

Е.Ф. Лукушкина¹, О.К. Нетребенко², Е.Ю. Баскакова¹, С.П. Гуренко¹

¹ Нижегородская государственная медицинская академия, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль оптимизации потребления белка в укреплении здоровья детей

Contacts:

Lukushkina Yelena Fedorovna, PhD, MD, professor, Head of a Chair of Faculty and Polyclinic Pediatrics, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health, Russian Federation

Address: 603005, Nizhniy Novgorod, Minin and Pozharskiy square, 10/1, Tel.: (831) 467-12-09, e-mail: fpediatr@nizhgma.ru

Article received: 12.12.2012, Accepted for publication: 01.02.2013

Работа посвящена проблеме оптимизации потребления белка детьми раннего возраста, развитию долговременных эффектов при неадекватном питании, сравнительной оценке белка грудного и коровьего молока, а также современным модификациям белкового компонента смесей для искусственного вскармливания.

Ключевые слова: белок, программирование, вскармливание, молочные смеси.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 98–102)

Современный этап развития отечественной педиатрии характеризуется дальнейшим совершенствованием ее традиционной профилактической направленности. При этом питание ребенка раннего возраста обладает колоссальным профилактическим потенциалом, возможности которого недостаточно изучены и, соответственно, ограничено используются в практической педиатрии.

Среди всех поступающих с питанием нутриентов наибольшая роль отводится белку, определяющему особенности роста, развития и становления функций всех органов и систем.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ БЕЛКА

Слово «белок» происходит от греч. *proteus*, что означает первичный, занимающий первое место. Белки служат основным структурным компонентом всех клеток тела [1].

В организме белки выполняют важные и многообразные функции [2]:

- пластическую — являются основным строительным материалом для клеток и определяют особенности их функционирования;
- каталитическую — составляют основу ферментов, играющих важнейшую роль в обменных процессах;
- гормональную — многие гормоны (инсулин, соматотропный и др.) имеют белковую природу;
- защитную — белки лежат в основе иммунных реакций, обеспечивающих видовую специфичность, защиту организма от чужеродных антигенов;
- транспортную — обеспечивают транспорт кислорода кровью (гемоглобин), липидов, гормонов, витаминов, лекарственных веществ.

Метаболизм белков, особенно в растущем организме, весьма динамичен: постоянно происходит распад

E.F. Lukushkina¹, O.K. Netrebenko², E.Yu. Baskakova¹, S.P. Gurenko¹

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University Named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The role of protein intake optimization in strengthening of children's health

This study covers the problem of the optimization of protein intake by infants, the development of prolonged effects of inappropriate nutrition, comparative assessment of breast and cow milk protein, as well as the modern modifications of protein components of artificial milk formulas.

Key words: protein, programming, feeding, milk formulas.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 98–102)

белков до аминокислот и синтез из них новых протеинов. Аминокислоты также расщепляются и окисляются до углекислого газа с образованием мочевины и аммиака.

Поступающие с пищей аминокислоты подразделяют на незаменимые, условно незаменимые и заменимые.

Основными источниками белков животного происхождения служат молочные продукты (начиная с прикорма) и мясо, рыба, яйца (особенно после одного года жизни). Растительные белки поступают в организм со злаковыми культурами, овощами, фруктами [2].

Недостаточное потребление белка детьми выражается задержкой роста, физического и интеллектуального развития. Крайняя степень дефицита белка приводит к белково-энергетической недостаточности, широко распространенной в развивающихся странах.

Избыточное потребление белка может неблагоприятно отражаться на функции почек, печени, вести к увеличению массы тела и даже развитию ожирения в более старшем возрасте [1–3].

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ

Большим достижением детской нутрициологии последних десятилетий является открытие и изучение долговременных эффектов питания детей раннего возраста. Прежние представления описывали только непосредственные эффекты пищи: утоление голода, удовлетворение потребностей в энергии и нутриентах. Отдаленные последствия питания ребенка на ранних этапах онтогенеза описывает теория метаболического программирования (или программирования питанием), активно разрабатываемая в настоящее время [1, 3–5].

Термин «программирование» пришел в медицину из биологии. Под метаболическим программированием понимают длительные, иногда пожизненные, последствия действия факторов окружающей среды в критические периоды развития [6].

Термин ввел в обиход Г. Дорнер около 30 лет назад, предложив концепцию, в соответствии с которой гормоны, метаболиты и нейротрансмиттеры на ранних этапах развития программируют расстройства репродукции и метаболизма, а также различных функций у взрослых.

Дорнер также предположил, что генетические факторы и окружающая среда взаимодействуют на ранних этапах развития, предопределяя здоровье взрослых. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в исследованиях других авторов [6].

Наибольшую известность теория метаболического программирования получила после публикации работ английского ученого Баркера, который обратил внимание на высокую летальность от инфаркта миокарда в Хертворшире (Великобритания) и сопоставил этот показатель с массой тела при рождении. Анализ был проведен у 16 000 мужчин и женщин, родившихся с 1911 по 1930 гг. Оказалось, что снижение массы тела

при рождении меньше 2500 г почти в 2 раза увеличивает смертность от инфаркта миокарда [4].

В группе родившихся с низкой массой тела случаи сахарного диабета и снижения толерантности к глюкозе выявляли в 3 раза чаще по сравнению с пациентами, которые родились с массой тела 3400–3800 г. Ассоциация между массой тела при рождении, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом взрослых подтверждена многочисленными эпидемиологическими исследованиями [1, 7, 8].

Важным этапом развития теории метаболического программирования стали работы А. Сигал и А. Лукаса, сформулировавших гипотезу скачка роста, согласно которой наибольшую роль в программировании играет не столько малая масса тела при рождении, сколько дальнейший скачок роста, когда маловесные дети догоняют своих здоровых сверстников [5].

Существенный вклад в развитие теории метаболического программирования внесли работы Б. Колецко, который продемонстрировал взаимосвязь между питанием в младенчестве и последующим развитием избыточной массы тела и ожирения [1, 7, 8]. Было оценено потенциальное долговременное влияние грудного вскармливания в исследовании более чем 9000 детей, прошедших обязательное школьное обследование в Баварии (Германия).

При анализе раннего питания и образа жизни установили более высокую распространенность ожирения у детей, которые никогда не получали грудное молоко (4,5%) по сравнению с детьми, находившимися на грудном вскармливании (2,5%). При этом отмечена обратная зависимость между продолжительностью грудного вскармливания и частотой ожирения в более поздние периоды детства [1, 8]. Защитный эффект грудного вскармливания в отношении развития ожирения был подтвержден и другими исследователями [8].

Биологическим базисом программирования является особенность развития ребенка, характеризующаяся пластичностью на ранних этапах онтогенеза [1, 2].

В последние годы активно изучаются и остаются дискуссионными механизмы программирования [2, 3, 9]. Наиболее признанной считается точка зрения, в соответствии с которой в основе метаболического программирования лежат эпигенетические изменения [9].

Генетический код определяется последовательностью 4 нуклеотидов ДНК, передающихся через поколения без изменения на клеточном уровне. Однако поверх генетического находится эпигенетический код, на формирование которого действуют факторы окружающей среды, в т.ч. питание. Фундаментальным механизмом, ответственным за эпигенетический контроль экспрессии генов, является метилирование ДНК (добавление метильной группы к углеродному атому цитозина). В свою очередь, процесс метилирования ДНК зависит от наличия достаточного

количества отдельных нутриентов в плазме крови и тканях организма [3].

Рассматривают и другие возможные механизмы программирования:

- перманентные анатомические изменения структуры органов;
- клональная селекция;
- функционирование нервных клеток;
- нейрогормональная регуляция;
- стабильность микробиоты.

БЕЛОК И ОЖИРЕНИЕ

Большой интерес вызвала работа Ролланд-Качера и соавт. Они полагали, что уровень потребления белка в возрасте от 10 до 24 мес может влиять на последующее увеличение индекса массы тела. Было обследовано 112 французских детей, у которых измеряли рост, массу тела и толщину кожной складки в 2 точки: в 10 мес, а также в 2, 4, 6 и 8 лет. Обнаружили выраженную корреляцию между потреблением белка и двумя параметрами — индексом массы тела и толщиной кожной складки в подлопаточной области в возрасте 8 лет [10].

Такие же результаты были получены при обследовании 150 детей, которых наблюдали в течение 5 лет после рождения [11]. Дети, у которых индекс массы тела к 5 годам был выше 90-го перцентиля, уже в возрасте 1 года характеризовались повышенным потреблением белка по сравнению с теми, у которых избыточной массы тела не наблюдалось.

Таким образом, была доказана роль белка в питании детей раннего возраста для последующего образования избыточной массы тела и развития ожирения.

Механизмом реализации программирования ожирения при высоком потреблении белка принято считать повышение секреции инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF₁) в ответ на увеличение концентрации инсулиногенных аминокислот, что ведет к ускорению роста, пролиферации и дифференцировки адипоцитов [12, 13]. Подтверждением этой точки зрения может послужить обнаружение более высокого уровня инсулина и IGF₁ у детей, находящихся на искусственном вскармливании по сравнению с детьми, которых вскармливали грудью. Одновременно при искусственном вскармливании наблюдаются более высокие темпы роста [8].

БЕЛОК ГРУДНОГО И КОРОВЬЕГО МОЛОКА

«Золотым стандартом» вскармливания детей первого года жизни является грудное молоко. Однако исключительно грудное вскармливание детей до 6 мес, рекомендованное экспертами Всемирной организации здравоохранения, остается лишь желаемой, но пока недостижимой целью во многих странах мира.

Рост и развитие детей, находящихся на грудном вскармливании, служат эталоном, к которому должны быть максимально приближены рост и развитие детей-

«искусственников» [1, 2, 8]. При этом, начиная с XIX в., активно ведется изучение состава грудного молока, которое также является своеобразным ориентиром при разработке современных молочных смесей для детского питания.

Одно из лидирующих мест в последние годы занимает процесс совершенствования белкового компонента адаптированных молочных продуктов.

Содержание белка в женском молоке колеблется от 0,9 до 1,3 г в 100 мл, при этом уровень истинного пищевого белка еще ниже (0,8–1,0 г/100 мл). Коровье молоко отличается высоким содержанием белка — 3,4 г/100 мл [1, 2]. Белковые фракции женского молока делятся на метаболизируемые (70–75%) и неметаболизируемые (25–30%). В отличие от молока других млекопитающих, в женском молоке преобладают сывороточные белки (60%) над казеином (40%), в то время как в коровьем молоке это соотношение составляет 20 и 80%, соответственно. α -Лактальбумин является доминирующей альбуминовой фракцией (10–20% общего содержания белка в зрелом молоке), в коровьем молоке доля α -лактальбумина достигает лишь 2–5% [2, 5]. Аминокислотный состав α -лактальбумина грудного молока соответствует потребностям грудного ребенка: относительно богат триптофаном (5%), лизином (11%) и цистеином (6%).

α -Лактальбумин способствует всасыванию кальция, цинка, железа. В процессе переваривания данной белковой фракции образуются пептиды, обладающие антибактериальными свойствами в отношении кишечной палочки, клостридий, бактероидов, грамположительной флоры. Пептиды также улучшают состав кишечной микрофлоры. Физиологическим эффектом пептидов является иммуностимулирующее действие, выражающееся в активации фагоцитирующей активности макрофагов и метаболизма полиморфноядерных нейтрофилов [14, 15].

В грудном молоке практически отсутствует β -лактоглобулин, преобладающий в коровьем молоке.

Качественные отличия казеиновой фракции грудного и коровьего молока также весьма существенны: α -S₁ казеин является доминирующей казеиновой фракцией коровьего молока, в то время как в грудном преобладает β -казеин.

Существенная роль принадлежит неметаболизируемым белковым фракциям, к которым относятся иммуноглобулины, лактоферрин и др.

Иммуноглобулины грудного молока представлены прежде всего IgA, однако в коровьем молоке преобладающей фракцией иммуноглобулинов являются IgG.

Лактоферрин грудного молока связывает железо в кишечнике, обеспечивает его транспорт в энтероцит, усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток кишечника, обладает антимикробными, противовирусными и пребиотическими свойствами. Биологическая

активность лактоферрина может быть усилена остеопонтином [15, 16].

Остеопонтин — мультифункциональный протеин, секретируемый макрофагами. Концентрация остеопонтина в грудном молоке сопоставима с концентрацией лактоферрина (5–10% общего белка). Остеопонтин модулирует иммунные функции, регулирует отношение Т хелперов (T_{H1}/T_{H2}), влияет на рост и минерализацию костей [15, 16].

В последние годы активно изучают белок мембран жировых глобул грудного молока, у которого описаны антимикробные свойства [16].

СОВРЕМЕННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВОГО КОМПОНЕНТА СМЕСЕЙ ДЛЯ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Стимулом при создании молочных продуктов для искусственного вскармливания было начавшееся в середине XIX в. изучение химического состава грудного и коровьего молока.

Современная эра производства молочных смесей для детского питания началась в 1915 г., когда Герстенбергер и соавт. разработали искусственное молоко, попытавшись приблизить его по составу к грудному [16]. В 1961 г. появилась первая молочная смесь с преобладанием сывороточных белков.

Основными принципами при создании новых молочных адаптированных смесей длительное время считались их эффективность и безопасность, а также их максимальное приближение по составу к грудному молоку, которое служило «золотым стандартом».

Вместе с тем, несмотря на существенные достижения в разработке и промышленном производстве современных молочных продуктов для детского питания, все еще присутствует значительная разница между детьми, находящимися на грудном и искусственном вскармливании [1, 8]. Отличается их физическое развитие: при естественном вскармливании отмечают меньше эпизодов инфекционных болезней (особенно кишечных инфекций и острого среднего отита). Грудное вскармливание защищает от развития ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии в последующие годы, положительно влияет на когнитивные функции.

В связи с этим «золотой стандарт» в настоящее время изменился: принято ориентироваться на различные характеристики роста и развития ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Прежде всего, учитывают физиологические параметры (показатели роста и композиция тела), биохимические (плазма и другие тканевые маркеры), функциональные (иммунный ответ, нервно-психическое развитие) [16].

Состав современных адаптированных смесей постоянно совершенствуется и усложняется, при этом на всех этапах ведущую роль отводят модификации белкового компонента [1–3].

Длительное время не удавалось искусственно получить белок, приближенный как в количественном отношении, так и по аминокислотному составу к белку грудного молока. Попытки снизить содержание белка в смесях до такового в грудном молоке приводили к дефициту некоторых незаменимых аминокислот. Основной лимитирующей аминокислотой является триптофан, концентрация которого в грудном молоке существенно выше, чем в коровьем. Для поддержания необходимого поступления с пищей триптофана приходилось увеличивать в смесях и содержание белка [2, 3, 16].

Вместе с тем при анализе аминокислотного состава белков коровьего молока было обнаружено, что один из белков (казеингликомакропептид), составляющий значительную часть сывороточных белков, является дефицитным по триптофану и избыточным по треонину. В результате была разработана новая технология, позволившая одновременно снизить содержание белка в молочной смеси и увеличить концентрацию триптофана. Это было достигнуто путем удаления казеингликомакропептида и соответствующего увеличения массовой доли α -лактальбумина, содержащего большое количество триптофана. Данный технологический прием используют при производстве смесей группы «НАН» (Нестле) [2, 3].

Б. Колецко (2009) показал, что уменьшение содержания белка в смеси и улучшение его качества позволяет не только оптимизировать физическое развитие детей, вскармливаемых таким продуктом, но и приблизить его к уровню детей, находящихся на грудном вскармливании [7, 8].

Дальнейшее совершенствование белкового компонента молочных смесей связывают с разработкой рекомбинантных белков грудного молока и добавления их в адаптированные смеси, уменьшая таким образом разницу между грудным и искусственным вскармливанием. Примером могут послужить лактоферрин и лизоцим, добавление которых уменьшает продолжительность диарейного синдрома. Еще один пример — обогащение смеси для недоношенных рекомбинантной липазой, что приводит к прибавке массы тела [16].

Ингредиенты с высокой биологической активностью, разрабатываемые на основе новых технологий, открывают большие возможности для оптимизации искусственного вскармливания детей, улучшения состояния их здоровья и профилактики заболеваний, в том числе во взрослом периоде жизни.

REFERENCES

1. Pediatric Nutrition Practice. In: B. Koletzko (ed.). *Karger — Basel*. 2008. 319 p.
2. Practical guideline on children's diseases. Vol.14. Edited by Kokolina V.F., Rummyantseva A.T. Moscow. 2010, 568 pp.
3. Ntребenko O.K. Modern conception of needs in protein in infants. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 2006; 3: pp. 40–45.
4. Barker D.J., Osmond C., Golding J., Kuh D., Wadsworth M.E. Growth *in utero*, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1989; 298: 564–567.
5. Singal A., Lucas A. Early origin of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis. *Lancet*. 2004; 363: 1642–1645.
6. Dorner G. Prenatal hormone levels and brain organization. In: W.E. Sampt, L.D. Grant (eds.). *Anatomical neuroendocrinology*. *Karger — Basel*. 1975. P. 245–252.
7. Koletzko B., von Kries R., Monasterolo R.C., Subias J.E., Scaglioni M., Giovannini J., Beyer H., Demmelmair B., Anton D., Gruszfeld A., Dobrzanska A., Sengier J.-P., Langhendries M.-F., Rolland-Cachera M.F., Grote V. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; (Suppl.): 15029–15089.
8. Koletzko B., von Kries R., Monasterolo R.C., Closa R., Escribano J., Scaglioni S., Giovannini M., Beyer J., Demmelmair H., Gruszfeld D., Dobrzanska A., Sengier A., Langhendries J.P., Rolland-Cachera M.F., Grote V. Lower protein in infant formulae is associated with lower weight up to age 2 year: a randomized clinical trial. *Am. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1–10.
9. Zeisel S.H. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (Suppl.): 14885–14939.
10. Rolland-Cachera M.F., Deheeger M., Akrouit M., Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow-up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years. *Int J. Obes Relat. Metabol. Disord.* 1995; 19: 573–578.
11. Scaglioni S., Agostoni C., De Notaris R., Radaelli G., Radice N., Valenti M., Giovannini M., Riva E. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int. J. Obes.* 1995; 19: 573–578.
12. Ketelalegers J.M., Maiter D., Maes M. et al. Nutritional regulation of insulin-like growth factor-1. *Metabolism*. 1995; 44 (Suppl.): 50–57.
13. Soriki A. From preadipocyte to adipocyte: differentiation-directed signals of insulin from the cell surface. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1999; 36 (1): 21–34.
14. Heine W.E., Klein P.D., Reeds P.J. The importance of α -lactoalbumin in infant nutrition. *J. Nutr.* 1991; 121: 277–283.
15. Lonnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanisms of action. *J. Pediatr.* 2010; 1: 926–930.
16. Hernell O. Human milk vs. cow's milk and the evolution of infant formulas. In: R.A. Clemens, O. Hernell, K.F. Mickaelsen (eds.). *Milk and milk products in human nutrition*. Nestle Nutr. Inst. Workshop ser. *Pediatr. Program Vevey, Nestle. Karger — Basel*. 2011; 67: 17–25.