

## Реакция Майара – важный фактор безопасности и качества детской адаптированной смеси

И.Н. Скидан<sup>1</sup>, К. Проссер<sup>2</sup>, И.Н. Захарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Компания «Бибиколь РУС», Мытищи, Московская область, Россия;

<sup>2</sup>Компания «Дэйри Goat Кооператив ЛТД», Гамильтон, Новая Зеландия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Росздрава, Москва, Россия.

## Maillard reactions – an important factor of the safety and quality of infant formula

I.N. Skidan<sup>1</sup>, C. Prosser<sup>2</sup>, I.N. Zakharova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bibicall-RUS Company, Mytishchi, Moscow Region, Russia;

<sup>2</sup>Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Ltd Hamilton, New Zealand;

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

**Физико-химические свойства** детских адаптированных молочных смесей, влияющие на их переносимость и эффективность, зависят от состава и качества исходных ингредиентов, процесса производства, условий хранения и контроля качества готовой продукции. Технология изготовления детской сухой молочной смеси для искусственного вскармливания включает разнообразные приемы переработки компонентов, входящих в ее состав, в том числе молока-сырья. Это сопровождается заметным изменением ряда физических, химических и биологических свойств отдельных компонентов молока, их потерей, образованием принципиально новых химических соединений. К наиболее частым реакциям, наблюдаемым при тепловой обработке молока, относят образование связей между кетогруппами сахара с аминокислот с последующим возникновением большого количества низко- и высокомолекулярных (полимерных) соединений, так называемых продуктов реакции Майара (ПРМ). Вопрос изучения ПРМ в последние годы все больше привлекает внимание практикующих врачей из-за обнаружения этих соединений в составе детских смесей и их потенциальной опасности для здоровья детей. В настоящем обзоре приводятся доказательства того, что произведенные по оригинальной технологии детские сухие адаптированные смеси на основе цельного козьего молока с нативным соотношением основных групп молочных белков (20% – сывороточные белки и 80% – казеины) имеют минимальный потенциал нежелательных эффектов, связанных с ПРМ.

**Ключевые слова:** реакция Майара, карбоксиметил-лизин, детские сухие адаптированные смеси для искусственного питания.

**Для цитирования:** Скидан И.Н., Проссер К., Захарова И.Н. Реакция Майара – важный фактор безопасности и качества детской адаптированной смеси. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2018; 63:(4): 30–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-30-42

The physicochemical properties of infant adapted milk formulae that affect their tolerability and effectiveness depend on the composition and quality of the raw ingredients, the production process, the storage conditions and the quality control of the finished products. The technology of manufacturing a powdered infant formula includes a variety of methods for processing components that make up its composition, including raw milk. This processing is accompanied by a noticeable change in a number of physical, chemical and biological properties of the individual components of milk, their loss, the formation of fundamentally new chemical compounds. The most frequent reactions observed during the heat treatment of milk include the formation of bonds between reactive carbonyl groups of the sugar and the amino groups of amino acids, followed by the appearance of a large number of low- and high-molecular compounds, the so-called Maillard Reaction Products (MRP). The study of MRP in recent years has increasingly attracted the attention of medical practitioners because of the discovery of these compounds in infant formula and their potential danger to children's health. This review provides evidence that powdered infant adapted formulae produced with an original technology based on whole goat milk with a native ratio of the main groups of milk proteins (whey – 20% and casein – 80%) have a minimum potential for unwanted effects associated with MRP.

**Key words:** Maillard reaction, carboxymethyl-lysine, infant formula.

**For citation:** Skidan I.N., Prosser C., Zakharova I.N. Maillard reactions – an important factor the safety and quality of infant formula. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2018; 63:(4): 30–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-30-42

Английский химик Артур Роберт Линг (Arthur Robert Ling), известный своими работами по изучению сахаров, в особенности крахмала, а также многочисленными исследованиями процесса пивоварения, вероятно, был первым, кто обратил внимание на одной из своих лекций в 1908 году на хи-

мическую реакцию между белками и сахарами с изменением цвета, происходящую в пищевых продуктах [1]. Однако механизм такой химической реакции подробно был описан только в 1912 году французским исследователем Луи Камилль Майар (*Louis Camille Maillard*) в научной работе под названием

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Скидан Игорь Николаевич – к.м.н., руководитель научного отдела компании «ООО Бибиколь Рус», Мытищи, Московская область, Россия

Колин Проссер – профессор, руководитель научного отдела компании «Дэйри Goat Кооператив ЛТД», Гамильтон, Новая Зеландия

18 Gallagher Drive, PO Box 1398 Hamilton 3240 New Zealand

Ирина Николаевна Захарова – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования  
125373 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28

«*Action des acides aminés sur les sucres; formation des mélanoidines par voie méthodique*» [2]. Впоследствии химическая реакция была названа в его честь.

Майар описал реакцию взаимодействия кетогруппы (C=O) сахаров с аминогруппой ( $-NH_2$ ) аминокислот в пищевых продуктах. Но уже скоро стало понятно, что ученый сделал только первый шаг в изучении довольно сложного химического процесса. Вскоре последовали уточнения и дополнения, сделанные другими исследователями. Особенно много для понимания этой реакции дали работы таких авторов, как С. П. Костычев и В. А. Бриллиант (ученые из Петербургского университета, 1914), Амадори (*Ama-dori*), Кун (*Kuhn*), Данси (*Dansi*), Вейганд (*Weygand*), Хайнс (*Heyns*), Мэйнеки (*Meinecke*), Ходж (*Hodge*), Патрон (*Patron*), Хенри (*Henry*), Шарон (*Sharon*), Браунли (*Brownlee*), Брайнес (*Baynes*), Торпе (*Thorpe*) и др. Ими был решен ряд важных проблем, относящихся к химическим превращениям, изменяющим цвет, запах и вкус пищевых продуктов. Кроме образования глюкозоамина на начальной стадии реакции Майара, были описаны такие химические превращения, как образование кетозоамина (перегруппировка по Амадори), глюкозоамина из кетоз (перегруппировка Хейтса), дифруктозоглицина (последующая перегруппировка по Амадори), а также распад продуктов Амадори (1,2-енолизация и 2,3-енолизация), образование меланоидиновых пигментов (меланоидинов), реакция распада по Стреккеру, сопровождающая эти превращения или возможные механизмы защитного действия гидросульфит-иона при потемнении пищевых продуктов и др.

Изначально реакция Майара изучалась на примере процессов термической обработки пищи, переработки молока-сырья в пищевой промышленности и длительного хранения продуктов питания. Среди более поздних публикаций выделяют работы по обнаружению ПРМ в биологическом материале, полученном от пациентов и лабораторных животных. Это позволило установить, что ПРМ также могут образовываться в результате эндогенного их синтеза в организме млекопитающих. Первые работы в этом направлении были опубликованы в 1960-х годах. Усилия исследователей были направлены на идентификацию неферментативного гликозилирования гемоглобина в крови пациентов, страдающих сахарным диабетом [3]. Начиная с 1990-х годов прошлого столетия ПРМ по происхождению условно делят на экзогенные и, эндогенные [4, 5].

Сегодня общепризнано, что реакция Майара является комплексом неферментативных химических превращений, которые протекают последовательно и параллельно. Начальная стадия реакции начинается с взаимодействия нуклеофильных групп белков, пептидов, аминокислот с карбонильными группами в составе восстановленных углеводов, а также альдегидов или жиров. Реакция протекает с образованием

большого количества низко- и высокомолекулярных (полимерных) веществ. На скорость реакции образования ПРМ влияют многие факторы, в том числе температура, время, активность воды (англ. *water activity* –  $A_w$ ), pH, влажность, химический состав, концентрация и соотношение отдельных компонентов, присутствие кислорода, а также некоторых ионов металлов (в т.ч. меди и железа), витаминов (в т.ч. аскорбиновой кислоты), флавоноидов.

Образовавшиеся в результате реакции Майара разнообразные группы химических веществ получили собирательное название «конечные продукты гликирования» – *Advanced Glycosylation End-products* (AGEs) [4, 5]. Помимо AGEs в готовых пищевых продуктах в результате контаминации могут обнаруживаться прочие химические соединения, в том числе, акрил-амид, бензо(а)пирен и гетероциклические ароматические амины. Для общей характеристики такого рода химических соединений в пищевых продуктах используется термин *Neo-formed compounds* (NFCs) [6].

Молоко является своего рода идеальной основой для возникновения и протекания реакции Майара за счет относительно высокого содержания лактозы, белка, жира. Катализаторами реакции выступают технологические процедуры, в особенности термическое воздействие. В ходе реакции Майара образуется большое количество химических соединений, многие из которых еще слабо охарактеризованы.

К числу наиболее известных ПРМ, содержащихся в продуктах на основе молока, в том числе детских адаптированных смесях для искусственного вскармливания, относят N $\epsilon$ -карбоксиметил-лизин (КМЛ) [7]. Общая схема термической деградации компонентов молока с образованием КМЛ и других ПРМ, представлена на рис. 1.

Химическая активность пищевых веществ, входящих в состав молока и влияние одних его нутриентов на реакционную способность других могут существенно отличаться. Большое влияние на химическую активность оказывает тип молочных белков. Считается, что казеины обычно более стабильны к действию высокой температуры по сравнению с белками молочной сыворотки [9, 10]. Согласно недавно опубликованному исследованию по взаимодействию углеводов с отдельными представителями основных групп белков молока установлено, что, например, реакционная способность (активность)  $\beta$ -казеина была примерно на 45% ниже, чем у представителей группы белков молочной сыворотки  $\alpha$ -лактальбумина и  $\beta$ -лактоглобулина. При сравнении сывороточных белков не было обнаружено существенного преобладания реакционной способности  $\alpha$ -лактальбумина над  $\beta$ -лактоглобулином при всех возможных комбинациях взаимодействия «белок-сахар» [11]. Однако, следует отметить, что данные по реакционной способности сывороточных белков могут различаться [12, 13].

Как было отмечено выше, необходимым условием реакции Майяра является наличие реакционной способности отдельных химических групп лактозы, белков (аминокислот), жира, присутствующих в качестве основных компонентов в молоке. Например, такие аминокислоты, как аргинин, триптофан, гистидин, лизин содержат свободные аминогруппы, гуанидиновую группу, индольное и имидазольное кольца, поэтому даже в составе молочных белков могут легко вступать в реакцию с карбонильной группой углеводов, альдегидов, липидов с образованием ПРМ. При этом именно аминокислота лизин, обладающая протяженной боковой цепью, проявляет наивысшую реакционную способность при нагревании с восстановленными углеводами [7, 10, 14]. Очевидно, что в процессе реакции Майяра аминокислоты, в том числе незаменимые, могут инактивироваться или теряться, что негативно отражается на пищевой ценности конечного продукта. В качестве примера можно привести обезжиренное сухое молоко, используемое для изготовления детских адаптированных смесей. При его производстве до 50% лизина может преобразовываться в лактулозиллин – продукт Амороди реакции Майяра [15, 16]. Это снижает пищевую ценность продукта, так как лактулозиллин не расщепляется пищеварительными ферментами и не усваивается организмом человека. На поздней

стадии реакции Майяра происходит деградация лактулозиллина и образование КМЛ (рис.1). Более того, в ходе реакции Майяра может нарушаться так называемая функциональность нативных молочных белков. Наблюдается изменение таких важных характеристик как термостабильность и растворимость, эмульгирующих и текстурных свойств, и др. Модификация белков приводит к изменению их поверхностного заряда, гидрофобности, третичной структуры, а также к сшивкам и полимеризации [17]. К другим негативным факторам можно отнести деградацию витамина С, перекисное окисление липидов, образование липид-белковых агрегатов в молоке.

Изучение ПРМ в последние годы все больше привлекает внимание не только исследователей, но и практикующих врачей. Такой интерес обусловлен возросшим потреблением термически обработанной пищи и осознанием потенциального негативного влияния ПРМ на здоровье человека [18]. В настоящее время многие специалисты изучают взаимосвязь между ПРМ и развитием таких серьезных заболеваний, как аллергия, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также влияние ПРМ на скорость общего старения организма человека. Примеры потенциального негативного влияния ПРМ на здоровье чело-

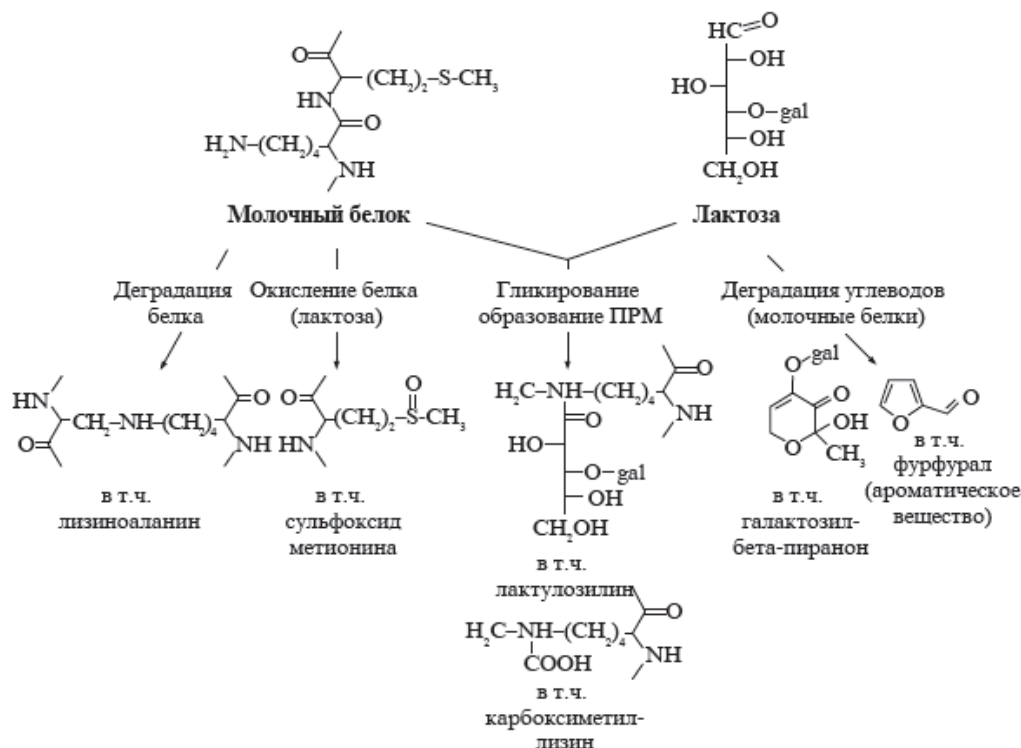


Рис. 1. Общая схема реакции термической деградации (модификации) основных компонентов молока с образованием N-карбоксиметил-лизина и других продуктов реакции Майяра [8]

\*ПРМ – продукты реакции Майяра

Fig. 1. General scheme of the thermal degradation (modification) reaction of the main components of milk with the formation of N-carboxymethyl-lysine and other products of the Maillard reaction [8]

\*ПРМ are Maillard reaction products

века представлены в таблице. Следует подчеркнуть, что, несмотря на большой массив экспериментальных данных по этому вопросу, пока недостаточно оснований для доказательства существования прямой или косвенной связи между ПРМ и возникновением вышеперечисленных заболеваний у человека. Необходимы дальнейшие клинические исследования.

Считается, что ПРМ могут влиять на организм млекопитающих (в т.ч. человека) двумя основными способами: 1) вследствие ковалентной сшивки белков, изменяющей их структуру и функции; 2) активацией внутриклеточных путей передачи сигналов, которые, например, усиливают образование активных форм кислорода, воспалительных цитокинов и др. [8, 18, 37]. Рецептор ПРМ (RAGE), являясь трансмембранным гликопротеином типа I, принадлежащим к суперсемейству иммуноглобулинов, опосредует такие важные физиологические процессы, как пролиферация клеток, апоптоз, регенерация и др. Связывание ПРМ с рецептором RAGE активируют каскад внутриклеточных реакций, результатом которых является индукция воспаления, окислительного стресса, цитокинов и хемокинов [47]. Наиболее чувствительны к ПРМ воздействию медленно обновляющиеся белки, входящие в состав клеток мышц, кожи и особенно, сухожилий, костей, хрящей, хрусталика глаза, миелина. В богатых коллагеном структурах организма млекопитающих, прежде всего в костях и сухожилиях, ПРМ образуют внутримолекулярные поперечные связи (сшивки), приводя-

щие к морфологической модификации коллагеновой сети. Могут изменяться биомеханические свойства этих тканей, в результате чего повышается их жесткость и хрупкость [48]. В экспериментальных условиях показано, что длительное применение корма, содержащего повышенные концентрации ПРМ, ухудшает рост скелетных мышц и влияет на их сократительную способность у лабораторных животных [49]. По-видимому, такие мышечные дисфункции могут быть связаны с ингибированием в организме миогенного потенциала и синтеза белка.

Все большее число исследований демонстрирует потенциально вредные эффекты ПРМ, включая провоспалительный потенциал. Эти эффекты, по-видимому, в значительной степени зависят от рецептора RAGE. Этот рецептор присутствует в иммунных клетках, и исследования показали, что RAGE участвует в прайминге, пролиферации и дифференцировке Т-хелперных клеток. Появляется все больше доказательств того, что реакция Майара усиливает аллергенный потенциал белков. Все эти данные указывают на потенциальную роль ПРМ в аллергии на молочные белки в составе детских смесей. Среди большого количества ПРМ соединение КМЛ наиболее представлено как в питьевом молоке, так и в детских молочных смесях [50]. Считается, что именно КМЛ активирует рецепторы RAGE, присутствующие в клетках иммунной системы. Мыши, сенсibilизированные КМЛ, имели более высокий уровень антигенспецифического

**Таблица. Примеры потенциального негативного влияния продуктов реакции Майара на здоровье человека.**

**Table. Examples of potential negative effects of Maillard reaction products on human health.**

Патология	Причины и механизмы развития	Источники
<b>Сахарный диабет</b>	Развитие резистентности к инсулину; диабет (на примере лабораторных животных)	[19-23]
<b>Заболевания почек</b>	Повреждение (сшивки) матричных белков в почечной ткани; снижение скорости клубочковой фильтрации; нефротоксичность (на примере лабораторных животных)	[24-26]
<b>Заболевания печени</b>	Биохимические изменения в крови; жировое перерождение и цирроз печени (на примере лабораторных животных)	[27-29]
<b>Синдром поликистозных яичников</b>	Увеличение количества рецепторов RAGE в гранулезных клетках яичников; повреждение ткани яичников вследствие взаимодействия ПРМ с RAGE	[30-31]
<b>Заболевания глаз</b>	Избыточная экспрессия рецепторов RAGE и VEGF-A в тканях глаза (на примере лабораторных животных, получавших корм с высоким содержанием ПРМ); воспаление и паталогическая неоваскуляризация в структурах глаз; дегенерация макулы; образование катаракты, диабетическая ретинопатия, глаукома	[32-33]
<b>Новообразования</b>	Влияние на миграцию и инвазию опухолевых клеток; накопление ПРМ в большем количестве в злокачественных новообразованиях, чем доброкачественных	[34-36]
<b>Нарушение метаболического программирования, старение</b>	Влияние на активность печеночных ферментов; взаимодействие ПРМ с рецептором RAGE индуцирует каскад метаболических превращений, ведущих к усилению продукции промоторов воспаления и увеличению окислительного стресса в клетках печени	[37-40]
<b>Аллергические заболевания</b>	Взаимодействие с рецепторами RAGE клеток иммунной системы; RAGE участвует в прайминге, пролиферации и дифференцировке Т-хелперных клеток; ПРМ усиливает аллергенность молочных белков	[41-46]

\*ПРМ – продукты реакции Майара.



IgE и проявляли более выраженный иммунный ответ [43]. Кроме того, исследователями уже ранее было установлено, что связывание ПРМ с RAGE приводит к активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, индуцирующего окислительный стресс, сужение сосудов и локальные воспалительные реакции [40]. В последние годы изучается роль белка HMGB1 (англ. *High-mobility group protein B1*) из группы ядерных негистоновых белков HMG, принимающего активное участие в воспалении и являющегося цитокиновым медиатором. Установлена роль оси HMGB1-RAGE в сенсбилизации и развитии аллергического воспаления дыхательных путей. Атенуированный ответ на ингаляционные аллергены у RAGE<sup>-/-</sup> мышей может быть вызван значительным уменьшением количества дендритных клеток в легких и опустошением лимфатических узлов [44, 45]. Взаимодействие с рецептором RAGE приводит к повышению экспрессии интерлейкина IL-33 и накоплению лимфоидных клеток врожденного иммунного ответа второго типа (ILC2 клеток) в дыхательных путях, что также стимулирует аллергическое воспаление [46]. Тем не менее влияние ПРМ на иммунную систему человека и, следовательно, предрасположенность к развитию аллергии плохо документировано и нуждается в дальнейшем исследовании.

Как было сказано выше, негативные эффекты от ПРМ могут проявляться в результате взаимодействия их с рецепторами клеток организма млекопитающих. Установлено, что рецепторы к ПРМ экспрессируются клетками нервной и иммунной системы, легких, сердца, кишечника и др. В частности, ПРМ вызывают избыточную экспрессию рецепторов RAGE и VEGF-A в тканях глаз у молодых и взрослых крыс, получавших корм с высоким содержанием ПРМ [33]. Повышение уровня экспрессии этих рецепторов сопровождалось воспалением и патологической неоваскуляризацией в структурах глаз у лабораторных животных. Кроме этого, взаимодействие рецепторов с ПРМ запускает механизм активации внутриклеточной передачи сигналов, в том числе в многокомпонентном каскаде Ras/MAPK, тесно связанном с пролиферацией опухолевых клеток и/или JAK/STAT, являющихся ключевым элементом цитокиновой сигнализации, дисрегуляция которого приводит к развитию иммунологических воспалительных заболеваний [18]. Хотя возможно, что, попадая внутрь клеток, ПРМ могут играть и позитивную роль, например выступая в качестве стимулов для активации внутриклеточных сигнальных путей и модификации функции внутриклеточных белков. Положительные эффекты от ПРМ не столь многочисленные, но также описаны в научной литературе. Некоторые исследователи считают, что реакция Майяра является своего рода естественной опцией для функционализации белков и модуляции их протеолиза [51]. Попадающие в желудочно-кишечный

тракт ПРМ могут способствовать образованию биологически активных пептидов.

В настоящее время широко обсуждается вопрос возможного влияния ПРМ на экспрессию генов и соответственно на постнатальное метаболическое программирование млекопитающих. В качестве примера можно привести работу, в которой длительная экспозиция КМЛ во время адипогенеза приводила к увеличению уровней miR-103 и miR-143 — двух микроРНК, ассоциированных с нарушением гомеостаза глюкозы и повышенного накопления липидов. Кроме того, экспрессия генов (*Akt1*, *PI3k* и *Cav1*), связанных с этими микроРНК, также может регулироваться КМЛ [39]. Интересно отметить, что КМЛ модулируют метаболизм холестерина в ренальной НК-2 клеточной линии человека, активируя транскрипционный фактор SREBP-2 (от англ. *Sterol regulatory element-binding protein 2*) и ядерные рецепторы, в том числе LXR (от англ. *Liver X Receptor*) с последующим увеличением фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, катализирующего синтез мевалоновой кислоты, лимитирующей стадию метаболического пути синтеза холестерина [24].

В экспериментальных условиях определена токсичность некоторых ПРМ и описана тяжесть состояния лабораторных животных в результате накопления этих соединений в печени, почках, поджелудочной железе [52, 53]. Примерная среднелетальная доза КМЛ (LD50) составляет более 5000 мг/кг у самцов и самок мышей при пероральном его введении. При изучении подострой токсичности КМЛ, в результате введения его в дозах 200, 500 и 1000 мг/кг мышам обоего пола в течение 28 дней установлено изменение биохимических показателей крови и мочи, указывающих на дисфункцию печени и почек у лабораторных животных. У испытуемых животных гистопатологические изменения в основном обнаружены в легких, печени, почках и селезенке [54].

При попадании ПРМ в организм с пищей, примерно 10–30% их достигает системного кровообращения [18, 55, 56]. Соединения с высокой молекулярной массой поглощаются медленнее, то есть менее эффективно, чем с низкой молекулярной массой. После всасывания ПРМ могут обнаруживаться в крови, в грудном молоке, синовиальной жидкости и многих тканях организма лабораторных животных и человека. Интересно отметить, что табачный дым является источником реактивных соединений, которые, попадая в кровотоки через альвеолы легких, могут эффективно взаимодействовать с ПРМ в организме [57]. Показано, что у индивидов с нормальной почечной функцией примерно третья часть ПРМ выводится с мочой, тогда как у пациентов с почечной недостаточностью, например у тех, кто нуждается в гемодиализе или перитонеальном диализе, ПРМ способны накапливаться в организме [58–60]. Оставшаяся часть потребляемых с пищей ПРМ перемещается

в толстую кишку, где они взаимодействуют с микробиотой кишечника, модулируя ее состав [61–63]. Из литературы известно, что некоторые ПРМ из группы продуктов Амороди, такие как фруктозелин, плохо абсорбируются в кишечнике, но способны утилизироваться определенными видами бактерий, населяющих кишечник человека [64]. По-видимому, группа высокомолекулярных гетерогенных полимерных соединений ПРМ типа меланоидинов хорошо взаимодействует с микробиотой кишечника, выступая в том числе в качестве пребиотических компонентов [65]. Полагают, что до 40% КМЛ может деградироваться под действием микробиоты кишечника и в последующем использоваться в качестве источника энергии, углерода и азота [62, 66, 67].

Считается, что детские молочные смеси для искусственного вскармливания являются весьма чувствительными к реакции Майара из-за высокого содержания в их составе лактозы, богатых лизином основных белков молока, свободных аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, а также присутствия витамина С, железа и др. Кроме того, в рецептуре большого количества детских смесей содержится сухое обезжиренное молоко\*, также существенно влияющее на их финальные характеристики. В зависимости от типа исходного сырья и способа производства детские сухие адаптированные молочные смеси могут быть более или менее реактивными. На рис. 2 представлена общая схема процесса их производства. Как видно, смеси могут изготавливаться из отдельных компонентов молока или на основе цельного молока. В случае изготовления смесей не из цельного молока, а из его отдельных фракций требуются дополнительные ступени термической обработки, что может приводить не только к большей потере и/или инактивации многих ключевых питательных и функциональных компонентов, но и к формированию большего количества ПРМ.

Следует отметить, что не совсем корректно сравнивать степень реакций гликирования в разных типах искусственного питания, в том числе в сухих или жидких молочных смесях, а также в смесях на основе гидролизата белков в сухом или жидком виде. Результат в основном будет зависеть от выбранного маркерного соединения и метода измерения ПРМ. Тем не менее в большом количестве работ продемонстрировано, что при производстве и последующем хранении сухих молочных продуктов в них происходят более интенсивные процессы образования ПРМ,

\* Обезжиренное молоко, содержащее 0,05–0,08% жира, а именно сухое обезжиренное молоко, является чрезвычайно популярным ингредиентом в пищевой промышленности и широко используется, в том числе для изготовления детских адаптированных смесей для искусственного вскармливания. В соответствии с данными Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO), в 2016 году в мире произведено 2,3 млн тонн сухого обезжиренного молока.

чем в молочных продуктах в жидком виде. Считается, что вне зависимости от того, жидкая это или сухая молочная смесь, продукт содержит более высокие концентрации гликозида лактулозиллина в случае обогащения его белками молочной сыворотки. Определено также, что количество КМЛ в детской сухой смеси примерно в 45 раз выше, чем в жидком молоке, подвергнувшись ультрапастеризации [68].

Существуют данные по результатам изучения содержания КМЛ на примере десяти коммерческих детских смесей для искусственного вскармливания (4 – в сухом и 6 – в жидком виде) от трех производителей [69]. Концентрации КМЛ значительно разнятся, охватывая широкий диапазон от 50 до 500 мг/кг белка. При этом у некоторых производителей детские смеси в жидкой форме имеют значительно более высокое содержание КМЛ, чем смеси в форме сухого порошка.

Реакция Майара протекает более интенсивно после вскрытия банки детской смеси и ее последующем хранении. Так, например, в одной из работ измерены промежуточные продукты реакции образования меланоидинов типа 5-гидроксиметил-2-фуральдегида, общеизвестного как гидроксид-метилфурфурол (продукт химического разрушения сахаров), определяющийся вместе с фурфуролом. Их уровень в смеси составил: 1115,2 мкг/100 г (сразу после вскрытия банки), 1157,6 мкг/100 г (на 30-й день) и 1344,5 мкг/100 г продукта (на 70-й день) соответственно [70]. В этой же работе авторы подсчитали, что потребление гидроксиметилфурфуrolа ребенком 6-месячного возраста, находящегося на искусственном вскармливании, может составлять от 0,63 мг до 3,25 мг/день.

Интересные исследования проведены в рамках изучения КМЛ в грудном молоке здоровых матерей и его влияния на детей, находящихся на естественном вскармливании. Количество КМЛ в грудном молоке коррелирует с поступлением этого соединения в организм матери в составе пищевых продуктов. Следовательно, содержание КМЛ в грудном молоке, с одной стороны, отражает уровень его нагрузки на организм матери, а с другой – свидетельствует о пероральной нагрузке и потенциале нежелательных эффектов, связанных с попаданием этого соединения в организм ребенка, находящегося на естественном вскармливании. Так, концентрация КМЛ в грудном молоке ( $137 \pm 82,7$  нг/мл) была примерно в 3 раза ниже, чем в сыворотке крови ( $399 \pm 67,8$  нг/мл) женщин и в 35 раз ниже, чем в детских смесях ( $4754 \pm 4299,5$  нг/мл) [68]. Похожие результаты были получены в двух других исследованиях, в которых определен средний уровень КМЛ в грудном молоке –  $3,4 \pm 2,4$  мкг/г белка [71] и  $6,3 \pm 4,2$  мкг/г белка [72] соответственно. Интересно, что уровень КМЛ в грудном молоке был сопоставим с таковым в смеси, изготовленной на основе цельного козьего молока, или был ниже, чем в смесях на основе сывороточных белков коровьего молока [71].

Гидролиз белков вызывает значительное увеличение реакционноспособных аминокрупп через -NH<sub>2</sub>-концевые группы пептидов или свободных аминокислот. Поэтому в детских смесях на основе гидролиза белков (гидролизатах) обычно определяют более высокие уровни ПРМ, в том числе фуриозина и КМЛ, по сравнению со стандартными сухими молочными смесями [71, 73]. Кроме того, в составе детских смесей присутствуют триглицериды (сложные эфиры глицерина и одноосновных жирных кислот), содержащие карбонильные группы, что также вносит свой вклад в образование ПРМ. Реакция Майяра может идти ускоренными темпами за счет присутствия в смесях минералов и витаминов. С аскорбиновой кислотой и железом связывают увеличение скорости образования гидроксильных радикалов, гликирования

по аминокруппам остатков лизина и окисление триптофана [74]. Имеются поразительные данные о превышении концентрации ПРМ в детских смесях в 670 раз по сравнению с их количеством в грудном молоке [8].

В составе детских молочных смесей ПРМ всасываются в желудочно-кишечном тракте и попадают в кровь ребенка [71]. На рис. 3 представлена примерная схема реакции Майяра в модели детской смеси. Влияние конечных продуктов гликирования на организм человека в долгосрочной перспективе с рождения до зрелого возраста представлено на рис. 4.

Как было продемонстрировано на рис. 2, в процессе изготовления детской молочной смеси ее компоненты подвергаются термическому воздействию, что приводит к различного рода химическим реакциям между ними. В частности, карбонильная группа

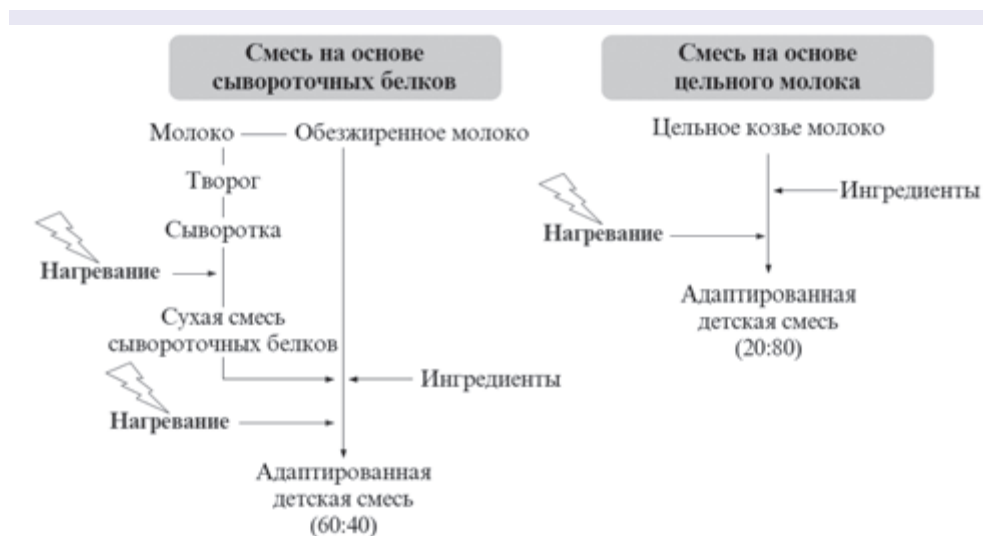


Рис. 2. Схематическое изображение процесса производства детских сухих адаптированных смесей на коровьем или козьем молоке (источник: <https://dgc.co.nz>)

Fig. 2. Schematic representation of the production process of dry adapted infant formulae based on cow or goat milk (source: <https://dgc.co.nz>)

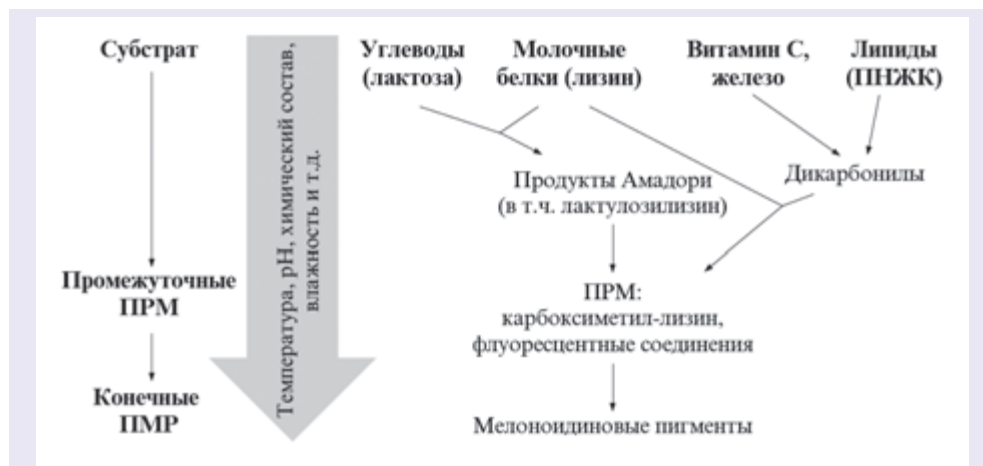


Рис. 3. Примерная схема реакции Майяра в модели детской смеси [75]

\*ПРМ – продукты реакции Майяра

Fig. 3. Possible scheme of Maillard reactions in an infant formula model [75]

\* PPM are Maillard reaction products

лактозы реагирует со свободными аминогруппами, преимущественно с  $\epsilon$ -аминогруппой незаменимой аминокислоты лизина с образованием комплекса лактозолизина (шиффово основание), который в дальнейшем структурно перестраивается в более стабильный продукт Амадори – лактулозолизин (рис. 3). Основными источниками лактозилированных продуктов в смеси являются молочные белки  $\beta$ -лактоглобулин,  $\alpha$ SI- и  $\beta$ -казеин.

Присутствие ПРМ ограничивает перевариваемость молочных белков, блокируя доступность пептидной связи для трипсина и карбоксипептидазы. Лактозилирование белков приводит к снижению пищевой ценности молока и продуктов на его основе, в том числе из-за снижения биодоступности незаменимых аминокислот таких, например, как лизин [8, 10, 18]. Кроме этого, наиболее часто отмечаются деградация и потери таких аминокислот, как аргинин, метионин, триптофан и гистидин. Тем не менее, пока остается дискуссионным тезис о том, что сывороточные белки, содержащие больше остатков лизина по сравнению с казеинами, могут подвергаться более интенсивному гликированию. Высказанный тезис убеждает в необходимости комплексного подхода изучения того, что делает эти белки более восприимчивыми к реакции Майяра в результате температурного воздействия. Тем более что современные данные весьма противоречивы и в некоторых случаях

являются взаимоисключающими. Например, с одной стороны, известно, что сухая молочная сыворотка в составе молочных смесей является дополнительным источником ПРМ, потенциально влияющих на биодоступность лизина [76]. С другой стороны, на модели молодых поросят продемонстрировано, что биодоступность аминокислот, включая лизин, в смеси на основе козьего молока была аналогична таковой в смеси на основе сывороточных белков коровьего молока [77].

Доступность незаменимой аминокислоты лизина является важным критерием характеристики детских молочных смесей, поскольку смесь может быть единственным источником этой аминокислоты для ребенка, находящегося на искусственном вскармливании. Для определения биодоступного лизина разработаны методы, позволяющие с разной степенью физической корректности изучать модельные системы самой разнообразной сложности [17]. Например, по содержанию количества фуринозидов в детских смесях был рассчитан в процентах диапазон связанного лизина (от 19,6% до 34%) от общего его количества [78]. Однако, несмотря на то, что более 30% лизина в некоторых детских смесях может быть в связанном состоянии, уровень биодоступного лизина обычно остается выше рекомендуемого минимального уровня.

В предыдущих работах мы подчеркивали, что поверхностная трактовка данных относительно белков



Рис. 4. Влияние конечных продуктов гликирования на организм человека в долгосрочной перспективе с рождения до зрелого возраста [18]

\*ПРМ – продукты реакции Майяра

\*Сплошная линия – доказанные эффекты; пунктирная линия – эффекты слабо документированы и нуждаются в дальнейшем изучении

Fig. 4. Influence of final glycation products on the human organism from birth to adulthood [18]

\* ПРМ are Maillard reaction products

\* Solid line – proven effects; dotted line – effects that are poorly documented and need further study



в грудном молоке и преувеличенная оценка значимости каких-либо белковых фракций в составе детских смесей на основе молока сельскохозяйственных животных, нежелательны с позиций доказательной медицины [79, 80]. Ошибочными могут представляться суждения некоторых авторов о большей близости детских смесей с соотношением белков молочной сыворотки и казеинов 60:40 к белковому составу женского молока. Подобная несовершенная адаптация заключается в достижении типичного для грудного молока соотношения основных групп молочных белков за счет внесения молочной сыворотки. Важно понимать, что при этом типы белков не меняются и аминокислотный состав не становится идентичным составу грудного молока [80]. Добавление белков молочной сыворотки в смеси на основе коровьего молока целесообразно прежде всего с позиции улучшения профиля заменимых и незаменимых аминокислот. Однако даже достигнутое соотношение основных групп молочных белков в смесях на основе коровьего молока не является достаточным условием для формирования профиля аминокислот в крови ребенка, повторяющего профиль грудного молока. Не тождественна при этом скорость опорожнения желудка и эффективность усвоения пищевых веществ из детской молочной смеси. Более того, при изготовлении такого типа питания в процесс производства вводятся дополнительные этапы, включая удаление молочного жира и внесение молочной сыворотки. С другой стороны, дополнительное внесение сыворотки и усложнение технологического процесса не требуется в случае детских адаптированных смесей, изготовленных на основе цельного козьего молока с нативным соотношением

основных групп белков молока 20:80. Убедительно доказано, что данный тип смеси обеспечивает ребенка всеми необходимыми аминокислотами и поддерживают его нормальный рост и развитие [81]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что в смеси на основе цельного козьего молока без добавления молочной сыворотки, содержание КМЛ минимально (рис. 5). Из рисунка видно, что увеличение концентрации сывороточных белков до 60% в смеси на основе козьего молока некоторых производителей вызывает рост КМЛ. В смесях на основе коровьего молока, даже при нативном соотношении основных групп молочных белков, КМЛ выше, чем в смесях на основе козьего молока, а при увеличении концентрации сывороточных белков до 60% виден многократный рост ПРМ по маркеру КМЛ. Полученные данные позволяют предположить, что в любом случае сывороточные белки коровьего молока кажутся восприимчивы к реакции Майара по сравнению с белками козьего молока, а попытка приведения соотношения сывороточных белков и казеинов в соответствие с грудным молоком вызывает резкое увеличение интенсивности реакции Майара и увеличение концентрации нежелательных продуктов. В этом смысле наименьший риск негативного воздействия сохраняется в смесях на основе цельного козьего молока с сохраненным нативным соотношением основных белков.

Ключевыми достижениями молочной промышленности являются снижение потерь питательных и биологически активных веществ в переработанном молоке и создание на его основе разнообразных продуктов питания, безопасных для детей и взрослых. Применение технологического процесса термической обработки

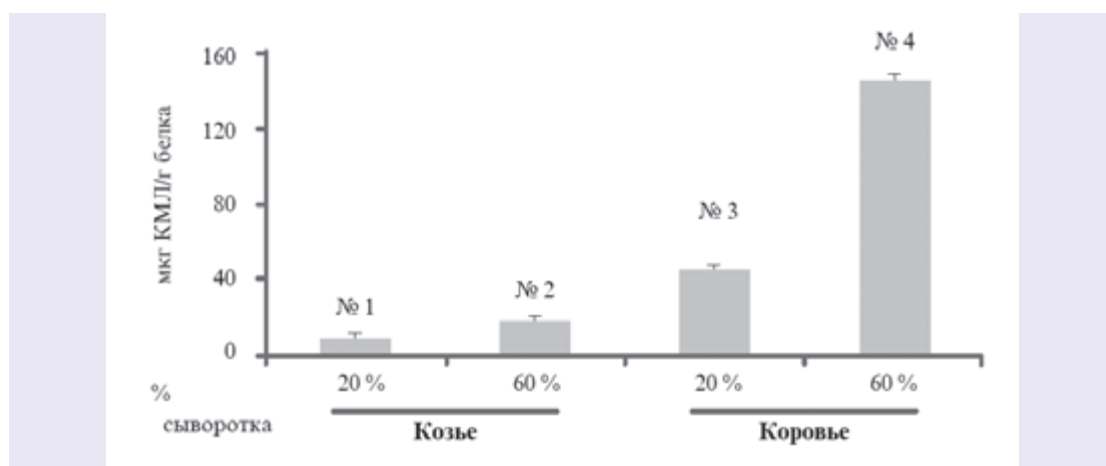


Рис. 5. Общий уровень N-карбоксиметил-лизина (КМЛ) в детских адаптированных смесях, изготовленных на основе коровьего или козьего молока с различным соотношением основных групп молочных белков.

Представлены следующие типы смесей: (1) на козьем молоке с соотношением сывороточных белков и казеинов 20:80 ( $n=33$ ); (2) на козьем молоке с соотношением белков 60:40 ( $n=8$ ); (3) на коровьем молоке с соотношением белков 20:80 ( $n=11$ ); (4) на коровьем молоке с соотношением белков 60:40 ( $n=15$ ) [82]

Fig. 5. The total level of N-carboxymethyl-lysine (CML) in infant adapted formulae made from cow or goat milk, with different ratios of the major groups of milk proteins. The following types of formulae are shown in the figure: (1) goat milk with a ratio of whey and casein proteins 20:80 ( $n=33$ ); (2) goat milk with a protein ratio of 60:40 ( $n=8$ ); (3) cow milk with a protein ratio of 20:80 ( $n=11$ ); (4) cow milk with a protein ratio of 60:40 ( $n=15$ ) [82]

молока необходимо, прежде всего, для обеспечения микробиологической безопасности и продления сроков годности и хранения продуктов питания на его основе. Однако этот процесс зачастую сопровождается рядом нежелательных изменений физико-химических характеристик и, что наиболее важно, снижением пищевой ценности продукта. Все последствия негативного воздействия ПРМ на организм человека в коротко- и долгосрочной перспективе еще только предстоит определить в ходе дальнейших комплексных клинических исследований. Однако уже сегодня понятно, что гликирование молочных белков может изменять их протеолиз [83, 84]. Такие ПРМ, как КМЛ способны модулировать микробиоту кишечника [85, 86]. У младенцев, получавших с молочным питанием повышенные уровни КМЛ, регистрировали повышенные уровни этого соединения в образцах плазмы и мочи [68, 87]. Продукты реакции Майара могут изменять аллергенный потенциал пищевых белков [88], а связь ПРМ с повышенным риском возникновения аллергии у детей раннего возраста была постулирована [89]. Непродолжительное воздействие КМЛ не оказывало негативного влияния на чувствительность к инсулину или биомаркеры окислительного стресса и воспаления у здоровых детей в возрасте от 3 до 14 мес. [87].

Понятно, что ингредиенты, используемые в детских молочных смесях, заметно влияют на их качество. Однако есть всего лишь несколько исследований, в которых были установлены отношения между присутствием или отсутствием ПРМ и качеством готовых продуктов. С другой стороны, существует множество исследований о тепловом повреждении белков в результате реакции Майара в сухих молочных смесях, но мало где оценивается потенциальный риск для здоровья младенцев вследствие употребления различных типов коммерческих молочных смесей [90]. Если обсуждается биологическая значимость долгосрочного потребления смесей, то представляется разумным изучить варианты сокращения вероятности реакций

Майара в условиях производства молочных смесей для детей раннего возраста. Очевидно, что учет реакции Майара, вернее, учет рисков появления в детской молочной смеси нежелательных химических субстанций, являющихся производными реакции Майара, может помочь более рационально планировать обработку молока-сырья в сторону минимизации количества стадий обработки и снижения технологической нагрузки на конечный продукт. Снижение риска появления продуктов реакции Майара в детских молочных смесях обеспечивает сохранение оптимального уровня питательной и биологической ценности.

В настоящее время выявляется, с одной стороны, стремление производителей адаптировать детские молочные смеси по образцу грудного молока и включение с этой целью дополнительных технологических этапов, связанных, в том числе, с внесением термически обработанных сывороточных белков. С другой стороны, растет понимание нежелательности увеличения в смесях потенциально опасных ПРМ, неизбежно сопровождающих термически обработанные дополнительные сывороточные белки. Есть все основания считать, что соотношение «польза/риск» самой процедуры приведения молочной смеси к «золотому стандарту» женского молока по ориентиру только внешнего сходства, то есть по соотношению белков молочной сыворотки и казеинов, склоняется к перевешиванию доли рисков вследствие накопления ПРМ. Сохранение природного соотношения белков молочной сыворотки и казеинов козьего молока в основе детской смеси и исключение этапа коррекции в том чрезвычайно упрощенном смысле, который декларируют некоторые производители адаптированных смесей, сохраняет высокий уровень безопасности при должной питательной и функциональной ценности. А возможности адаптации путем внесения дополнительного количества сывороточных белков в термически обработанной форме во многом ограничиваются рамками реакции Майара.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *John Mallett.* Malt: A practical Guide from field to brewhouse. Brewers Publications, 2014; 300.
2. *Maillard L.C.* Action des acides aminés sur les sucres: formation des mélanoidines par voie méthodique. C R Hebd. Séances Acad. Sci. 1912; 154, 66–68.
3. *Rahbar S., Blumenfeld O., Ranney H.M.* Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Biochem Biophys Res Commun 1969; 36:838–843.
4. *Vistoli G., De Maddis D., Cipak A. et al.* Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their mechanisms of formation. Free Radic Res 2013; 47:3–27. DOI: 10.3109/10715762.2013.815348.
5. *Delgado-Andrade C., Fogliano V.* Dietary advanced glycosylation end-products (dAGEs) and melanoidins formed through Maillard reaction: Physiological consequences of their intake. Annual Review of Food Science and Technology 2018; 9:271–91. DOI: 10.1146/annurev-food-030117-012441.
6. *Zhao M., Wang P., Li D. et al.* Protection against neoformed contaminants (NFCs)-induced toxicity by phytochemicals. Food Chem Toxicol 2017; 108(Pt B):392–406. DOI: 10.1016/j.fct.2017.01.023.
7. *Nguyen H.T., van der Fels-Klerx H.J., van Boekel M.A.* N-ε-(carboxymethyl)lysine: A Review on analytical methods, formation, and occurrence in processed food, and health impact. Food Reviews International 2013; 30(1):36–52. DOI: 10.1080/87559129.2013.853774.
8. *Pischetsrieder M., Henle T.* Glycation products in infant formulas: chemical, analytical and physiological aspects. Amino Acids 2012; 42:1111–118. DOI: 10.1007/s00726-010-0775-0.
9. *Birlouez-Aragon I., Pischetsrieder M., Leclère J. et al.* Assessment of protein glycation markers in infant formulas. Food Chem 2004; 87:253–259. DOI: 10.1016/j.foodchem.2003.11.019.

10. *Gonzales A.S., Naranjo G.B., Malec L.S. et al.* Available lysine, protein digestibility and lactulose in commercial infant formulas. *Int. Dairy J* 2003; 13:95–99. DOI: 10.1016/S0958-6946(02)00173-5.
11. *Cardoso H.B., Wierenga P.A., Gruppen H. et al.* Maillard induced glycation behaviour of individual milk proteins. *Food Chem* 2018; 252:311–317. DOI:10.1016/j.foodchem.2018.01.106.
12. *Czerwenka C., Maier I., Pittner F., et al.* Investigation of the lactosylation of whey proteins by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006; 54(23):8874–882. DOI:10.1021/jf061646z.
13. *Nacka F., Chobert J.M., Burova T., et al.* Induction of new physicochemical and functional properties by the glycosylation of whey proteins. *Journal of Protein Chemistry* 1998; 17(5):495–503;
14. *Kwak E.J., Lim S.I.* The effect of sugar, amino acid, metal ion, and NaCl on model Maillard reaction under pH control. *Amino Acids* 2004; 27:85–90. DOI:10.1007/s00726-004-0067-7.
15. *Finot P.A., Deutsch R., Bujard E.* The extent of the Maillard reaction during the processing of milk. *Prog Food Nutr Sci* 1981; 5:345–55.
16. *Henle T., Walter H., Klostermeyer H.* Evaluation of the extent of the early Maillard-reaction in milk products by direct measurement of the Amadori-product lactulosyllysine. *Z Lebensm Unters Forsch* 1991; 193:119–122.
17. *Lund M.N., Ray C.A.* Control of Maillard reactions in foods: Strategies and chemical mechanisms. *J. Agric. Food Chem* 2017; 65:4537–552. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b00882.
18. *Uribarri J.* Dietary AGEs and their role in health and disease. CRC Press, 2017; 384.
19. *Mericq V., Piccardo C., Cai W. et al.* Maternally transmitted and food-derived glycotoxins: a factor preconditioning the young to diabetes? *Diabetes Care* 2010; 33:2232–237. DOI: 10.2337/dc10-1058.
20. *Birlouez-Aragon I., Saavedra G., Tessier F.J. et al.* A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1220–226. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28737.
21. *Goh S.Y., Cooper M.E.* Clinical review: The role of advanced glycation end- products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1143–152. DOI: 10.1210/jc.2007-1817.
22. *Sandu O., Song K., Cai W. et al.* Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotoxin intake. *Diabetes* 2005; 54:2314–319.
23. *Uribarri J., Cai W., Ramdas M. et al.* Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care* 2011; 34:1610–616. DOI: 10.2337/dc11-0091.
24. *Sun H., Yuan Y., Sun Z.* Update on mechanisms of renal tubule injury caused by advanced glycation end-products. *Biomed Res Int* 2016; 5475120. DOI: 10.1155/2016/5475120.
25. *Jensen L.J., Ostergaard J., Flyvbjerg A.* AGE-RAGE and AGE cross-link interaction: important players in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Horm Metab Res* 2005; 37:26–34. DOI: 10.1055/s-2005-861360
26. *Rai D.S., Choudhury D., Welbourne T.C. et al.* Advanced glycation end- products: a nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:365–80. DOI: 10.1016/S0272-6386(00)70189-2.
27. *Santos J.C., Valentim I.B., de Araújo O.R. et al.* Development of nonalcoholic hepatopathy: contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *Int J Mol Sci* 2013; 14:19846–66. DOI: 10.3390/ijms141019846.
28. *Hyogo H., Yamagishi S., Iwamoto K. et al.* Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1112–119. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04943.x.
29. *Yağmur E., Tacke F., Weiss C. et al.* Elevation of N-epsilon-(carboxymethyl)lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver diseases an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2006; 39:39–45. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.07.016.
30. *Diamanti-Kandarakis E., Piperi C., Kalofoutis A. et al.* Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2005; 62:37–43. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.07.016.
31. *Diamanti-Kandarakis E., Piperi C., Patsouris E. et al.* Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochem Cell Biol* 2007; 127:581–9. DOI: 10.1007/s00418-006-0265-3.
32. *Kandarakis S.A., Piperi C., Topouzis F. et al.* Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. *Prog Ret Eye Res* 2014; 42:85–102. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.05.002.
33. *Kandarakis S.A., Piperi C., Moschonas DP et al.* Dietary glycotoxins induce RAGE and VEGF up-regulation in the retina of normal rats. *Exp Eye Res.* 2015; 137:1–10. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.017.
34. *Sharaf H., Matou-Nasri S., Wang Q. et al.* Advanced glycation end-products increase proliferation, migration and invasion of the breast cancer cell line MDA-MB-231. *Biochim Biophys. Acta* 2015; 1852:429–41. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.12.009.
35. *Van Heijst J.W., Niessen H.W., Hoekmann K. et al.* Advanced glycation end- products in human cancer tissues: detection of Nepsilon-(carboxymethyl) lysine and argpyrimidine. *Ann N Y Acad Sci.* 2005, 1043:725––33; DOI: 10.1196/annals.1333.084
36. *Jiao L., Weinstein S.J., Albanes D. et al.* Evidence that serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end-products are inversely associated with pancreatic cancer risk: a prospective study. *Cancer Res* 2011; 71:3582–589. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2573.
37. *Luevano-Contreras C., Chapman-Novakofski K.* Dietary advanced glycation end-products and aging. *Nutrients* 2010; 2:1247–265. DOI: 10.3390/nu2121247.
38. *Firmin S., Elmhiri G., Crepin D., et al.* Formula derived Maillard reaction products in post-weaning intrauterine growth-restricted piglets induce developmental programming of hepatic oxidative stress independently of microRNA-21 and microRNA-155. *J Dev Orig Health Dis* 2018; 9:1–7. DOI: 10.1017/S2040174417001015.
39. *Holik A.K., Lieder B., Kretschy N., et al.* N(ε)-Carboxymethyl-lysine increases the expression of miR-103/143 and enhances lipid accumulation in 3T3-L1 Cells. *J Cell Biochem* 2016; 117(10):2413–22. DOI: 10.1002/jcb.25576.
40. *Ramasamy R., Vannucci S.J., Yan S.S.D. et al.* Advanced glycation end-products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15:16–28. DOI: 10.1093/glycob/cwi053.
41. *Hilmenyuk T., Bellinghausen I., Heydenreich B., et al.* Effects of glycation of the model food allergen ovalbumin on antigen uptake and presentation by human dendritic cells. *Immunology* 2010; 129(3):437–45. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03199.x.
42. *Ilchmann A., Burgdorf S., Scheurer S., et al.* Glycation of a food allergen by the Maillard reaction enhances its T-cell immunogenicity: Role of macrophage scavenger receptor class A type I and II. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1):175–83. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.013.
43. *Baskara I., Niquet-Leridon C., Anton P.M. et al.* Neofomed compounds from the Maillard reaction in infant formulas: a new risk factor for allergy? *EMJ Allergy Immunol* 2017; 2(1):87-93.
44. *Ullah M.A., Loh Z., Gan W.J. et al.* Receptor for advanced glycation end- products and its ligand high-mobility group box-1 mediate allergic airway sensitization and airway in-



- flammation. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 440–50. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1035.
45. *Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al.* The receptor for advanced glycation end-products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am J Pathol* 2012; 181:1215–225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
  46. *Oczypok E.A., Milutinovic P.S., Alcorn J.F. et al.* Pulmonary receptor for advanced glycation end-products promotes asthma pathogenesis through IL-33 and accumulation of group 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:747–564. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.011.
  47. *Kierdorf K., Fritz G.* RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol* 2013; 94(1):55–68. DOI: 10.1189/jlb.1012519.
  48. *Skovgaard D., Svensson R.B., Scheijen J., et al.* An advanced glycation endproduct (AGE)-rich diet promotes accumulation of AGEs in Achilles tendon. *Physiol Rep* 2017; 5(6):e13215. DOI: 10.14814/phy2.13215.
  49. *Egawa T., Tsuda S., Goto A., et al.* Potential involvement of dietary advanced glycation end products in impairment of skeletal muscle growth and muscle contractile function in mice. *Br J Nutr* 2017; 117(1):21–29. DOI: 10.1017/S0007114516004591.
  50. *Kutlu T.* Dietary glycotoxins and infant formulas. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 179–85. DOI: 10.5152/TurkPediatri-Ars.2016.2543.
  51. *Moscovici A.M., Joubran Y., Briard-Bion V., et al.* The impact of the Maillard reaction on the in vitro proteolytic breakdown of bovine lactoferrin in adults and infants. *Food Funct* 2014; 5(8):1898–908. DOI: 10.1039/c4fo00248b.
  52. *O'Brien J., Morrissey P.A.* Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr* 1989; 28:211–48. DOI: 10.1080/10408398909527499.
  53. *Lee K.-G., Shibamoto T.* Toxicology and antioxidant activities of non-enzymatic browning reaction products: review. *Food Rev. Int* 2002; 18:151–75. DOI: 10.1081/FRI-120014356
  54. *Liu X., Zheng L., Zhang R., et al.* Toxicological evaluation of advanced glycation end product N $\epsilon$ -(carboxymethyl)lysine: Acute and subacute oral toxicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 77:65–74. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.02.013.
  55. *Koschinsky T., He C.J., Mitsuhashi T. et al.* Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:6474–479.
  56. *Foerster A., Kuhne Y., Henle T.* Studies on absorption and elimination of dietary Maillard reaction products. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:474–481. DOI:10.1196/annals.1333.054.
  57. *Cerami C., Founds H., Nicholl I. et al.* Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94:13915–13920.
  58. *Korbet S.M., Makita Z., Firanek C.A. et al.* Advanced glycosylation end- products in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(4):588–91.
  59. *Makita Z., Radoff S., Rayfield E.J. et al.* Advanced glycosylation end- products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325(12):836–42. DOI: 10.1056/NEJM199109193251202.
  60. *Makita Z., Bucala R., Rayfield E.J. et al.* Reactive glycosylation end-products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994; 343(8912):1519–522. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92935-1.
  61. *Qu W., Yuan X., Zhao J., et al.* Dietary advanced glycation end-products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61(10). DOI: 10.1002/mnfr.201700118.
  62. *Seiquer I., Rubio L.A., Peinado M.J., et al.* Maillard reaction products modulate gut microbiota composition in adolescents. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(7):1552–560. DOI: 10.1002/mnfr.201300847.
  63. *Tuohy K.M., Hinton D.J., Davies S.J., et al.* Metabolism of Maillard reaction products by the human gut microbiota-implications for health. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50(9):847–57. DOI: 10.1002/mnfr.200500126.
  64. *Wiame E., Delpierre G., Collard F. et al.* Identification of a pathway for the utilization of the Amadori product fructoselysine in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 2002; 277(45):42523–9. DOI: 10.1074/jbc.M200863200.
  65. *Borrelli R.C., Fogliano V.* Bread crust melanoidins as potential prebiotic ingredients. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49(7):673–8. DOI:10.1002/mnfr.200500011
  66. *Alamir I., Niquet-Leridon C., Jacolot P. et al.* Digestibility of extruded proteins and metabolic transit of N $\epsilon$ -carboxymethyllysine in rats. *Amino Acids* 2013; 44 (6):1441–449. DOI: 10.1007/s00726-012-1427-3.
  67. *Hellwig M., Bunzel, D., Huch M. et al.* Stability of individual Maillard reaction products in the presence of the human colonic microbiota. *J. Agric. Food Chem* 2015; 63:6723–730. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b01391.
  68. *Dittrich R., Hoffmann I., Stahl P. et al.* Concentrations of N $\epsilon$ -epsilon-carboxymethyllysine in human breast milk, infant formulas, and urine of infants. *J Agric Food Chem* 2006; 54(18):6924–928. DOI:10.1021/jf060905h.
  69. *Tareke E., Forslund A., Lindh C.H. et al.* Isotope dilution ESI-LC-MS/MS for quantification of free and total N $\epsilon$ -(1-Carboxymethyl)-l-Lysine and free N $\epsilon$ -(1-Carboxyethyl)-l-Lysine: Comparison of total N $\epsilon$ -(1-Carboxymethyl)-l-Lysine levels measured with new method to ELISA assay in gruel samples. *Food Chemistry* 2013; 141(4):253–259. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.07.003.
  70. *Chávez-Servín J.L., de la Torre Carbot K., García-Gasca T., et al.* Content and evolution of potential furfural compounds in commercial milk-based infant formula powder after opening the packet. *Food Chem* 2015; 166:486–91. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.06.050.
  71. *Šebeková K., Saavedra G., Zumpe C. et al.* Plasma Concentration and Urinary Excretion of N $\epsilon$ -(Carboxymethyl) lysine in Breast Milk—and Formula-fed Infants. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008; 1126(1):177–180. DOI: 10.1196/annals.1433.049.
  72. *Delatour T., Hegele J., Parisod V. et al.* Analysis of advanced glycation endproducts in dairy products by isotope dilution liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. The particular case of carboxymethyllysine. *Journal of Chromatography A* 2009; 1216(12):2371–381. DOI: 10.1016/j.chroma.2009.01.011.
  73. *Birlouez-Aragon I., De Saint Louvent E., Stahl P. et al.* Protein hydrolysis of infant formulas strongly activates the Maillard reaction. *J. Pediatr. Gastr. Nutr* 2004; 39:141–45.
  74. *Leclère J., Birlouez-Aragon I., Meli M.* Fortification of milk with iron-ascorbate promotes lysine glycation and tryptophan oxidation. *Food Chem* 2002; 76:491–99. DOI: 10.1016/S0308-8146(01)00369-7.90
  75. *Roux S., Courel M., Ait-Ameur L. et al.* Kinetics of Maillard reactions in model infant formula during UHT treatment using a static batch ohmic heater. *Dairy science & technology* 2009; 89(3-4):349–362. DOI: 10.1051/dst/2009015.
  76. *Contreras-Calderon J., Guerra-Hernandez E., Garcia-Villanova B.* Indicators of non-enzymatic browning in the evaluation of heat damage of ingredient proteins used in manufactured infant formulas. *Eur Food Res Technol* 2008; 227:117–24. DOI: 10.1007/s00217-007.
  77. *Rutherford S., Darragh A.J., Hendriks W.H. et al.* True Ileal Amino Acid Digestibility of Goat and Cow Milk Infant Formulas. *Journal of Dairy Science* 2006; 89(7):2408–413. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72313-X.



78. *Martysiak-Żurowska D., Stolyhwo A.* Content of furosine in infant formulae and follow-on formulae. *Pol. J. Food Nutr. Sci* 2007; 57(2):185–90.
79. *Скидан И.Н., Пырьева Е.А., Конь И.Я.* Белки грудного молока как целевой ориентир для совершенствования рецептур детских адаптированных молочных смесей. *Вопросы Питания* 2017; 86 (4):130–142. [Skidan I.N., Pyr'eva E.A., Kon' I.Ya. Breast milk proteins as a focus for the improvement of recipes for infant adapted milk formulae. *Voprosy pitaniia*. 2017; 86 (4): 130–42. (in Russ)].
80. *Скидан И.Н., Пырьева Е.А., Конь И.Я.* Развитие индустрии смесей заменителей грудного молока. *Вопросы Питания* 2017; 86(5):91–98. [Skidan I.N., Pyr'eva E.A., Kon' I.Ya. Development of the infant formula industry. *Voprosy pitaniia*. 2017; 86 (5):91–98. (in Russ)].
81. *Zhou S.J., Sullivan T., Gibson R.A. et al.* Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomised controlled trial. *Br. J. Nutr* 2014; 111:1641–651. DOI: 10.1017/S0007114513004212.
82. *Prosser C., Carpenter E., Hodgkinson A.* Advanced Glycation End-products in formula. *JPGN* 2017; 64(1):836.
83. *Joubert Y., Moscovici A., Portmann R. et al.* Implications of the Maillard reaction on bovine alpha-lactalbumin and its proteolysis during in vitro infant digestion. *Food & Function* 2017; 8(6):2295-2308. DOI: 10.1039/c7fo00588a.
84. *Zhao D., Li L., Le T.T. et al.* Digestibility of Glyoxal-Glycated  $\beta$ -Casein and  $\beta$ -Lactoglobulin and Distribution of Peptide-Bound Advanced Glycation End Products in Gastrointestinal Digests. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2017; 65(28):5778-5788. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b01951.
85. *Qu W., Yuan X., Zhao J., et al.* Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. *Mol Nutr* 2017; 61(10). DOI: 10.1002/mnfr.201700118.
86. *Seiquer I., Rubio L.A., Peinado M.J. et al.* Maillard reaction products modulate gut microbiota composition in adolescents. *Molecular Nutrition & Food Research* 2014; 58(7):1552-1560. DOI: 10.1002/mnfr.201300847.
87. *Klenovics K.S., Boor P., Somoza V. et al.* Advanced glycation end-products in infant formulas do not contribute to insulin resistance associated with their consumption. *PLoS ONE* 2013; 8(1): e53056. DOI: 10.1371/journal.pone.0053056.
88. *Teodorowicz M., Van Neerven J., Savelkoul H.* Food processing: The influence of the Maillard Reaction on immunogenicity and allergenicity of food proteins. *Nutrients*; 2017; 9(8):835. DOI: 10.3390/nu9080835.
89. *Smith P.K., Masilamani M., Li X.-M., Sampson H.A.* The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 139(2):429-37. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.040.
90. *Contreras-Calderón J., Guerra-Hernández E., García-Villanova B. et al.* Effect of ingredients on non-enzymatic browning, nutritional value and furanic compounds in Spanish infant formulas. *Journal of Food and Nutrition Research* 2017; 5(4):243–252. DOI:10.12691/jfnr-5-4-6.

Поступила 25.06.18

Received on 2018.06.25

**Конфликт интересов:**

*И.Н. Скидан является руководителем научного отдела компании «Бибиколь Рус», эксклюзивного дистрибьютора детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока в Российской Федерации; К. Проссер является руководителем научного отдела компании «Дэйри Гоат Кооператив» (Новая Зеландия), производящей детские адаптированные смеси на основе цельного козьего молока; И.Н. Захарова подтверждает отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

**Conflict of interest:**

*I.N. Skidan is the head of the scientific department of Bibicall, the exclusive distributor of infant adapted formulae based on whole goat milk in the Russian Federation; K. Prosser is the head of the scientific department of the company «Dairy Goat Cooperative» (New Zealand), which produces infant adapted formulae based on whole goat milk; I.N. Zakharova confirms the absence of conflict of interests and financial support, which must be reported.*