

DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1375

О.К. Нетребенко, М.И. Дубровская

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

Белок в период введения прикорма: сколько нужно для здоровья?

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-67, e-mail: Olga.Netrebenko@ru.nestle.com

Статья поступила: 27.04.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Проблема адекватного потребления белка детьми грудного возраста вызывает многочисленные дискуссии. Это связано, во-первых, с развитием нового научного направления «Младенческие истоки здоровья и болезней человека», которое прямо указывает, что избыточное потребление белка в младенчестве имеет долговременные последствия и играет важную роль в развитии ожирения и хронических неинфекционных заболеваний у взрослых, а, во-вторых, с появлением новых технологий, позволяющих усовершенствовать белковый компонент смесей и приблизить его качество и количество к таковому белку грудного молока. Высокий уровень потребления белка связан с искусственным вскармливанием, т.к. количество белка в стартовых и последующих смесях выше по сравнению с грудным молоком. Высокое содержание белка в рационе стимулирует продукцию инсулиногенных аминокислот, инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Сочетание высокого уровня IGF-1 и аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, валин, изолейцин, треонин) активирует комплекс сигнальных молекул (mTOR), ответственных за интеграцию метаболического и иммунного ответа. Повторяющаяся активация mTOR при регулярном потреблении повышенного уровня молочного белка в младенчестве связана с нарушением здоровья во взрослом возрасте. Такие заболевания, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, артериальная гипертензия, рак (в особенности рак простаты), связаны с избыточной активацией сигнального комплекса mTOR. Активное потребление молока в современном мире является главным стимулом активации mTOR с увеличением риска развития болезней цивилизации и важным механизмом их развития. Развитие индустрии детского питания позволяет снизить уровень белка в стартовых и последующих смесях до 12 г/л и, соответственно, снизить риск развития неинфекционных заболеваний в старшем возрасте.

Ключевые слова: дети грудного возраста, вскармливание, искусственные смеси, белок, mTOR, ожирение, хронические неинфекционные заболевания.

(Для цитирования: Нетребенко О.К., Дубровская М.И. Белок в период введения прикорма: сколько нужно для здоровья? Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 387–391. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1375)

ВВЕДЕНИЕ

Проблема адекватного потребления белка детьми грудного возраста вызывает многочисленные дискуссии. Они связаны, во-первых, с развитием нового научного направления «Младенческие истоки здоровья

и болезней человека», которое прямо указывает, что избыточное потребление белка в младенчестве имеет долговременные последствия и играет важную роль в развитии ожирения и хронических неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте [1, 2], а, во-вторых,

О.К. Netrebenko, M.I. Dubrovskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Proteins in Complementary Food: What Is the Healthiest Level?

Adequate protein consumption in infants is a heavily debated issue. First, it is related to the formation of a new scientific field — “Infant prerequisites of man’s wellness and illness,” which directly indicates that excessive intake of proteins during infancy has long-term consequences and greatly contributes to obesity and chronic infectious diseases in adults; second, it is related to new technologies, which improve the protein component of infant formulas and bring them at par with breast milk in terms of quality and quantity. High protein consumption is related to bottle feeding, because starter and further infant formulas are richer in protein than breast milk. Protein-rich menus trigger production of insulinogenic amino acids, insulin and the insulin-like growth factor (IGF-1). High IFT- combined with branched-chain amino acids (leucine, valine, isoleucine, threonine) activates a set of signalling molecules (mTOR), which are responsible for integrating metabolic and immune response. Repeated activation of mTOR coupled with regular intake of high-protein infant formulas causes health issues in adulthood. Diseases like diabetes type 2, obesity, arterial hypertension, cancer (particularly prostatic cancer), are related to overactivation of the mTOR signalling molecule complex. Intensive consumption of milk in today’s world is the key mTOR activator contributing to an increased risk of lifestyle diseases and triggering the mechanism of their development. The progressing infant formula industry allows to cut protein levels in starter and further infant formulas down to 12 g/l and, respectively, lower the risk of non-infectious diseases in adulthood.

Key words: infants, feeding, formulas, protein, mTOR, obesity, chronic non-infectious diseases.

(For citation: Netrebenko O. K., Dubrovskaya M. I. Proteins in Complementary Food: What Is the Healthiest Level? Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (3): 387–391. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1375)

с появлением новых технологий, позволяющих усовершенствовать белковый компонент смесей и приблизить его качество и количество к таковому белков грудного молока.

В ряде работ показано, что избыточное потребление белка в младенчестве увеличивает скорость роста, адипогенную активность и склонность к накоплению жира в организме. Еще в 1995 г. M. F. Rolland-Cachera и соавт. показали прямую корреляцию между содержанием белка в рационе детей первых 2 лет жизни и индексом массы тела (ИМТ) в возрасте 8 лет [3].

Потребление белка в младенчестве зависит от характера вскармливания, поскольку содержание белка в зрелом грудном молоке составляет 10–12 г/л, а в детской молочной смеси — 14–15 г/л. При грудном вскармливании ребенок в возрасте 3 мес получает в среднем 1,2 г/кг белка в сут, а при использовании стандартной смеси, содержащей 1,4 г белка на 100 мл, — 2,5 г/кг белка в сут. Таким образом, при искусственном вскармливании уровень потребления белка детьми вдвое выше, чем при естественном [4]. По данным P. Rapin и соавт., у детей 4–6 мес жизни, находящихся на искусственном вскармливании, уровень потребления белка достоверно выше, чем у детей на грудном вскармливании (20 г/сут против 13), а также выше по сравнению с рекомендуемыми нормами потребления [5]. Действительно, расчеты показывают, что при грудном вскармливании потребление белка в период введения прикорма (в 4–6 мес) в среднем составляет 1,3 г/кг массы тела, а при использовании смеси, содержащей 14 г белка/л, — 2,4 г/кг массы тела [4].

Уровень белка в рационе младенца определяет скорость роста и прибавку в массе тела. В последние годы появились данные о влиянии высокой скорости роста в младенчестве на состояние здоровья ребенка в старшем возрасте, а также на состояние здоровья взрослого. По данным M. Skilton и соавт., у детей с высокой скоростью роста в первые 2 года жизни отмечалось повышение ИМТ, более высокий уровень артериального давления и увеличение плотности сосудов в возрасте 8 лет [6]. Аналогичное исследование было проведено в Швеции. Установлено, что высокая прибавка массы тела на первом году жизни приводила к более высокому ИМТ в возрасте 17 лет, нарушению толерантности к глюкозе, формированию метаболического синдрома [7]. По некоторым данным, высокая скорость роста в первые 2 года жизни достоверно повышает содержание жира в организме взрослых людей в возрасте 45 лет [8].

Влияние раннего потребления высокого уровня белка на риск развития ожирения исследовали в большом популяционном исследовании в Европе, где дети, не получавшие грудного вскармливания, в первые 6 мес жизни употребляли смеси со сниженным до 12 г/л содержанием белка или стандартную молочную смесь, содержащую 15 г белка в 1 л смеси. Результаты исследования продемонстрировали более высокие показатели скорости роста, концентрации инсулиногенных аминокислот, инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) у детей, получавших стандартную молочную смесь [9]. По данным L. G. Andersen и соавт., высокая скорость роста в первые 9 мес жизни увеличивает риск развития ожирения в дальнейшем: в группе младенцев с самой высокой скоростью роста она на 50% выше по сравнению с детьми со средней и небольшой скоростью роста

[10]. По другим данным, высокая прибавка массы тела в возрасте от рождения до 9 мес положительно коррелировала с ИМТ и количеством жира в организме в возрасте 17 лет [11].

Важно отметить, что речь идет не только о раннем постнатальном периоде. Это также касается детей второго полугодия и второго года жизни. Адаптивная вариабельность метаболизма формируется в первые 2,7 года жизни, в течение которых окружающая среда (и, в частности, питание) определяет фенотип и особенности метаболизма на всю последующую жизнь [12]. Именно поэтому все исследования влияния раннего питания на последующее здоровье включают детей первых 2 лет, а не только первых месяцев, жизни. Основные результаты этих исследований показывают, что высокая скорость роста в первые 2 года жизни увеличивает количество жира в организме, а также способствует более раннему половому созреванию, повышает риск ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа во взрослом возрасте. По некоторым данным, увеличивается также риск развития рака [13, 14].

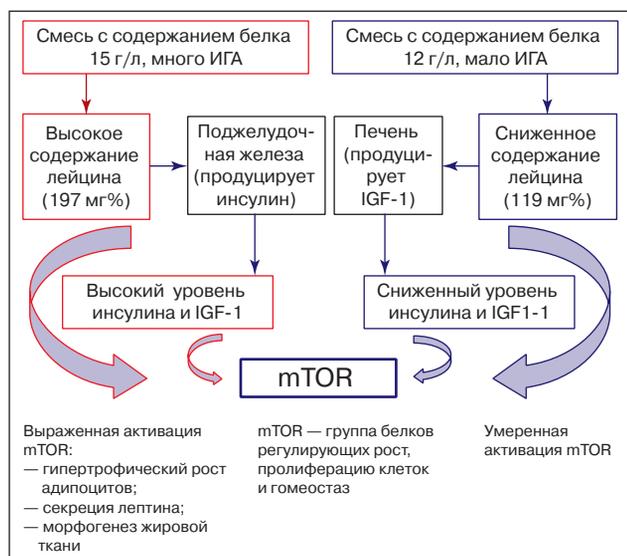
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЫСОКОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ БЕЛКА В МЛАДЕНЧЕСТВЕ

Система инсулиноподобных факторов роста включает инсулин, IGF-1 и -2, а также 6 белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBP 1–6). Биологические функции IGF реализуются через их рецепторы (IGFR). В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана определяющая роль IGF-1 в росте и развитии плода и ребенка в постнатальном периоде. Этот фактор играет центральную роль в процессах регуляции роста в младенчестве [15], что подтверждено многими исследованиями, в которых показана достоверная корреляция уровня IGF-1 с параметрами роста ребенка грудного и раннего возраста. По мнению некоторых исследователей, именно IGF-1 является своеобразным медиатором, реализующим влияние белка на рост ребенка [16]. Доказано, что голодание резко снижает концентрацию IGF-1 у взрослых; у детей с нарушенным питанием наблюдается быстрое увеличение концентрации IGF-1 в крови в период реабилитации. Снижение потребления белка у здоровых детей приводит к быстрому снижению концентрации IGF-1 [16].

Механизм влияния IGF-1 на развитие ожирения долгое время был неизвестен. В экспериментальном исследовании удалось установить, что IGF-1 участвует в процессах дифференцировки преадипоцитов в адипоциты. Преадипоциты имеют на поверхности клеток рецепторы с высокой чувствительностью к действию IGF-1. Повышение содержания IGF-1 в плазме крови вызывает активную дифференцировку и пролиферацию адипоцитов, причем в сравнении с другими клетками адипоциты реагируют наиболее активно с максимальным ответом на действие IGF-1 [17].

Следует отметить, что все живые организмы обладают способностью реагировать на изменение достаточности и доступности ключевых нутриентов, необходимых для выживания. Адаптация клеток и тканей к изменению поступления нутриентов определяется комплексом молекул, регулирующих процессы анаболизма и катаболизма. В центре этой системы располагается комплекс сигналь-

Рис. 1. Механизмы действия белка на развитие жировой ткани в младенчестве



Примечание. ИГА — инсулиногенные аминокислоты.

ных молекул mTOR (серин-треонин-протеинкиназа), регулирующих процессы метаболизма. В состоянии высокого поступления нутриентов происходит активация mTOR, что служит сигналом к процессам клеточного роста, активной пролиферации и дифференцировки. IGF-1 и -2 являются мощными активаторами mTOR и способствуют быстрому увеличению роста и массы тела ребенка. Однако ключевым активатором mTOR являются некоторые аминокислоты, в частности аминокислоты с разветвленной цепью (рис. 1). Взаимодействие аминокислот с mTOR осуществляется мембраносвязанными белками, обеспечивающими передачу сигнала. Они участвуют в одном из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют пролиферацию клеток [18].

Смеси на основе белков коровьего молока обеспечивают самое высокое содержание аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин), которые повышают секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и уровень IGF-1. Лейцин является медиатором скорости роста у млекопитающих. Сочетание высокого содержания лейцина в детской смеси, продукции инсулина и IGF-1 вызывает быструю активацию mTOR с ускорением роста и пролиферацией клеток [19].

Другая очень важная функция mTOR — сигнальная интеграция и регуляции иммунной системы. Как и при увеличении риска ожирения, иммунная функция mTOR связана с аминокислотами. Снижение содержания эссенциальных аминокислот сопровождается активацией генов, кодирующих продукцию транскрипционного

фактора FOXP3 T-регуляторными клетками, что позволяет снизить высокую активность иммунного ответа. Избыточная активация mTOR аминокислотами (лейцином) увеличивает продукцию эффекторных клеток и снижает продукцию T-регуляторных клеток, что увеличивает риск развития аллергических состояний. По-видимому, комплекс mTOR является ключевым регулятором и метаболической функции, и активности клеток иммунной системы [20].

Повторяющаяся активация mTOR при регулярном потреблении повышенного уровня молочного белка в младенчестве связана с нарушением здоровья во взрослом возрасте. Такие заболевания, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, артериальная гипертензия, рак (в особенности рак простаты), связаны с избыточной активацией сигнального комплекса mTOR. Потребление молока в большом количестве (соответственно, с большим количеством белка) повышает активность mTOR, что приводит к увеличению риска развития «болезней цивилизации» и является важным механизмом их развития [18, 21].

ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА: ГРУДНОЕ МОЛОКО И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ДЕТСКАЯ СМЕСЬ

Второе полугодие жизни связано с переводом ребенка (в случае искусственного вскармливания) на последующую смесь, содержащую более высокий уровень белка по сравнению со стартовой формулой, поэтому адипогенное действие молочной составляющей рациона младенца усиливается. Уровень белка в последующей смеси варьирует от 1,5 до 1,8 г/100 мл. Таким образом, количество потребляемого белка в возрасте 6 мес увеличивается практически вдвое с учетом того, что общее количество белка в грудном молоке постепенно снижается, составляя к шестимесячному возрасту 0,8 г/100 мл. Действительно, последующая смесь с повышенной концентрацией белка содержит 154 мг лейцина/100 мл, в то время как грудное молоко на 7-м мес лактации содержит 104 мг лейцина/100 мл. Таким образом, у ребенка второго полугодия жизни, получающего искусственное вскармливание, сохраняется высокая скорость роста, высокая активация mTOR [19].

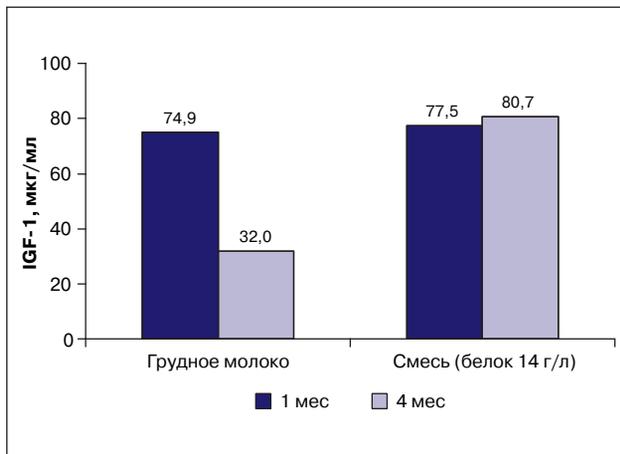
Введение продуктов прикорма, прежде всего каши, мясных продуктов, характеризуется еще большим увеличением потребления белка. Однако не каждый белок, получаемый с прикормом, обладает адипогенным действием и влияет на систему IGF-1. Так, например, в Дании проводили оригинальное исследование, посвященное влиянию белка продуктов на уровень IGF-1: 3 группы детей в возрасте 2,5 лет получали рацион с повышенным содержанием мясного, растительного или молочного белка [22]. Показано, что спустя 7 дней белок

Таблица. Влияние белков различного происхождения на содержание сывороточного IGF-1 у детей (по данным [22])

Вид белка, г/сут	sIGF-1, нг/мл*	p
Животный белок	1,4 ± 0,53	0,013
Растительный белок	0,12 ± 1,00	0,909
Молочный белок	0,049 ± 0,024	0,045
Белок мяса	0,15 ± 0,17	0,368

Примечание. * — изменение концентрации сывороточного IGF-1 к 7-му дню исследования в сравнении с исходными значениями.

Рис. 2. Содержание IGF-1 в плазме крови у детей, получавших грудное молоко или смеси (по данным [25])



мяса не вызывал повышения содержания IGF-1 (табл.), а, значит, не обладал выраженным адипогенным действием. У шестимесячных детей, получавших мясной прикорм или молочную кашу, отмечен более высокий темп роста тела без повышения содержания жировой массы [23].

Эти данные свидетельствуют о том, что молочный белок увеличивает продукцию IGF-1, причем, по расчетам, увеличение потребления молока с 200 до 600 мл/сут приводит к увеличению содержания сывороточного IGF-1 на 30%. Необходимо отметить, что у детей с высоким уровнем IGF-1 в младенчестве программируется более высокое его содержание в возрасте 5 лет [24].

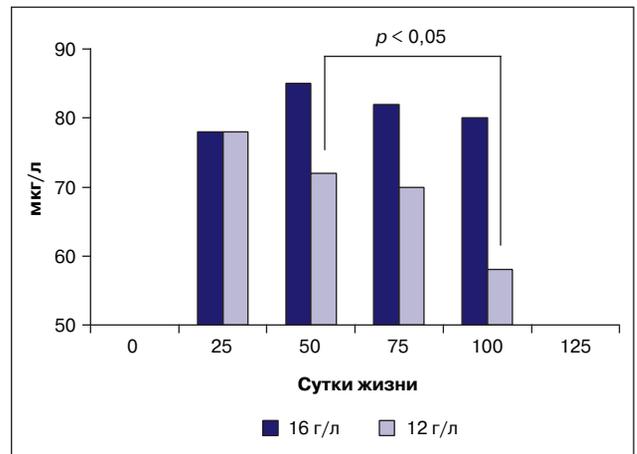
У детей, получавших смеси со стандартным уровнем белка (14 г/л) зафиксирован рост концентрации IGF-1 в первые месяцы жизни по сравнению с детьми, получавшими грудное молоко (рис. 2) [25].

Связь содержания IGF-1 с риском развития рака изучали в нескольких эпидемиологических исследованиях. По некоторым данным, повышение содержания IGF-1 приводит к увеличению риска развития рака молочной железы, простаты и колоректального рака [26]. Следует обратить внимание на существование отличий в метаболическом ответе мальчиков и девочек. По данным R. Closa-Monasterolo и соавт., потребление смесей с низким или высоким содержанием белка по-разному влияло на прибавку массы тела и зависело от пола ребенка. Так, у девочек, получавших высокобелковую смесь, был выше уровень IGF-1, ниже уровень IGFBP, более высокое соотношение С-пептид/креатинин. Концентрация лептина была также выше у девочек, и его уровень коррелировал с таковым IGF-1 [27]. Можно предположить, что формирование метаболического и гормонального ответа на высокобелковую смесь зависит от пола ребенка с более высоким ответом у девочек.

ПУТИ СНИЖЕНИЯ БЕЛКОВОЙ НАГРУЗКИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

В настоящее время снижения содержания белка можно добиться как в стартовой формуле, так и в последующей детской молочной смеси, однако снижение уровня белка до 12 г/л оказалось достаточно сложной задачей, поскольку простое снижение количества белка при существующих источниках белкового компонента не позво-

Рис. 3. Содержание IGF-1 у детей, получавших смеси с различным содержанием белка (по данным [31])



ляло получить адекватный уровень всех эссенциальных аминокислот.

Сделано несколько попыток снизить уровень белка в смесях. Например, в работе B. Lonnerdal и соавт. для вскармливания детей использовали смеси со сниженным содержанием белка (min 13 г/л) и различным соотношением сывороточных белков к казеинам. Несмотря на адекватные показатели роста и прибавки массы тела, у всех детей была снижена концентрация триптофана в плазме крови [28]. Триптофан, являясь предшественником серотонина, оказывает существенное влияние на поведенческие реакции ребенка. Его недостаток влечет за собой нарушение сна, настроения и других поведенческих реакций. Существуют доказательства того факта, что снижение содержания триптофана в плазме крови у взрослых нарушает биоритмы — циклы сна-бодрствования. Учитывая это явление, L. A. Steinberg и соавт. исследовали уровень триптофана у детей, получавших стандартную смесь, содержащую 15 г белка/л, и смесь со сниженным уровнем белка (13 г/л) с добавлением различного количества триптофана [29]. Известно, что причина снижения концентрации триптофана даже при повышенном содержании белка в рационе может быть связана с тем, что крупные нейтральные аминокислоты и триптофан переносятся с помощью одной и той же транспортной системы. Клинические исследования показывают, что повышение уровня белка может привести к снижению содержания триптофана в плазме крови [30]. L. A. Steinberg и соавт. показали, что при вскармливании стандартной смесью у детей имеет место снижение уровня триптофана, в отличие от группы детей, получавших смесь, обогащенную триптофаном. При этом соотношение триптофан/крупные нейтральные аминокислоты являлось прогностическим фактором различий в латентности сна (период от укладывания в постель до наступления сна) у детей, которая была достоверно большей у детей, получавших стандартную смесь, в сравнении с детьми, употреблявшими обогащенную триптофаном смесь или грудное молоко [29].

Решить вопрос белкового компонента смеси удалось в научно-исследовательском центре компании Nestle (Швейцария) за счет обогащения продукта α-лактальбумином, содержащим наибольший процент триптофана, и удалением из состава одного из белков — казеингли-

комакропептида. Полученный вариант белка содержал высокий уровень триптофана, а также все остальные эссенциальные аминокислоты. Многочисленные клинические исследования продукта NAN 1 OPTIPRO показали его безопасность и высокую клиническую эффективность. В частности, использование смеси с новым белком позволило снизить содержание IGF-1 у детей (рис. 3) [31]. Эти исследования дали возможность применить эту запатентованную технологию в создании последующей

смеси — NAN 2 OPTIPRO — и снизить содержание в ней белка с 15 до 12 г/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение содержания белка в детской молочной смеси позволяет снизить скорость роста ребенка второго полугодия жизни, уменьшить уровень IGF-1 в крови, предупредить развитие гормональных и метаболических нарушений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О.К. Нетребенко сотрудничает с компанией Nestle.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raiha N., Fazzolari Nesci A., Cajazzo C., Puccio G., Minoli I., Mom G.E., Monestier A., Haschke-Becher E., Carrie A.-L. Protein Quantity and Quality in Infant Formula: Closer to the Reference III NNW series. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. Karger AG, Basel*. 2002; 47: 111–121.
2. Hornell A., Lagstrom H., Lande B., Thorsdottir I. Protein intake from 0–18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic nutrition recommendations. *Food & Nutr. Res*. 2013; 57: 21083–22000.
3. 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 of age. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1995; 19 (8): 573–578.
4. Dewey K.G., Beaton G., Fjeld C., Lonnerdal B., Reeds P. et al. Protein requirements of infant and children. *Eur. J. Clin. Nutr*. 1996; 50 (Suppl. 1): 119–150.
5. Pani P., Carletti C., Knowles A., Parpinel M., Concina F., Montico M., Cattaneo A. Pattern of nutrient intake at six months in the northeast of Italy: a cohort study. *BMC Pediatrics*. 2014; 14: 127–135.
6. Skilton M.R., Marks G.B., Ayer J.G., Garden F.L., Garnett S.P., Harmer J.A., Leeder S.R., Toelle B.G., Webb K., Baur L.A., Celermajer D.S. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics*. 2013; 131: 1821–1828.
7. Ekelund U., Ong K.K., Linne Y., Neovius M., Brage S., Dunger D.B., Wareham N.J., Rossner S. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92: 98–103.
8. Demerath E.W., Reed D., Choh A.C., Soloway L., Lee M., Czerwinski S.A., Chumlea W.C., Siervogel R.M., Towne B. Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels longitudinal study. *Obesity*. 2009; 17 (11): 2060–2066.
9. Koletzko B., von Kries R., 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 formula is associated with lower weight up to age 2 years: a randomized clinical trial. *AJCN*. 2009; 89: 1836–1845.
10. Andersen L.G., Hoist C., Michaelsen K., Baker J.L., Sorensen T. Weight and weight gain during early infancy predict childhood obesity: a case-cohort study. *Int. J. Obes*. 2012; 36: 1306–1311.
11. Leunissen R., Kerkhof G., Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009; 301 (21): 2234–2242.
12. Wells J. Adaptive variability in the duration of critical windows of plasticity. *Evol. Med. Public Health*. 2014; 5: 109–121.
13. Burdge G., Lillycrop K., Jackson A. Nutrition in early life and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? *Brit. J. Nutr*. 2009; 10 (5): 619–630.
14. Correa L.L., Vieira L.N., Lima G.A., Gabrich R., Miranda L.C., Gadelha M.R. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and prostate cancer: correlation with gleason score. *Int. Braz. J. Urol*. 2015; 41 (1): 110–115.
15. Roith D.L. The Insulin-like growth factor system. *Exp. Diabetes Res*. 2003; 4: 205–212.
16. Lamkjaer A., Mlgaard C., Mickaelsen K. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr. Opin. Nutr. Metabol. Care*. 2012; 15: 285–292.
17. Smith P.J., Wise L.S., Berkowitz R., Insulin-like growth factor-1 is an essential regulator of the differentiation of 3T3-L1 adipocyte. *J. Biol. Chem*. 1988; 263: 9402–9408.
18. Melnik B., John S.N., Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTOR signaling for postnatal growth. *J. Nutr*. 2013; 12: 103–113.
19. Melnik B. Excessive leucine-mTOR-signalling of cow's milk-based infant formula: the missing link to understand early childhood obesity. *J. Obes*. 2012; Article ID 197653: 14.
20. Gobbold S.P. The mTOR pathways and integrating immune regulation. *Immunology*. 2013; 140: 391–398.
21. Zoncu R., Sabatini D., Efeyan A. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2011; 12 (1): 21–35.
22. Hoppe C., Udam R., Lauritzen L., Molgaard C., Juul A., Michaelsen K. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor 1 and growth in healthy 2.5 y-old Danish children. *AJCN*. 2004; 80: 447–452.
23. Tang M., Krebs N. High protein intake from meat as complementary food increases growth but not adiposity in breast-fed infants: a randomized trial. *AJCN*. 2014; 100: 1322–1328.
24. Ong K., Kratzsch J., Kiess W., Dunger D. ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87 (3): 1041–1044.
25. Ziegler E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. In: Protein and energy requirements in infancy and childhood. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Karger AG, Basel*. 2006. P. 51–63.
26. Brahmkhatri V.P., Prasanna C., Atreya H.C. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed. Res*. 2015; Article ID 538019: 24.
27. Closa-Monasterolo R., Ferre N., Luque V., Zaragoza-Jordana M., Grote V., Weber M., Koletzko B., Socha P., Gruszfeld D. Sex differences in the endocrine system in response to protein intake early in life. *AJCN*. 2011; 94 (Suppl.): 1920–1927.
28. Lonnerdal B., Woodhouse L.R., Glazier C. Compartmentalization and quantitation of protein in human milk. *J. Nutr*. 1987; 117 (8): 1385–1395.
29. Steinberg L.A., O'Connell N.C., Hatch T.F., Picciano M., Birch L. Tryptophan intake influences infants sleep latency. *J. Nutr*. 1992; 122 (9): 1781–1791.
30. Нетребенко О.К. Влияние различных видов вскармливания на аминокислотный, липидный обмен и антиоксидантный статус у недоношенных детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1988. 25 с.
31. Mace K., Steenhout P., Klassen P., Donnet A. Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. Karger AG, Basel*. 2006; 58: 189–203; discussion 203–205.