

О.Л. Лукоянова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Грудное молоко как эталонная модель для создания детских молочных смесей

### Contacts:

*Ol'ga Lukoyanova*, Candidate of Medical Science, chief research scientist of the department of nutrition of healthy and sick child of Scientific Center of Children's Health

**Address:** Lomonosov Av., 2/62, Moscow, 119991, **Tel.:** (499) 132-26-00, **e-mail:** anlouk@yandex.ru

**Article received:** 13.07.2012, **Accepted for publication:** 03.08.2012

*В статье представлены современные данные научных исследований о составе грудного молока, дано обоснование необходимости введения в детские молочные смеси тех или иных функциональных компонентов, обнаруженных в нем. Также приведены основные принципы адаптации детских молочных смесей.*

**Ключевые слова:** грудное молоко, грудное вскармливание, детские молочные смеси, нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, олигосахариды.

Изучение состава грудного молока — процесс бесконечного поиска, разгадывания и обнаружения все новых и новых его компонентов, обладающих высоким нутритивным, регуляторным и информационным потенциалом и оказывающих всестороннее влияние на многие процессы в организме человека [1, 2].

Для чего исследуют состав грудного молока? Прежде всего — для оценки потребностей детей в основных питательных веществах, поскольку состав женского молока, формирование которого прошло все этапы эволюции человека, закладывался и развивался таким образом, что в итоге должен был удовлетворять потребности во всех нутриентах, необходимых для роста и развития человеческого организма. Тщательное изучение состава этого уникального биологического продукта приближает ученых к пониманию причин и последствий постоянного изменения состава грудного молока, а также наличия кратко- и долгосрочных благоприятных эффектов влияния грудного вскармливания на здоровье ребенка [3].

Кроме того, максимально полное представление о составе грудного молока позволяет создавать для

детей, лишенных возможности его получать, детские молочные смеси. Многочисленные исследования, подтверждающие бесспорное биологическое преимущество и принципиальную незаменимость естественного вскармливания для оптимального развития ребенка, послужили основанием считать грудное молоко универсальной моделью для создания детских молочных смесей [4].

Впервые молочные смеси стали применять около 150 лет назад. Тогда они состояли из сухого коровьего молока, пшеничной муки и сахара. В настоящее время развитие науки шагнуло далеко вперед, и новые данные о составе грудного молока позволяют постоянно совершенствовать композицию детских молочных смесей, основным принципом разработки которых теперь является максимальное приближение их состава к составу и свойствам грудного молока, а также соответствие смеси особенностям пищеварения и метаболизма ребенка первого года жизни.

Грудное молоко — это полидисперсная многофазная система, включающая в себя молекулярные ионизированные растворы сывороточных белков, тонкую колло-

O.L. Lukoyanova

Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

## Breast milk as a gold standard for development of artificial milk formulas

*The current data of the scientific research of breast milk composition are represented in this article. The author produces proofs of the necessity of inclusion into artificial formulas different functional components found in breast milk. There are also shown the main principles of artificial milk formulas adaptation.*

**Key words:** breast milk, breast feeding, artificial milk formulas, nucleotides, long chain polyunsaturated fatty acids, oligosaccharides.

идную систему казеиновых частиц, дисперсную систему молочного жира и липопротеиновых частиц, низкомолекулярные азотистые соединения, лактозу, минеральные соли, витамины и огромное количество биологически активных компонентов (гормоны, ферменты, цитокины, ростовые факторы, нуклеотиды, иммунные клетки) [2].

Уникален и белковый спектр грудного молока. Известно, что сывороточные белки грудного молока в значительной степени преобладают над таковыми в коровьем молоке. Так, молозиво содержит всего 6% белков казеиновой фракции, в то время как в зрелом молоке их содержание достигает 13–20% от общего количества белка. В среднем зрелое женское молоко содержит 9,0–13,0 г/л белка, что более чем в 2 раза ниже, чем в коровьем. Количество белка в молоке высчитывают по массовой доле общего азота. Известно, что около 25% общего азота в молоке представлено небелковым азотом, т.е. такими низкомолекулярными азотистыми соединениями, как мочевина, мочева кислота, креатин, креатинин, свободные аминокислоты, таурин, нуклеотиды, карнитин [5].

Общий белок включает в себя белки казеиновой и сывороточной фракции, клеточные белки, а также белки жировых глобул молока.  $\alpha$ -Лактальбумины — основные представители метаболизируемых белков сывороточной фракции. Не весь белковый спектр женского молока утилизируется (метаболизируется), т.е. далеко не все белки выполняют нутритивную функцию. В структуру общего белка молока входят также неметаболизируемые белки, которые проходят через желудочно-кишечный тракт, не подвергаясь гидролизу, в результате чего почти полностью выводятся с калом. Это такие белки сывороточной фракции, как секреторный иммуноглобулин А, лактоферрин и лизоцим. Суммарно эти 3 белка составляют до 30% общего белка молозива и зрелого женского молока и выполняют уникальные функции иммунологической и противомикробной защиты [6]. В настоящее время благодаря методу протеомного анализа описано более 100 различных белков, составляющих «минорные» компоненты белковой фракции грудного молока и принимающих активное участие в процессах роста и развития детского организма [7]. Адаптация белкового компонента детских молочных смесей заключается в снижении содержания общего белка с 28–32 г/л в коровьем молоке до 12–18 г/л в готовой детской молочной смеси, а также в изменении его качественного состава: введении в смеси белков молочной сыворотки, а именно —  $\alpha$ -лактальбумина, характеризующегося высоким содержанием цистеина, триптофана и лизина.

Среди представителей небелкового азота значительной биологической активностью обладают нуклеотиды и таурин.

Нуклеотиды были обнаружены в грудном молоке около 30 лет назад. Они являются составной частью нуклеиновых кислот, многих коферментов и других биологически активных веществ и присутствуют в грудном молоке в значительном количестве — до 7 мг/100 мл. На их долю приходится около 20% всего небелкового азота. Нуклеотиды способствуют росту и делению клеток у быстро растущего ребенка, являясь универсальным

источником энергии. В ряде исследований показано, что они оказывают и иммуномодулирующее действие — способствуют увеличению активности естественных киллеров и макрофагов, стимулируют пролиферацию лимфоцитов, дифференцировку В клеток [8], а также стимулируют рост и дифференцировку энтероцитов, регенерацию слизистой оболочки кишки и оказывают бифидогенное действие [9]. Кроме того, показано, что при вскармливании смесями, содержащими нуклеотиды, улучшается всасывание железа в кишечнике и нормализуется жировой обмен [10]. В организме человека (и особенно у детей раннего возраста) синтез нуклеотидов ограничен и требует больших энергозатрат, что обосновало целесообразность введения этих эссенциальных микронутриентов в смеси для детского питания в количестве и соотношении, характерном для такового в грудном молоке.

Таурин — аминосульфокислота, не входящая в состав белков, но играющая важную роль в процессе формирования нейросетчатки и пищеварения у детей. У некоторых детей первых месяцев жизни вследствие незрелости ферментативных систем синтез таурина затруднен или не происходит вообще и единственным его источником в этом случае является пища, то есть грудное молоко или детские молочные смеси, обогащенные таурином. Таурин — условно эссенциальный фактор для детей первых месяцев жизни [2].

Концентрация жиров в грудном молоке колеблется от 30 до 50 г/л (в среднем 40–45 г/л). Наибольшую часть жира грудного молока — до 98% — составляют триглицериды, остальная доля приходится на фосфолипиды, холестерол и свободные жирные кислоты. Жировая фракция молока представлена в виде дисперсии жировых глобул, состоящих из триглицеридного ядра и липопротеиновой мембраны. Изучение мембран жировых глобул молока показало, что они на 30% состоят из жира — фосфолипидов и ганглиозидов, которые обозначают как комплексные липиды. Было установлено, что они ответственны за целостность кишечного барьера, активны в отношении кишечных инфекций и оказывают положительное влияние на рост детей, развитие мозга и когнитивные функции [7]. В настоящее время проводятся экспериментальные работы по выделению этих компонентов и введению их в детские молочные смеси [11]. По составу жирных кислот женское молоко относительно стабильно и содержит около 57% ненасыщенных жирных кислот и около 42% насыщенных. Известно, что доминирующая насыщенная жирная кислота в молоке — пальмитиновая, она составляет 17–25% от всех жирных кислот. Основным источником пальмитиновой кислоты в природе служит пальмовое масло, поэтому оно является важным жировым компонентом детских молочных смесей. Следует отметить, что для детских смесей используют не само пальмовое масло, а пальмовый олеин — т.е. одну из фракций пальмового масла. Пальмовый олеин получают из легкоплавкой фракции масла плодов пальмового дерева и широко применяют при производстве детских молочных смесей. В отличие от грудного молока, в триглицеридах которого пальмитиновая кислота находится в центральной позиции, в пальмовом масле эта кислота занимает краевые положения, что, как показали неко-

торые исследователи, может снижать эффективность ее всасывания [2]. Однако данное положение представляет собой лишь гипотезу, нуждающуюся в проверке с использованием методов доказательной медицины. Кроме того, важно отметить, что американским агентством FDA пальмовому олеину присвоен статус GRAS (безопасный), и в настоящее время он широко применяется в производстве молочных смесей как для здоровых, так и для больных детей [12].

Известно, что жирнокислотный спектр грудного молока характеризуется высокой концентрацией незаменимых длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) — арахидоновой (класса  $\omega$ -6), докозагексаеновой (класса  $\omega$ -3), эйкозапентаеновой (класса  $\omega$ -3), уникальная роль которых состоит в том, что они являются структурными элементами всех клеточных мембран и необходимы для миелинизации нервных волокон и формирования сетчатки глаза [13]. Основываясь на результатах анализа данных исследований последних десятилетий можно утверждать, что эти жирные кислоты выполняют в организме важнейшие биологические функции, связанные с их способностью служить предшественниками широкого спектра биологически активных веществ — эйкозаноидов, к числу которых относятся простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены — соединения, которые нередко называют тканевыми гормонами, поскольку они оказывают многосторонние физиологические и метаболические эффекты [14]. Рядом клинических исследований доказаны такие благоприятные эффекты введения ДЦПНЖК в молочные смеси, как положительное влияние на формирование зрительного анализатора, повышение индекса психического развития детей, снижение частоты острых респираторных и аллергических заболеваний, препятствие колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, снижение риска развития артериальной гипертензии [15, 16].

Адаптация жирового компонента молочной смеси подразумевает частичную или полную замену жира коровьего молока на смесь природных растительных масел, что позволяет существенно повысить содержание в продукте полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -6 (линолевая кислота — предшественник арахидоновой) и  $\omega$ -3 (линоленовая кислота — предшественник докозагексаеновой), относящихся к числу незаменимых факторов питания и присутствующих в женском молоке в количестве в 12–15 раз большем, чем в коровьем. Доказано, что добавление только линолевой и линоленовой кислоты в детские смеси не увеличивает концентрации ДЦПНЖК в крови ребенка. И только в случае получения ребенком смеси с ДЦПНЖК концентрация арахидоновой и докозагексаеновой кислот в эритроцитах и плазме крови будет сопоставима с таковой у детей на грудном вскармливании [17]. В связи с выраженной нестабильностью содержания ДЦПНЖК в грудном молоке до сих пор отсутствуют точные данные об их оптимальном количестве и соотношении в детских молочных смесях. На сегодняшний день не существует достоверных свидетельств значимого клинического преимущества от добавления ДЦПНЖК в смеси для доношенных детей, но учитывая сниженную способность многих детей первого полугодия жизни

к их синтезу из своих предшественников и показанные в некоторых исследованиях положительные клинические эффекты, вызываемые ДЦПНЖК, рекомендовано добавление этих компонентов в детские молочные смеси, при этом количество арахидоновой кислоты должно быть не меньше количества докозагексаеновой [18].

Основным источником углеводов в женском молоке является лактоза. Концентрация углеводов составляет от 4 г/100 мл в молозиве и до 7 г/100 мл в зрелом молоке. Лактоза составляет 85% от всех сахаров грудного молока и обеспечивает до 40% энергетических потребностей ребенка. Если в коровьем молоке содержится преимущественно  $\alpha$ -лактоза, то в женском молоке она представлена  $\beta$ -лактозой, обладающей бифидогенными свойствами. Именно  $\beta$ -лактоза способствует оптимальному всасыванию минеральных веществ, и в первую очередь — кальция, магния, марганца, цинка. Гидролиз лактозы приводит к образованию глюкозы и галактозы, причем последняя является составной частью галактолипидов, необходимых для гармоничного развития центральной нервной системы. Негидролизованная лактоза поступает в толстую кишку, где становится питательным субстратом для бифидобактерий и других сахаролитических микроорганизмов, ферментирующих лактозу до молочной и других короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для дифференцировки энтероцитов, нормализации микрофлоры кишечника и улучшения его перистальтики [2]. Бифидогенный эффект лактозы дополняется выраженным пребиотическим действием олигосахаридов, третьим по величине концентрацией компонентом грудного молока после лактозы и жиров. Помимо расщипованных к настоящему времени более 200 видов олигосахаридов, предполагаемое их общее количество в женском молоке может достигать нескольких тысяч. Содержание и состав олигосахаридов грудного молока зависят от типа питания, возраста женщины, группы крови, периода кормления грудью, этнических особенностей, места проживания и многих других факторов. Не всасываясь в тонкой кишке, олигосахариды попадают в неизменном виде в просвет толстой кишки, где ферментируясь, становятся субстратом для роста собственных бифидобактерий. Кроме того, отдельные виды олигосахаридов обладают способностью связывать патогенные бактерии, вирусы, токсины и антитела [19]. На основании изучения структуры и физиологической роли олигосахаридов женского молока создают сходные с ними по составу галакто- и фруктоолигосахариды, введение которых в состав адаптированных смесей позволяет улучшать микроэкологию кишечника детей, а также синтезируют сходные с ними по составу галактоолигосахариды, получаемые посредством ферментативного синтеза из лактозы, и фруктоолигосахариды (или фруктаны), которые экстрагируют из растений. Вместе с тем очевидно, что пребиотики, вводимые в состав детских молочных смесей, не смогут воспроизвести ингибирующее воздействие олигосахаридов грудного молока на различные патогены, но в качестве пищевых волокон они существенным образом влияют на функциональное состояние кишечника. Т.е., улучшая микроэкологию кишечника, галактоолигосахариды в детских молочных смесях позволяют снизить риск

**Таблица.** Сравнительная характеристика смеси «Semper 1» с коровьим и женским молоком по содержанию некоторых важных компонентов

Компоненты, содержание	Директива ЕС 2006/141/СЕ	Технический регламент	Грудное молоко	Коровье молоко	Исследуемая смесь
Олигосахариды, г/100 мл	Галакто- / фруктоолигосахариды до 0,8	Галакто- / фруктоолигосахариды до 0,8	Олигосахариды грудного молока 1,2–1,4	Олигосахариды коровьего молока 0,12–0,14	Галактоолигосахариды 0,44
Нуклеотиды, мг/100 мл	Не более 3,5	Не более 3,5	4,0–7,0	0	3,25
ДЦПНЖК (% от общего количества жирных кислот)					
Арахидоновая кислота	0,2	–	0,5	0	0,2
Докозагексаеновая кислота	0,2	–	0,2–0,4	0	0,2

Примечание. ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты.

развития аллергических заболеваний у детей из группы риска [20], а также снизить частоту развития респираторных и кишечных инфекций у детей первого года жизни [21]. В последнее время был проведен ряд клинических исследований, подтвердивших также способность продуктов, обогащенных пребиотиками, снижать у детей грудного возраста степень выраженности метеоризма, колик, запоров [22].

Результаты исследований состава грудного молока ложатся в основу создания и постоянного совершенствования состава детских молочных смесей. Компании-производители детского питания стремятся обосновать и разработать для детей раннего возраста, лишенных возможности получать материнское молоко, адаптированные детские смеси, максимально приближенные по своему составу к женскому молоку.

Швейцарская компания Hero AG располагает собственным научно-исследовательским институтом, где осуществляется разработка продуктов питания для детей в соответствии с современными тенденциями науки и практики. Специалистами компании созданы новые сухие адаптированные молочные смеси Semper 1 и Semper 2 для детей первого и второго полугодия жизни, соответственно. Содержание белка в смеси для детей первого полугодия составляет 1,4 г/л, соотношение сывороточных белков и казеина — 60 и 40%, соответственно; углеводный компонент представлен мальтодекстрином и лактозой,

жировой — комплексом растительных масел. Витаминно-минеральный состав включает все необходимые для ребенка этого возраста витамины и минеральные вещества.

В состав смеси входят многофункциональные ингредиенты, присутствующие в грудном молоке, в том числе нуклеотиды, полиненасыщенные жирные кислоты (докозагексаеновая и арахидоновая), пребиотики (галактоолигосахариды). Данные ингредиенты обозначены термином «Нутрадефенс», что означает «питание и защита».

Из таблицы видно, что содержание в исследуемой молочной смеси таких функциональных компонентов, необходимых для полноценного развития иммунной, нервной и пищеварительной системы, как галактоолигосахариды, нуклеотиды и ДЦПНЖК, безопасность которых подтверждена многочисленными научными исследованиями, соответствует законодательным документам и приближено к количеству в грудном молоке.

Обогащение молочных смесей для детей первого года жизни функциональными ингредиентами является современной тенденцией производства с учетом определяющего и программирующего характера питания для ребенка в этот критический период.

Молочные смеси «Semper» прошли пострегистрационные клинические испытания в 8 крупных госпиталях Испании. В настоящее время начато пострегистрационное клиническое испытание этих смесей в ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАНХ.

## REFERENCES

- Koyashiki G., Paoliello M., Paul B. Lead levels in human milk and children's health risk: A systematic review. *Tchounwou. Rev. Environ. Health.* 2010; 25 (3): 243–253.
- Rukovodstvo po detskomu pitaniyu* [Guidance on Baby Food]/ Ed. by academ. of the RAMS Tutel'yan V.A. and prof. Kon' I.Ya. M.: MIA. 2004. 662 p.
- Pirila S., Taskinen M., Viljakainen H. et al. Infant milk feeding influences adult bone health: A prospective study from birth to 32 years. *PLoS One.* 2011; 6 (4): 19068.
- Trabulsi J., Capeding R., Lebumfacil J. et al. Effect of an  $\alpha$ -lactalbumin-enriched infant formula with lower protein on growth. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65 (2): 167–174.
- Froehlich J.W., Dodds E.D., Barboza M. et al. Glycoprotein expression in human milk during lactation. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58 (10): 6440–6448. Doi: 10.1021/jf100112x.
- Hettinga K., van Valenberg H., de Vries S. et al. The host defense proteome of human and bovine milk. *PLoS One.* 2011; 6 (4): 19433.
- Liao Y., Alvarado R., Phinney B., Lonnerdal B. Proteomic characterization of human milk whey proteins during a twelve-month lactation period. *J. Proteome Res.* 2011; 10 (4): 1746–1754.
- Carver J.D., Walker W.A. The role of nucleotides in human nutrition. *Nutr. Biochem.* 1995; 6: 58–72.

9. Singhal A., Macfarlane G., Macfarlane S. et al. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infant: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (6): 785–792.
10. Zakharova I.N., Lykina Ye.V., Korovina N.A. *Consilium medicum.* 2004; 6 (2): 15–18.
11. Zavaleta N., Kvistgaard A.S., Graverholt G. et al. Efficacy of a complementary food enriched with a milk fat globule membrane protein fraction on diarrhea, anemia and micronutrient status in infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 2: 231–236.
12. Children's health, The Nation's wealth: assessing and improving child health. *Washington, DC: Institute of Medicine.* 2004. URL: <http://www.nap.edu/catalog/10886.html>
13. National Research Council (US); Institute of Medicine (US). *Washington D.C.: National Academic Press (US).* 2004.
14. Hadders-Algra M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopmental outcome in full-term infants. *Nutrients.* 2010; 2 (8): 790–804.
15. Laiho K., Lampi A.M., Hamalainen M. et al. Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers with and without allergic disease. *Pediatr. Res.* 2003; 53 (4): 642–647.
16. Morale S.E., Hoffman D.R., Castaneda Y.S. et al. Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual activity. *Early Hum. Dev.* 2005; 81: 197–203.
17. Forsyth J.S., Willatts P., Agostoni S. et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up a randomized controlled trial. *BMJ.* 2003; 326: 953–957.
18. Koletzko B. et al. World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. *J. Perinat. Med.* 2008; 36 (1): 5–14.
19. Yakes E.A., Arsenault J.E., Islam M.M. et al. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids (PUFA) among breastfeeding and non-breastfeeding 24–48 month old children in Bangladesh. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52 (3): 351–359.
20. Vos A.P., Rabet L.M. et al. *Pediatrija — Pediatrics.* 2008; 87 (3): 111–116.
21. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the six months of age. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91 (10): 814–819.
22. Fanaro S., Marten B., Bagna R. et al. Galacto-oligosaccharides are bifidogenic and safe at weaning: A double-blind randomized multicenter study. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2008; 3: 345–352.