

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2355>И.А. Беляева<sup>1, 2, 3</sup>, Е.П. Бомбардинова<sup>1</sup>, Т.В. Турти<sup>1, 2, 4</sup>, Е.А. Приходько<sup>3</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

# Моделирование протективных факторов грудного молока: нутритивное программирование здоровья ребенка

## Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-неонатолог высшей квалификационной категории Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1. тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 19.10.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обзор посвящен современным возможностям моделирования уникальных свойств грудного молока при производстве детских молочных смесей. Основным направлением такого моделирования является приближение белкового состава смеси к спектру белков грудного молока, прежде всего обеспечение достаточного уровня  $\alpha$ -лактальбумина. Этот протеин обладает многонаправленными протективными свойствами; на его основе в организме синтезируется антибактериальный и иммуномодулирующий пептидный комплекс HAMLET (Human Alpha-lactalbumin Made LEthal to Tumor cells — комплекс  $\alpha$ -лактальбумина и олеиновой кислоты). Аминокислотный состав  $\alpha$ -лактальбумина обеспечивает мягкое нейропротекторное влияние за счет достаточного уровня триптофана. Небелковые компоненты создаваемых смесей, в т.ч. углеводные и жировые, усиливают их протективные качества и обеспечивают профилактику отсроченных нарушений здоровья. В обзоре приведены сведения об инновационном продукте детского питания, содержащем  $\alpha$ -лактальбумин и другие биоактивные компоненты, сходные с таковыми в женском молоке.

**Ключевые слова:** младенец, вскармливание, молочные смеси,  $\alpha$ -лактальбумин, комплекс HAMLET, иммуномодуляция

**Для цитирования:** Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Приходько Е.А. Моделирование протективных факторов грудного молока: нутритивное программирование здоровья ребенка. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6):492–498. doi: 10.15690/vsp.v20i6.2355

492

Irina A. Belyaeva<sup>1, 2, 3</sup>, Elena P. Bombardirova<sup>1</sup>, Tatiana V. Turti<sup>1, 2, 4</sup>, Evgeniia A. Prikhodko<sup>3</sup><sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

## Breast Milk Protective Factors Modelling: Nutritional Programming of Child's Health

This review covers modern possibilities of modeling breast milk unique properties to produce infant milk formulas. The main approach of such modelling is to advance the protein composition in the formula to the spectrum of breast milk proteins, primarily  $\alpha$ -lactalbumin. This protein has multi-directional protective properties; the organism synthesizes the antibacterial and immunomodulating peptide complex HAMLET (Human Alpha-lactalbumin Made LEthal to Tumor cells, complex of  $\alpha$ -lactalbumin and oleic acid) on its basis. The amino acid composition of  $\alpha$ -lactalbumin provides mild neuroprotective effect due to sufficient level of tryptophan. Non-protein components of the produced formulas (carbohydrate and fat included) enhance their protective qualities and ensure the prevention of delayed health disorders. This review provides information about the innovative baby food product containing  $\alpha$ -lactalbumin and other bioactive components like those in breast milk.

**Keywords:** infant, feeding, milk formula,  $\alpha$ -lactalbumin, HAMLET complex, immune system modulation

**For citation:** Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V., Prikhodko Evgeniia A. Breast Milk Protective Factors Modelling: Nutritional Programming of Child's Health. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):492–498. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6.2355

## УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА — ПРИОРИТЕТНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОДУКТОВ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ

*Совершенство достигнуто не тогда, когда нечего добавить, а когда нечего убрать.*

Антуан де Сент-Экзюпери

Современные исследования показали, что грудное молоко — это не только «живой» продукт питания младенцев, но и комплекс биологически активных веществ — индукторов созревания иммунной системы, пищеварительного тракта и центральной нервной системы, а также важный компонент профилактики отсроченных метаболических заболеваний [1–3]. Исследования ВОЗ выявили, что грудное вскармливание может предотвратить ежегодно 820 тыс. смертей среди детей первых 5 лет жизни и 20 тыс. смертей от рака молочной железы у женщин [4]. К сожалению, во многих странах (прежде всего промышленно развитых) лишь менее 40% младенцев в первые 6 мес получают исключительно грудное вскармливание [5]; остается распространенным использование детских смесей на основе коровьего молока, производители которых постоянно совершенствуют состав этих продуктов [1, 6], в первую очередь добавляя компоненты, соответствующие защитным факторам грудного молока.

### СПЕКТР БЕЛКОВ ГРУДНОГО МОЛОКА: КОРЕННОЕ ОТЛИЧИЕ ОТ МОЛОКА ЖИВОТНЫХ

*Должно или быть хорошим, или подражать хорошему.*

Демокрит

Как известно, состав белков женского и коровьего молока различен и качественно, и количественно [7, 8] — эти различия представлены в таблице.

Как видно из таблицы, белок грудного молока состоит в основном из сывороточных протеинов (по некоторым данным, от 50 до 80%) [9]. Сывороточные белки являются основным источником незаменимых аминокислот, необходимых для роста и развития ребенка, их аминокислотный профиль зависит от стадии лактации: соотношение сывороточных белков и казеина в грудном молоке изменяется от 90/10 в молозиве до 60/40 в зрелом молоке [10]. Сывороточные белки женского молока представлены главным образом  $\alpha$ -лактальбумином, который является важным источником аминокислот, спо-

собен активно связывать кальций и цинк в кишечнике младенца и ускорять их всасывание, поскольку мелко-дисперсные фракции легче ферментируются и быстрее усваиваются [8].

Помимо  $\alpha$ -лактальбумина, спектр белков грудного молока включает более 400 составляющих, большинство из них имеют протективные свойства (в т.ч. лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А, лизоцим, факторы роста, цитокины) [6, 8, 10].

Значимость  $\alpha$ -лактальбумина определяется не только его нутритивными и протективными качествами, но и способностью регулировать продукцию грудного молока в составе лактозосинтазного комплекса — он вырабатывается в эпителиальных клетках молочной железы и соединяется с ферментом  $\beta$ -1,4-галактозилтрансферазой с образованием лактозосинтазы, которая превращает глюкозу и галактозу в лактозу. Синтез лактозы необходим для продукции молока: этот процесс создает осмотическую силу для всасывания воды в молочную железу и влияет на общий объем производимого молока [11]. Таким образом, этот уникальный белок необходим как младенцу, так и самой кормящей матери, поскольку он регулирует объем секретируемого грудного молока.

### НОВОЕ ОБ ИЗВЕСТНОМ: $\alpha$ -ЛАКТАЛЬБУМИН КАК ИММУНОМОДУЛЯТОР; КОМПЛЕКС НАМЛЕТ

*... Достоин ль  
Смиряться под ударами судьбы  
Иль надо оказать сопротивление?*

У. Шекспир. Гамлет

Белок  $\alpha$ -лактальбумин обладает защитными функциями:

- способствует образованию пептидов с антибактериальными и иммунорегулирующими свойствами [12];
- стимулирует рост бифидофлоры в кишечнике ребенка [13];
- обладает противоонкогенными свойствами: при расщеплении  $\alpha$ -лактальбумина и соединении его с олеиновой кислотой образуется биоактивный комплекс, под действием которого происходит уничтожение раковых клеток в культуре тканей; предполагают, что подобный механизм может быть реализован в желудке ребенка на грудном вскармливании [14].

Экспериментальные и клинические исследования позволили расшифровать механизмы протективной активности  $\alpha$ -лактальбумина. Так, установлено, что  $\alpha$ -лактальбумин, вводимый перорально, увеличивал выра-

**Таблица.** Белковый состав женского и коровьего молока [8]  
**Table.** Protein composition of breast milk and cow's milk [8]

Компоненты	Женское молоко (в 100 мл)	Коровье молоко (в 100 мл)
Белок, г	0,9–1,3	2,8–3,2
Сывороточные белки, %	65–80	20
Казеин, %	35–20	80
$\alpha$ -лактальбумин, мг	26	9
$\beta$ -лактоглобулин, мг	–	30
Сывороточный альбумин, мг	50	30
Лизоцим, мг	50	–
Иммуноглобулины, мг	105	66

ботку простагландинов в ткани желудка, а также выработку муцина и секрецию бикарбоната в защитном слое муцина у молодых крыс [15]. Иммуностимулирующий трипептид, полученный из  $\alpha$ -лактальбумина, повышает фагоцитарную активность макрофагов и оказывает защитное действие против инфекции *Klebsiella pneumoniae*. Другие пептиды  $\alpha$ -лактальбумина обладают пребиотической активностью, стимулируя рост бифидобактерий. Антибактериальные пептиды  $\alpha$ -лактальбумина активны против *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp. и *Candida albicans*; они также предотвращают адгезию энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* и *Shigella flexneri* к клеткам слизистой оболочки кишечника и могут предупредить соответствующую инфекцию [8].

Одно из важных свойств  $\alpha$ -лактальбумина и производных от него пептидов — способность регулировать усвоение минеральных веществ, что также косвенно связано с многими линиями противoinфекционной защиты младенца. Исследования на детенышах макак-резусов, а затем у человеческих младенцев показали, что  $\alpha$ -лактальбумин может повышать усвоение цинка [16]. Цинк входит в состав многих ферментов, обеспечивающих не только метаболизм основных нутриентов, но и регуляцию синтеза нуклеотидов; этот микроэлемент модулирует экспрессию многих генов, поэтому его недостаток связан с повышенным риском вторичных иммунодефицитных состояний [17, 18].

Пептиды, высвобождаемые при переваривании  $\alpha$ -лактальбумина, обладают высоким сродством к железу и могут способствовать поглощению железа клетками кишечника человека (пептидо-железные комплексы) [19]. Железодефицитные состояния, распространенные у детей, находящихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании, связаны с низкой усвояемостью этого микроэлемента, они сопровождаются повышенным риском анемизации и снижением иммунной реактивности [20]. Наиболее вероятны минералдефицитные нарушения метаболизма у недоношенных детей, которые недополучили запас микроэлементов во внутриутробном периоде онтогенеза [21].

Сравнение спектров белков молока животных и человека выявило особенности белков коровьего молока, способствующие аллергизации организма ребенка при смешанном или искусственном вскармливании. Наиболее высокий риск аллергии связан с особенностями строения  $\beta$ -лактоглобулинов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -казеинов [22]. Поэтому для детей с отягощенной наследственностью в случае необходимости смешанного или искусственного вскармливания с профилактической целью обоснованно применяются смеси с частично гидролизованным белком [23]. Наряду с детьми, аллергологический анамнез которых хорошо известен, существует популяция детей, у которых нет указания на отягощенную наследственность, при этом некоторые из них могут сформировать аллергию к белкам коровьего молока, поэтому и у них необходимо ориентироваться на качество белкового компонента смеси — поскольку  $\alpha$ -лактальбумин не связан с аллергическими реакциями, как правило, с аллергией связаны казеины или сывороточный  $\beta$ -лактоглобулин коровьего молока [24].

В последние годы были выявлены противоопухолевые свойства как самого  $\alpha$ -лактальбумина, так и выделенного из грудного молока белково-липидного комплекса

( $\alpha$ -лактальбумин + олеиновая кислота), который получил название HAMLET (Human Alfa-lactalbumin Made LEthal to Tumor cells — человеческий  $\alpha$ -лактальбумин, смертельный для опухолевых клеток) [8]. Этот комплекс обладает селективной проапоптотической активностью против 50 типов раковых клеток [25]. Белковый компонент сам по себе не является цитотоксическим, но он участвует в транспорте цитотоксического вещества — олеиновой кислоты через мембрану опухолевой клетки [26]. В настоящее время имеются как экспериментальные работы по оценке терапевтического противоопухолевого эффекта комплекса HAMLET, так и единичные примеры использования этого эффекта в клинической практике [27]. Так, у крыс с трансплантированными клетками глиобластомы человека локальная инфузия HAMLET задерживала развитие опухоли. Комплекс HAMLET проникал в опухоль, вызывая апоптоз раковых клеток [28]. В исследовании с использованием модели рака толстой кишки (у мышей) обнаружено, что пероральная дотация HAMLET способствовала значительному уменьшению размера опухоли и числа ее очагов [29]. У людей с резистентными к терапии папилломами кожи местное применение HAMLET значительно уменьшало размер поражения и устраняло все проявления опухоли более чем у 80% пациентов в течение 2 лет [30]. Противоопухолевая эффективность препаратов на основе  $\alpha$ -лактальбумина пока еще находится в стадии изучения, но для педиатров это важно знать в плане возможного отсроченного влияния грудного вскармливания «на всю оставшуюся жизнь».

Комплекс HAMLET играет также важную роль в антимикробной защите незрелого детского организма, т.к. он обладает прямой бактерицидной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Mycobacterium tuberculosis*. HAMLET обладает свойством повышать чувствительность к антибиотикам резистентных форм бактерий, например таких как *E. coli* и *A. baumannii*. Комбинированное лечение сублетальными для микробов концентрациями HAMLET и антибиотиками может повысить активность антибиотиков против антибиотикоустойчивых штаммов *S. pneumoniae* и *M. tuberculosis* [12].

Установлено, что комплекс HAMLET потенцирует действие эритромицина против резистентных микроорганизмов — стрептококков группы А, группы В и пневмококков и обеспечивает более эффективную терапию инфекций, вызванных этими бактериями, при использовании макролидов и линкозамидов. Антибактериальная активность HAMLET связана с возможностью достижения меньшей минимальной ингибирующей концентрации антибиотиков при лечении инфекций, вызванных резистентными стрептококками [12].

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА $\alpha$ -ЛАКТАЛЬБУМИНА

Собирай все, что найдешь полезного.

Льюис Кэрролл

Различия аминокислотного состава белков грудного и коровьего молока имеют принципиальную значимость; особенно важно, что  $\alpha$ -лактальбумин содержит достаточно высокий уровень такой аминокислоты, как триптофан, — около 6% [11]. Эта аминокислота и образующийся в результате ее метаболизма серотонин — потенциально

нейроактивные вещества, принимающие участие в обеспечении функционирования оси «кишечник – головной мозг» [31]. Микробиота кишечника через усвоение триптофана обеспечивает синтез многих сигнальных нейроактивных субстанций, в числе которых кинуренин, серотонин, триптамин, индольные соединения [32, 33].

Помимо этого, метаболические процессы превращения триптофана в серотонин, который является ключевым моноаминовым нейромедиатором, не только модулируют иммунные и нейроэндокринные реакции, но и обеспечивают нейропротекторный эффект: в эксперименте установлено, что включение в диету крыс  $\alpha$ -лактальбумина значительно повышало уровень триптофана и синтеза серотонина в мозге и коррелировало с уровнем моторной активности [34].

Поскольку триптофан — одна из ключевых аминокислот в составе  $\alpha$ -лактальбумина, последний может быть охарактеризован как важный антистрессовый фактор в защите сна младенцев. Триптофан необходим для синхронизации у них цикла бодрствования/сна [35, 36].

В нескольких исследованиях, проведенных у младенцев, сообщалось, что введение триптофана:

- 1) уменьшает латентность сна (время, необходимое для засыпания);
- 2) удлиняет как быстрый, так и медленный сон (когда происходит большинство сновидений);
- 3) улучшает эффективность сна (общая продолжительность сна) [37, 38].

Оптимизация сна детей, как известно, является неотъемлемым компонентом обеспечения их полноценного психосоматического развития. Дисгармоничный сон младенцев достоверно связан с формированием поведенческих нарушений и расстройств внимания в более старшем возрасте [39]. Установлено отрицательное влияние недостаточности сна и его фрагментации на ось «микробиота – иммунитет», поскольку эти нарушения сна способствуют повышению уровня интерлейкина IL-6, ассоциированного с неблагоприятными сдвигами в кишечной микробиоте, а также с изменениями когнитивных функций и снижением эмоционального фона [40]. Как известно, грудное молоко, помимо адекватного уровня триптофана, содержит еще и «гормон сна» — мелатонин, выделяющийся в соответствии с циркадными ритмами, что способствует адекватному формированию сна ребенка [41]. Возможно, в будущем при создании смесей будет учтена и эта особенность грудного молока.

Другим возможным терапевтическим применением  $\alpha$ -лактальбумина является лечение эпилепсии. Было показано, что этот белок эффективен в некоторых животных моделях эпилепсии и эпилептогенеза [42, 43] и у пациентов с эпилепсией [44].

### НЕКОТОРЫЕ НЕБЕЛКОВЫЕ ПРОТЕКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

*Капля камень долбит не силой,  
а частым падением.*

Публий Овидий Назон

При создании инновационных продуктов детского питания большинство производителей пытаются моделировать не только состав белковой фракции грудного молока, но также и другие его компоненты, в том числе

жировые. Установлено, что липиды грудного молока — это основной источник энергии для грудного ребенка (обеспечивают 45–55% общего калоража) [45]. Жиры служат поставщиками жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ ПНЖК), омега-3 и омега-6, которые играют важную роль в развитии мозга, нервной системы и зрения. Таким образом, эти вещества можно считать нейропротекторами [46, 47], причем соотношение омега-3 и омега-6 в грудном молоке является оптимальным 10 : 1 – 7 : 1 (против 0,9 : 1 в коровьем молоке) [48]. Синтез арахидоновой (АК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот из линолевой кислоты и альфа-линоленовой кислоты соответственно ограничен у внутриутробного ребенка и новорожденного из-за сниженной активности ферментов [49]. Поэтому необходимые количества АК и ДГК должны поступать от матери во время беременности или с грудным молоком после рождения. Содержание жира и доля всех полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в грудном молоке значительно увеличивается между 6-й нед и 6-м мес лактации [50]. В течение последнего триместра беременности происходит каскадный рост ткани мозга, причем дифференцировка клеток и формирование синаптических связей требуют достаточных уровней ДГК и АК — 80% ДГК поступает в головной мозг внутриутробного ребенка с 26-й нед беременности [51]. Таким образом, снижение уровня ДГК и АК имеет место у недоношенных детей, что является неблагоприятным фактором их развития. После рождения для недоношенных особенно важно достаточное поступление ДЦ ПНЖК. Исследования показали, что добавление ДГК и АК в смеси для недоношенных детей улучшило их остроту зрения, зрительное внимание и когнитивное развитие по сравнению с младенцами, не получавшими добавок [51, 52]. Именно благодаря ДЦ ПНЖК обеспечивается дозозависимый эффект грудного молока на развитие белого вещества головного мозга: у детей, получавших исключительно грудное вскармливание, по данным магнитно-резонансной томографии объем белого вещества был на 20% больше в области лобных долей (ассоциативные зоны головного мозга) [53]. Положительные связи между зрелостью микроstructures белого вещества и продолжительностью грудного вскармливания выявлены в структурах головного мозга, которые анатомически связаны с когнитивными и поведенческими показателями [53].

Еще один протективный ингредиент грудного молока, который уже более 20 лет используется при производстве смесей, — это олигосахариды. В грудном молоке обнаружено более 150 различных олигосахаридов, их содержание составляет 12–14 г/л, таким образом, они занимают третье место после лактозы и жира по количеству среди других нутриентов молока [54]. Физиологические эффекты олигосахаридов грудного молока не исчерпываются их хорошо известным бифидогенным действием [55]. Другим их важнейшим свойством является способность вступать в конкурентные взаимоотношения с патогенными микроорганизмами за связывание с кишечными рецепторами и тем самым обеспечивать защиту от инфекций [56]. Таким образом, олигосахариды — это пребиотики [56, 57], антиадгезивные противомикробные субстанции, модулирующие экспрессию защитных генов, продуцирование цитокинов, и источник пластических веществ для развития мозга [54, 56, 58]. Многоцентровые исследования детских сме-

сей, содержащих галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды, показали, что эти вещества поддерживают функционирование толерогенных клеточных популяций и регуляторных Т-клеток [59].

К протективным факторам грудного молока, включаемым в состав некоторых современных смесей, можно отнести также нуклеотиды — это небелковые азотсодержащие субстанции, составляющие 25% общего азота грудного молока. В грудном молоке выделено 13 нуклеотидов, которые стимулируют созревание кишечного эпителия и способствуют созреванию нормальной микробиоты, а также являются коферментами витаминов группы В [60, 61]. Азот нуклеотидов может способствовать наиболее эффективному усвоению белка у младенцев, вскармливаемых грудным молоком, по сравнению с детьми, получающими искусственные смеси [62, 63]. Установлено, что дотация нуклеотидов способствует более быстрому созреванию нервной ткани, функций мозга и зрительного анализатора [64].

### СОЗДАНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОДУКТОВ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ: ПОСТЕПЕННОЕ «ПРИБЛИЖЕНИЕ К ИДЕАЛУ»

*Ни одно изобретение не может сразу стать совершенным.*

Марк Туллий Цицерон

В последние годы активно обсуждаются возможности моделирования биологически активных субстанций грудного молока на основе введения в детские продукты (смеси) аналогов этих субстанций, полученных из коровьего молока [65]. При добавлении биоактивных белков в детскую смесь важно учитывать необходимость снижения общего содержания белка в смеси (чтобы избежать гиперазотемии у младенцев на искусственном вскармливании и обеспечить оптимальное нутритивное программирование); однако при таком снижении необходимо сохранить целевые уровни концентрации незаменимых аминокислот [65]. Эту задачу позволяет решить введение в молочные смеси  $\alpha$ -лактальбумина. Так, установлено, что по сравнению с небогащенными смесями молочные смеси, обогащенные  $\alpha$ -лактальбумином, поддерживают физиологический рост и адекватную концентрацию аминокислот плазмы при более низком содержании белка. В исследовании, в котором 134 ребенка в возрасте 14 дней и младше вскармливали либо контрольной смесью, либо смесью с пониженным содержанием белка, обогащенной  $\alpha$ -лактальбумином, в течение 12 нед, дети, получавшие обогащенную  $\alpha$ -лактальбумином формулу, имели показатели физического развития, сходные с параметрами младенцев, находящихся на грудном вскармливании. При этом уровни сывороточного альбумина (клинический биомаркер белкового статуса) были сопоставимы в обеих группах, несмотря на более низкое содержание белка в экспериментальной смеси [66].

Другая важная задача производителей молочных смесей — динамическое изменение количества и качества нутриентов, имитирующее возрастную динамику состава грудного молока. Как известно, на протяжении периода лактации количество белка, в т.ч.  $\alpha$ -лактальбумина, в грудном молоке уменьшается, и это имеет глубокий онтогенетический смысл. Наиболее высокие уровни лактоферрина,  $\alpha$ -лактальбумина, иммуноглобулинов и других

защитных белков отмечаются в грудном молоке в раннем неонатальном периоде [67]. Снижение уровня защитных белков молока на протяжении первого года жизни ребенка находится в реципрокных отношениях с созреванием собственного иммунитета младенца.

Таким образом, адаптированные молочные смеси с содержанием  $\alpha$ -лактальбумина являются продуктами приоритетного выбора. К ним относится современная адаптированная молочная смесь Fabimilk (производитель — компания Biofoodnutrition, Великобритания), количественная и качественная сбалансированность белкового компонента которой позволяет исключить некоторые негативные стороны искусственного вскармливания. Нейропротекторный эффект молочной смеси обеспечивается также комплексом длинноцепочечных жирных кислот (арахидоновой и докозагексаеновой), нуклеотидов и пребиотиков (фрукто- и галактоолигосахаридов). Включенные в состав молочной смеси биологические компоненты обладают разнонаправленным протективным эффектом, обеспечивая созревание и защиту пищеварительного тракта младенца.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грудное молоко остается «золотым стандартом» вскармливания младенцев. При вынужденном введении искусственных смесей в питание ребенка целесообразно выбирать современные продукты, включающие в состав ингредиенты, модулирующие нутритивные и защитные факторы грудного молока. Смеси с оптимальным содержанием  $\alpha$ -лактальбумина предпочтительны для младенцев, нуждающихся в смешанном и/или искусственном вскармливании.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Biofoodnutrition.

### FINANCING SOURCE

The article was funded by Biofoodnutrition.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**И.А. Беляева** — чтение лекций для компании АО «ПРОГРЕСС», «МЕДЕЛА», «АКРИХИН», «НЕСТЛЕ», HiPP Russ LLC.

**Т.В. Турти** — чтение лекций для компании АО «ПРОГРЕСС», «АКРИХИН».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

**Irina A. Belyaeva** — lecturing for pharmaceutical companies “Progress”, “Medela”, “Akrikhin”, Nestle, HiPP Russ LLC.

**Tatiana V. Turti** — lecturing for pharmaceutical companies “Progress”, “Akrikhin”.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

**И.А. Беляева**

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

**Е.П. Бомбардинова**

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

**Т.В. Турти**

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8(5):279. doi: 10.3390/nu8050279
2. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):155. doi: 10.4081/pmc.2017.155
3. Esch BCAM, Porbahaie M, Abbring S, et al. The Impact of Milk and Its Components on Epigenetic Programming of Immune Function in Early Life and Beyond: Implications for Allergy and Asthma. *Front Immunol*. 2020;11:2141. doi: 10.3389/fimmu.2020.02141
4. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Breastfeeding in the 21st Century: Epidemiology, Mechanisms and Lifelong Effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
5. Theurich MA, Davanzo R, Busck-Rasmussen M, et al. Breast-feeding Rates and Programs in Europe: A Survey of 11 National Breastfeeding Committees and Representatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):400–407. doi: 10.1097/MPG.0000000000002234
6. Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci*. 2021; 2021:8850080. doi: 10.1155/2021/8850080
7. Verduci E, D'Elios S, Cerrato L, et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients*. 2019;11(8):1739. doi: 10.3390/nu11081739
8. Layman DK, Lönnerdal B, Fernstrom JD. Applications for  $\alpha$ -lactalbumin in human nutrition. *Nutr Rev*. 2018;76(6):444–460. doi: 10.1093/nutrit/nuy004
9. Guo M. Human Milk Biochemistry and Infant Formula. In: *Manufacturing Technology*. Cambridge, UK: Elsevier; 2014.
10. Donovan SM. Human Milk Proteins: Composition and Physiological Significance. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019; 90:93–101. doi: 10.1159/000490298
11. Heine WE, Klein PD, Reeds PJ. The importance of alpha-lactalbumin in infant nutrition. *J Nutr*. 1991;121(3):277–283. doi: 10.1093/jn/121.3.277
12. Alamiri F, Riesbeck K, Hakansson AP. HAMLET, a protein complex from human milk, has bactericidal activity and enhances the activity of antibiotics against pathogenic streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):e01193-19. doi: 10.1128/AAC.01193-19
13. Brück WM, Redgrave M, Tuohy KM, et al. Effects of Bovine  $\alpha$ -Lactalbumin and Casein Glycomacropeptide — enriched Infant Formulae on Faecal Microbiota in Healthy Term Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(5):673–679. doi: 10.1097/01.mpg.0000232019.79025.8f
14. Fontana A, Spolaore B, Polverino de Laureto P. The biological activities of protein/oleic acid complexes reside in the fatty acid. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834(6):1125–1143. doi: 10.1016/j.bbapap.2013.02.041
15. Ushida Y, Shimokawa Y, Matsumoto H, et al. Effects of bovine alpha-lactalbumin on gastric defense mechanisms in naive rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003;67(3):577–583. doi: 10.1271/bbb.67.577
16. Kelleher SL, Chatterton D, Nielsen K, et al. Glycomacropeptide and alpha-lactalbumin supplementation of infant formula affects growth and nutritional status in infant rhesus monkeys. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1261–1268. doi: 10.1093/ajcn/77.5.1261
17. Kyvsgaard JN, Ellervik C, Lindkvist EB, et al. Perinatal Whole Blood Zinc Status and Cytokines, Adipokines, and Other Immune Response Proteins. *Nutrients*. 2019;11(9):1980. doi: 10.3390/nu11091980
18. Abdollahi M, Ajami M, Abdollahi Z, et al. Zinc supplementation is an effective and feasible strategy to prevent growth retardation in 6 to 24 month children: A pragmatic double blind, randomized trial. *Heliyon*. 2019;5(11):e02581. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02581
19. Szymlek-Gay EA, Lonnerdal B, Abrams SA, et al.  $\alpha$ -Lactalbumin and casein glycomacropeptide do not affect iron absorption from formula in healthy term infants. *J Nutr*. 2012;142(7):1226–1231. doi: 10.3945/jn.111.153890
20. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl6):1681S–1687S. doi: 10.3945/ajcn.117.156042
21. Raffaelli G, Manzoni F, Cortesi V, et al. Iron Homeostasis Disruption and Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Nutrients*. 2020;12(6):1554. doi: 10.3390/nu12061554
22. Аллергия к белкам коровьего молока у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2018. — 52 с. [Allergiya k belkam korov'ego moloka u detei: Clinical guidelines. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2018. 52 p. (In Russ).]
23. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Чемакина Д.С. и др. Современные методы диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 233–238. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Chemakina DS, et al. Current Methods of Dietotherapy of Cow's Milk Protein Allergy in Infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):233–238. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v18i3.2283
24. Järvinen KM, Martin H, Oyoshi MK. Immunomodulatory Effects of Breast Milk on Food Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):133–143. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.022
25. Ho JCS, Nadeem A, Svanborg C. HAMLET — a protein-lipid complex with broad tumoricidal activity. *Biochem Biophys Res Comm*. 2017;482(3):454–458. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.092
26. Nakamura T, Aizawa T, Kariya R, et al. Molecular mechanisms of the cytotoxicity of human  $\alpha$ -lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) and other protein-oleic acid complexes. *J Biol Chem*. 2013;288(20):14408–14416. doi: 10.1074/jbc.M112.437889
27. Sullivan LM, Kehoe JJ, Barry L, et al. Gastric digestion of  $\alpha$ -lactalbumin in adult human subjects using capsule endoscopy and nasogastric tube sampling. *Br J Nutr*. 2014;112(4):638–646. doi: 10.1017/S0007114514001196
28. Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, et al. Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastoma cells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival. *Cancer Res*. 2004;64(6): 2105–2112. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2661
29. Puthia M, Storm P, Nadeem A, et al. Prevention and treatment of colon cancer by peroral administration of HAMLET (human  $\alpha$ -lactalbumin made lethal to tumour cells). *Gut*. 2013;63(1): 131–142. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303715
30. Gustafsson L, Leijonhufvud I, Aronsson A, et al. Treatment of skin papillomas with topical alpha-lactalbumin-oleic acid. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2663–2672. doi: 10.1056/NEJMoa032454
31. Bosi A, Banfi D, Bistoletti M, et al. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. *Int J Tryptophan Res*. 2020;13:1178646920928984. doi: 10.1177/1178646920928984
32. Waclawiková B, El Aidy S. Role of microbiota and tryptophan metabolites in the remote effect of intestinal inflammation on brain and depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(3):E63. doi: 10.3390/ph11030063
33. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
34. Gao K, Mu Ch-L, Farzi A, et al. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2020;11(3): 709–723. doi: 10.1093/advances/nmz127
35. Cubero J, Valero V, Sánchez J, et al. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(6):657–661.
36. Arslanoglu S, Bertino E, Nicocia M, Moro GE. WAPM Working Group on Nutrition: potential chronobiotic role of human milk in sleep regulation. *J Perinat Med*. 2012;40(1):1–8. doi: 10.1515/jpm.2011.134
37. Kałuzna-Czaplińska J, Gałtarek P, Chirumbolo S, et al. How important is tryptophan in human health? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):72–88. doi: 10.1080/10408398.2017.1357534

38. Binks H, Vincent GE, Gupta Ch, et al. Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(4):936. doi: 10.3390/nu12040936
39. Jiang F. Sleep and Early Brain Development. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(Suppl 1):44–54. doi: 10.1159/000508055
40. Smith RP, Easson C, Lyle SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in human. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222394. doi: 10.1371/journal.pone.0222394
41. Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, et al. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2328. doi: 10.3390/nu12082328
42. De Caro C, Leo A, Nesci V, et al. A. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-019-50542-0
43. Russo E, Scicchitano F, Citraro R, et al. Protective activity of  $\alpha$ -lactalbumin (ALAC), a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of epileptogenesis. *Neuroscience*. 2012;226:282–288. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.021
44. Errichiello L, Pezzella M, Santulli L, et al. A proof-of-concept trial of the whey protein alfa-lactalbumin in chronic cortical myoclonus. *Mov Disord*. 2011;26(14):2573–2575. doi: 10.1002/mds.23908
45. Ingvorsen Lindahl IE, Artegoitia VM, Downey E, et al. Quantification of Human Milk Phospholipids: the Effect of Gestational and Lactational Age on Phospholipid Composition. *Nutrients*. 2019;11(2):222. doi: 10.3390/nu11020222
46. de la Garza Puentes A, Alemany AM, Chisaguano AM, et al. The Effect of Maternal Obesity on Breast Milk Fatty Acids and Its Association with Infant Growth and Cognition — The PREOBE Follow-Up. *Nutrients*. 2019;11(9):2154. doi: 10.3390/nu11092154
47. Kim H, Kim H, Lee E, et al. Association between maternal intake of n-6 to n-3 fatty acid ratio during pregnancy and infant neurodevelopment at 6 months of age: results of the MOCEH cohort study. *Nutr J*. 2017;16(1):23. doi: 10.1186/s12937-017-0242-9
48. Huërou-Luron IL, Lemaire M, Blat S. Health benefits of dairy lipids and MFGM in infant formula. *OCL*. 2018;25(3):D306. doi: 10.1051/ocl/2018019
49. Baack ML, Puumala SE, Messier S, et al. What is the relationship between gestational age and docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) levels? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2015;100:5–11. doi: 10.1016/j.plefa.2015.05.003
50. Joardar A, Sen AK, Das S. Docosahexaenoic acid facilitates cell maturation and beta-adrenergic transmission in astrocytes. *J Lipid Res*. 2006;47(3):571–581. doi: 10.1194/jlr.M500415-JLR200
51. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):734S–741S. doi: 10.3945/ajcn.113.072595
52. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):e177–e183. doi: 10.1542/peds.112.3.e177
53. Deoni SC, Dean DC 3rd, Pryatinsky I, et al. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. *Neuroimage*. 2013;82:77–86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.090
54. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147–1162. doi: 10.1093/glycob/cws074
55. Kunz C. Historical Aspects of Human Milk Oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012;3(3):430S–439S. doi: 10.3945/an.111.001776
56. Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, et al. Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. *J Funct Foods*. 2020;72:104074. doi: 10.1016/j.jff.2020.104074
57. Barile D, Rastall RA. Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(2):214–219. doi: 10.1016/j.copbio.2013.01.008
58. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Next-Generation Functions and Questions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020;94:115–123. doi: 10.1159/000505339
59. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD006474. doi: 10.1002/14651858.CD006474
60. Schlimme E, Martin D, Meisel H. Nucleosides and nucleotides: natural bioactive substances in milk and colostrums. *Brit J Nutr*. 2000;84(1):59–68. doi: 10.1017/s0007114500002269
61. Garwolińska D, Namieśnik J, Kot-Wasik A, et al. Chemistry of Human Breast Milk-A Comprehensive Review of the Composition and Role of Milk Metabolites in Child Development. *J Agric Food Chem*. 2018;66(45):11881–11896. doi: 10.1021/acs.jafc.8b04031
62. Woltil HA, van Beusekom CM, Siemensma AD, et al. Erythrocyte and plasma cholesterol ester long-chain polyunsaturated fatty acids of low-birth-weight babies fed preterm formula with and without ribonucleotides: comparison with human milk. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(5):943–949. doi: 10.1093/ajcn/62.5.943
63. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast-v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23(1):23–36. doi: 10.1017/S0954422410000065
64. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. *Brain Res Rev*. 2006;52(2):389–397. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.05.001
65. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):712S–717S. doi: 10.3945/ajcn.113.071993
66. Lien EL, Davis AM, Euler AR, et al. Growth and safety in term infants fed reduced-protein formula with added bovine alpha-lactalbumin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(2):170–176. doi: 10.1097/00005176-200402000-00013
67. Lönnerdal B, Erdmann P, Thakkar SK, et al. Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective. *J Nutr Biochem*. 2017;41:1–11. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.06.001