

дальнейшего улучшения настоящей терапии у детей, рожденных посредством кесарева сечения.

Пример 4: Композиция для детей, рожденных посредством кесарева сечения

Композиция смеси для детского питания содержит в 100 мл готовой смеси: 1,6 г белка, 3,6 г жира, 6,4 г усваиваемых углеводов (в основном лактозу), 0,8 г неусваиваемых олигосахаридов, из которых 0,54 г трансгалактоолигосахаридов, 0,06 г инулина и 0,2 г гидролизата пектина (полученного гидролизом лиаз цитрусового пектина). Упаковка и/или сопровождающая документация соответствующего продукта указывает, что продукт может быть подходящим образом использован для а) предупреждения и/или лечения инфекции у детей, рожденных посредством кесарева сечения; б) предупреждения и/или лечения инфекции, вызванной *E. Coli*, у детей, рожденных посредством кесарева сечения; в) предупреждения и/или лечения аллергии у детей, рожденных посредством кесарева сечения; и/или d) модуляции иммунной системы.

Пример 5: Способ для вскармливания детей, рожденных посредством кесарева сечения

Маленький пакет, который содержит:

- 0,2 г олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты (приблизительно 2 масс.%, исходя из сухой массы);
- 2 г галактоолигосахарида и 0,3 г фруктоолигосахарида (приблизительно 20 масс.%, исходя из сухой массы);
- *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium longum*, приблизительно $5 \cdot 10^9$ КОЕ каждого штамма;
- наполнитель.

Формула изобретения

1. Применение композиции, включающей неперевариваемые олигосахариды для получения композиции для лечения и/или профилактики расстройства у детей, рожденных посредством кесарева сечения, в котором расстройство выбрано из группы, состоящей из аллергии, астмы, инфекции и атопического дерматита.

2. Применение по п.1, в котором инфекция выбрана из группы, состоящей из инфекций, вызванных *Esherichia coli*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Aeromonas*.

3. Применение по любому предшествующему пункту, где композиция содержит по меньшей мере один неперевариваемый олигосахарид, выбранный из группы, состоящей из галактоолигосахаридов, неперевариваемых декстринов, ксилоолигосахаридов, арабиноолигосахаридов, глюकोолигосахаридов (включая генциоолигосахариды и циклодекстрины), хитоолигосахаридов, фукоолигосахаридов, манноолигосахаридов, изомальтоолигосахаридов, фруктоолигосахаридов (включая инулин), арабиногалактоолигосахаридов, глюкоманноолигосахаридов и галактоманноолигосахаридов.

4. Применение по п.1, где композиция содержит от 0,5 до 75 г неперевариваемого олигосахарида на 100 г сухой массы композиции.

5. Применение по любому из пп.1 или 2, где композиция содержит галактоолигосахариды и/или фруктоолигосахариды.

6. Применение по любому из пп.1 или 2, где композиция содержит липидный компонент, белковый компонент и углеводный компонент, в которых указанный липидный компонент обеспечивает от 5 до 50% всех калорий, указанный белковый

компонент обеспечивает от 5 до 50% всех калорий, указанный углеводный компонент обеспечивает от 15 до 90% всех калорий.

7. Применение по любому из пп.1 или 2, где композиция содержит неперевариваемые нейтральные олигосахариды и олигосахариды уроновой кислоты.

8. Применение по любому из пп.1 или 2, где композиция содержит длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и/или нуклеотиды.

9. Применение по любому из пп.1 или 2, где композицию вводят ребенку в пределах одной недели после рождения, предпочтительно в пределах 100 ч после рождения.

10. Применение композиции, включающей неперевариваемый олигосахарид для получения композиции для (i) лечения и/или профилактики расстройства у детей, рожденных посредством кесарева сечения и/или (ii) улучшения здоровья детей, рожденных посредством кесарева сечения, в котором:

а) композиция содержит по меньшей мере один неперевариваемый олигосахарид, выбранный из группы, состоящей из галактоолигосахаридов, неперевариваемых декстринов, ксилоолигосахаридов, арабиноолигосахаридов, глюкоолигосахаридов (включая генциоолигосахариды и циклодекстрины), хитоолигосахаридов, фукоолигосахаридов, манноолигосахаридов, изомальтоолигосахаридов, фруктоолигосахаридов (включая инулин), арабиногалактоолигосахаридов, глюкоманноолигосахаридов и галактоманноолигосахаридов; и/или

б) композиция содержит от 0,5 до 75 г неперевариваемого олигосахарида на 100 г сухой массы композиции.

11. Применение по п.10, где композиция содержит галактоолигосахариды и/или фруктоолигосахариды.

12. Применение по п.10 или 11, где композиция содержит липидный компонент, белковый компонент и углеводный компонент, в которых указанный липидный компонент обеспечивает от 5 до 50% всех калорий, указанный белковый компонент обеспечивает от 5 до 50% всех калорий, указанный углеводный компонент обеспечивает от 15 до 90% всех калорий.

13. Применение по п.10 или 11, где композиция содержит неперевариваемые нейтральные олигосахариды и олигосахариды уроновой кислоты.

14. Применение по п.10 или 11, где композиция содержит длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и/или нуклеотиды.

15. Применение по п.10 или 11, где композицию вводят ребенку в пределах одной недели после рождения, предпочтительно в пределах 100 ч после рождения.

16. Композиция, содержащая по меньшей мере 5 мас.% неперевариваемого олигосахарида, исходя из сухой массы композиции, и по меньшей мере 1 мас.% олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, исходя из сухой массы композиции, в которой общая масса неперевариваемых олигосахаридов составляет от 0,1 до 10 г на порцию.

17. Композиция, содержащая по меньшей мере 5 мас.% неперевариваемого олигосахарида, исходя из сухой массы композиции, и по меньшей мере 1 мас.% олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, исходя из сухой массы композиции, и содержащая 5-100 мг нуклеотидов на 100 г сухой массы композиции.

18. Композиция, содержащая по меньшей мере 5 мас.% неперевариваемого олигосахарида, исходя из сухой массы композиции, и по меньшей мере 1 мас.% олигосахарида, состоящего из остатков уроновой кислоты, исходя из сухой массы композиции, и содержащая от 10^2 до 10^{13} КОЕ бактерий на грамм сухой массы композиции.