

# ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ О ЖИРОВОМ ПРОФИЛЕ ГРУДНОГО МОЛОКА И СОВРЕМЕННЫХ ИСКУССТВЕННЫХ СМЕСЕЙ

## ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ?

В статье представлен современный взгляд на жировой профиль грудного молока (ГМ) и современных искусственных смесей. Молочный жир ГМ является основным источником энергии в организме младенца. Основу жирового компонента ГМ составляют триглицериды, которые представлены жировыми глобулами молока. ГМ характеризуется также оптимальным содержанием и соотношением жирных кислот. В нем присутствуют эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), такие как линолевая и  $\alpha$ -линоленовая кислоты с производными. ПНЖК включаются в состав молока, оказывая как краткосрочное, так и долгосрочное влияние на развитие младенца. В статье приведены результаты исследований, показавшие роль добавок рыбьего жира в рацион беременных и кормящих женщин, что приводило к значительному увеличению содержания докозагексаеновой кислоты в молоке. Доказано, что ПНЖК обеспечивают формирование головного мозга, нейросетчатки у младенцев, участвуют в иммунологических процессах. Пальмитиновая кислота является наиболее распространенным насыщенным жиром в ГМ. Если в организм младенца поступает пальмитиновая кислота, расположенная в Sn-1 и Sn-3 положении, это оказывает влияние на образование нерастворимых кальциевых мыл и появление более плотного стула. Эти свойства  $\beta$ -пальмитата учитываются при разработке новых подходов к созданию смесей для питания детей, приближая их жировой состав к составу ГМ. Уникальный запатентованный компонент DigestX<sup>®</sup>, входящий в состав смесей на основе козьего молока Kabrita<sup>®</sup>Gold, разработан с целью приближения жирового компонента смесей к уникальной структуре жира ГМ. Показано, что смеси с высоким содержанием  $\beta$ -пальмитата обеспечивают различные метаболические функции, а также влияют на формирование иммунитета малыша, состав его кишечного микробиома. Немаловажное значение придается смесям с  $\beta$ -пальмитатом в формировании костного матрикса организма ребенка.

**Ключевые слова:** грудное молоко, искусственное вскармливание, жировой компонент, молочный жир, состав, мембраны жировых глобул молока, триглицериды, полиненасыщенные жирные кислоты, минеральная плотность костной ткани,  $\beta$ -пальмитат, пальмитиновая кислота, компонент, DigestX<sup>®</sup>.

I.N. ZAKHAROVA, A.N. KASYANOVA

Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia

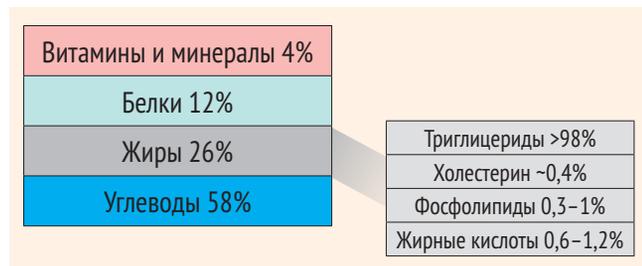
### WHAT DO WE KNOW TODAY ABOUT THE FAT PROFILE OF BREAST MILK AND MODERN ARTIFICIAL INFANT FORMULAS?

The article presents a modern view of the fat acid profile of breast milk (BM) and modern artificial formulas. Milk fat of BM is the main source of energy for baby. Triglycerides, which are represented by fat globules of milk form the basis of the fat component of BM. BM is also characterized by the optimal content and ratio of fatty acids. It contains essential polyunsaturated fatty acids (PUFA), such as linoleic and  $\alpha$ -linolenic acids with derivatives. PUFAs are included in the milk composition, providing both short-term and long-term effects on infant development. The article presents the results of studies showing the role of fish oil supplements in the diet of pregnant and lactating women, which led to a significant increase of docosahexaenoic acid content in the milk. It is proved that PUFAs are involved in the formation of the brain, neuroretina in infants, participate in immunological processes. Palmitic acid is the most common saturated fat in the BM. If palmitic acid, located in Sn-1 and Sn-3 position, is included in the infant feeding, it affects the formation of insoluble calcium soaps and the formation of a stiffer stool. These properties of  $\beta$ -palmitate are taken into account when developing new approaches to creating formulas for feeding children, bringing their fat composition closer to the composition of GM. The unique patented DigestX<sup>®</sup> component, which is part of Kabrita<sup>®</sup> Gold's goat milk mixes, is designed to bring the fat component of the blends closer to the unique structure of BM fat. It is shown that mixtures with a high content of  $\beta$ -palmitate provide various metabolic functions, and affect the formation of the infant immunity, the composition of its intestinal microbiota. The formulas with  $\beta$ -palmitate play an important role in forming the bone matrix of the child.

**Keywords:** breast milk, artificial feeding, fat component, milk fat, composition, milk fat globule membranes, triglycerides, polyunsaturated fatty acids, bone mineral density,  $\beta$ -palmitate, palmitic acid, component, DigestX<sup>®</sup>

Известно, что в целом состав зрелого грудного молока (ГМ) относительно стабилен в отношении содержания его основных компонентов (рис. 1).

**Рисунок 1. Состав зрелого грудного молока**



Молочный жир является основным источником энергии, обеспечивая пул незаменимых жирных кислот (ЖК), способствуя метаболизму жирорастворимых витаминов [2, 4]. Если содержание белков и углеводов в молоке постоянно в течение дня, то содержание жирового компонента ГМ претерпевает изменения в течение суток, достигая максимальных концентраций в дневное время и значительно снижаясь ночью (рис. 2) [3].

Помимо этого, показано значительное колебание содержания жирового компонента в зависимости от периода лактации (рис. 3) [3, 5, 6].

Основу жирового компонента ГМ составляют триглицериды (ТГ), которые представлены жировыми глобулами молока [7]. ТГ образуются в эндоплазматическом ретикулуме из ЖК, поглощенных из кровотока или синтезированных *de novo* в эпителиальных клетках молочной железы из глюкозы. Первой ступенчатой стадией синтеза ЖК является превращение ацетил-СоА в малонил-СоА, затем синтаза-ЖК катализирует последовательные реакции, каждая из которых добавляет двухуглеродистую единицу к растущей цепи ЖК. В большинстве случаев синтез прекращается после образования 16-углеродных цепей, однако содержание в цитозоле эпителиальных клеток молочной железы ацилтиоэфиргидролазы (тиоэстеразы II) обеспечивает прекращение синтеза ЖК при достижении длины цепи в 8–14 звеньев, тем самым синтезируются ЖК со средней длиной цепи, что объясняет их высокий уровень в ГМ [8].

Жировые глобулы молока окружены трехслойной мембраной, называемой мембраной жировых глобул молока (МЖГМ). Она имеет толщину всего несколько нанометров, а сами глобулы достигают в диаметре нескольких микрометров [2, 9]. Но, несмотря на это, данные компоненты являются одними из главных, обеспечивая основные физиологические свойства ГМ.

МЖГМ состоит из белков и липидов, которые составляют более 30% массы сухого вещества мембраны [10]. Основными липидами мембраны являются фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины и сфингомиелины, каждый из которых составляет от 20 до 40% от общего количества фосфолипидов МЖГМ, тогда как фосфатидино-

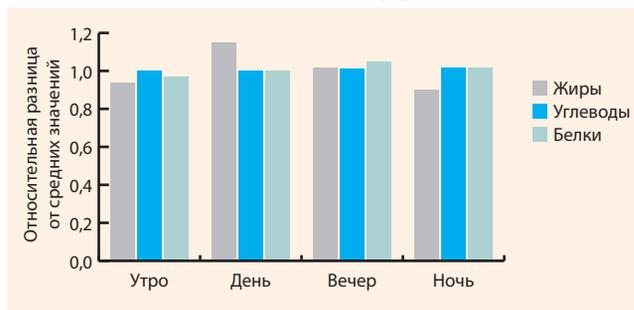
зитол и фосфатидилсерин содержатся в количестве от 5 до 10% [11–13].

Доминирующим сфинголипидом МЖГМ является сфингомиелин, содержащий фосфохолин в качестве головной группы [14]. В экспериментах показано, что сфингомиелин ускоряет созревание кишечника у крыс [15]. Дальнейшие исследования среди крыс показывают системные эффекты сфингомиелина, в т. ч. увеличение миелинизации нервных волокон [16, 17].

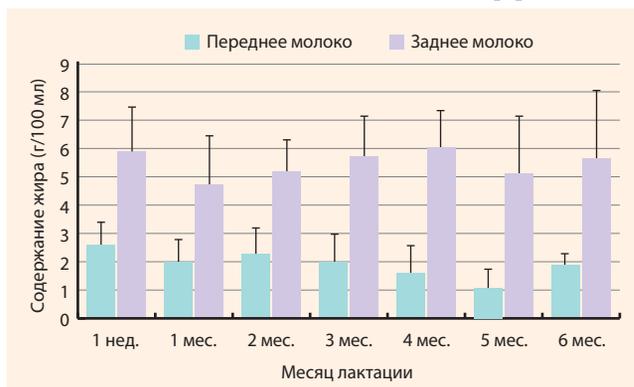
ГМ характеризуется также оптимальным содержанием и соотношением ЖК. В нем содержится достаточное количество насыщенных и моно- и полиненасыщенных ЖК (табл. 1) [18].

Среди мононенасыщенных ЖК особое значение имеет олеиновая кислота. Она образует с белком  $\alpha$ -лактальбумином комплекс HAMLET, который обладает доказанным противоопухолевым эффектом [19, 20]. Причем именно олеиновой кислоте приписывают цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток [20]. В исследованиях продемонстрировано, что комплекс HAMLET индуцирует апоптоз опухолевых клеток [21, 22], взаимодействует с мембранами, ядрами, хроматином и гистонами злокачественных клеток, вызывая их гибель [21, 23]. В экспериментах показано, что использование HAMLET приводит к значительному уменьшению объема глиобластом [24], опухолей мочевого пузыря [25], папиллом кожи человека [26].

**Рисунок 2. Изменение содержания макроэлементов грудного молока в течение суток [3]**



**Рисунок 3. Содержание жира в переднем и заднем молоке в зависимости от периода лактации [3]**



**Таблица 1. Жирные кислоты грудного молока [18]**

Жирные кислоты	% от общего числа ЖК
Докозгексаеновая	0,19
Каприловая	0,21
Каприновая	1,04–1,39
Капроновая	0,07
Лауриновая	6,48–4,71
Линолевая	16–29–17,73
Линоленовая	0,6–1,36
Масляная	0,6
Миристиновая	7,44–3,92
Олеиновая	32,78–31,26
Пальмитиновая	22,24–18,68
Стеариновая	6,45–5,63
Эйкозопентаеновая	0,1

Особого внимания заслуживает наличие в ГМ эссенциальных ПНЖК, таких как линолевая кислота (C18:2n-6) и ее производные: дигомо-γ-линоленовая кислота (C20:3n-6), арахидоновая кислота (C20:4n-6), относящиеся к семейству ω-6-кислот, а также ПНЖК из семейства ω-3-кислот, включая α-линоленовую кислоту (C18:3n-3) и ее производные: эйкозопентаеновую (C20:5n-3) и докозгексаеновую (C22:6n-3) кислоты [2].

Показано, что ПНЖК включаются в состав молока либо посредством прямого поступления из продуктов питания (таким образом опосредуется краткосрочное влияние диеты), либо путем включения их в состав молока из пула ЖК, что характеризует долгосрочный эффект диеты матери [27, 28]. Так, J.T. Vrenna et al. в метаанализе, включающем 65 исследований, показали, что уровни арахидоновой и докозгексаеновой кислоты в ГМ различаются между различными группами населения соответственно их пищевым привычкам [29].

Доказано, что употребление жирной рыбы матерью способно обеспечить оптимальное содержание ω-3-кислот для плода во время беременности и для младенца во время периода грудного вскармливания [30]. Показано, что транспорт линолевой кислоты в молоко происходит

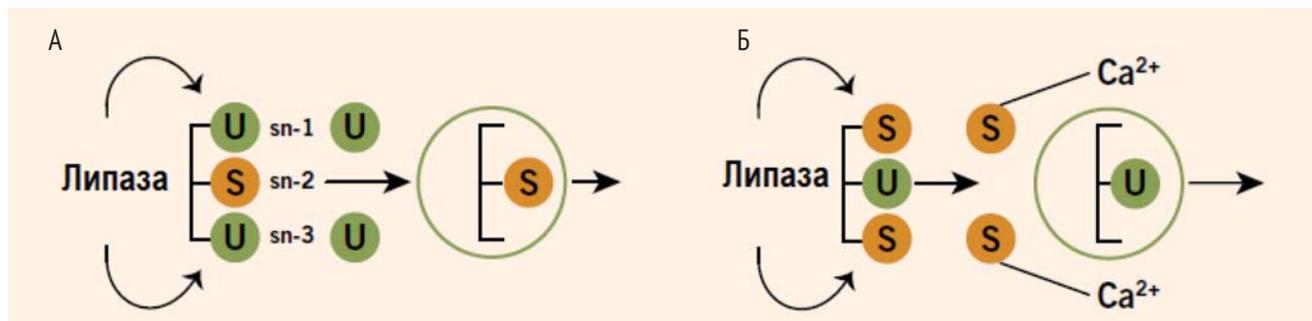
уже через 12 ч после ее употребления [31]. Помимо этого, установлено, что около 30% линолевой кислоты, содержащейся в ГМ, поступают в молоко непосредственно из продуктов питания, тогда как около 11% дигомо-γ-линоленовой кислоты и 1,2% арахидоновой кислоты молока поступают из депо. Таким образом, установлено, что около 65% арахидоновой кислоты молока было непосредственно получено из продуктов, которые употребляются в пищу мать [32].

В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что добавление в рацион беременных и кормящих женщин рыбьего жира приводит к значительному увеличению содержания докозгексаеновой кислоты [33–36]. Помимо этого, показано, что для увеличения содержания докозгексаеновой кислоты в ГМ на 1% необходимо ее употребление в количестве 1,1 г [37].

Актуальность эндогенного синтеза длинноцепочечных (ДЦ) ПНЖК, входящих в состав ГМ, также продемонстрирована несколькими исследованиями, которые показали, что, подобно плазме, эритроцитам и жировой ткани, генотип десатуразы и элонгазы, участвующих в превращении незаменимых ЖК в ДЦ ПНЖК, связаны с соответствующими процентными соотношениями ЖК в молоке [38–41].

**Жировые глобулы молока окружены трехслойной мембраной, называемой мембраной жировых глобул молока. Она имеет толщину всего несколько нанометров, а сами глобулы достигают в диаметре нескольких микрометров. Но, несмотря на это, данные компоненты являются одними из главных, обеспечивая основные физиологические свойства ГМ**

Период новорожденности характеризуется интенсивным темпом развития нервной системы, что создает повышенные требования к поступающим в организм ребенка компонентам. ДЦ ПНЖК, в частности арахидоновая, эйкозопентаеновая и докозгексаеновая кислоты, обеспечивают формирование головного мозга, нейросетчатки у младенцев [42]. Помимо этого, ПНЖК участвуют в иммунологических процессах, обеспечивая синтез ряда классов простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, что свидетельствует о важной роли ПНЖК в созревании инфантильной иммунной системы [43].

**Рисунок 4. Этерификация пальмитиновой кислоты в составе жирового компонента грудного молока (А) и растительных масел (Б)**

В последнее время возрастает интерес к пальмитиновой кислоте (C16:0). Последняя является преобладающей насыщенной ЖК в пищевом рационе человека и наиболее распространенным насыщенным жиром в ГМ. Ее содержание в ГМ составляет около 20–25% от общего содержания ЖК. В ГМ пальмитиновая кислота этерифицируется преимущественно в Sn-2 положении ( $\beta$ -пальмитат) в молекуле глицерола (рис. 4А) [44, 45]. Однако в растительных маслах, используемых для изготовления молочных смесей для питания детей, пальмитиновая кислота этерифицируется до Sn-1,3 положения триглицерида (альфа, альфа-пальмитат) (рис. 4Б) [46].

Важность наличия преимущественно  $\beta$ -пальмитата в ГМ объясняется физиологическими особенностями пищеварительного тракта новорожденных. Так, первым ферментом, принимающим участие в переваривании жиров, выступает желудочная липаза, которая у новорожденных к моменту рождения достаточно хорошо функционирует. Липаза поджелудочной железы (ПЖ) недостаточно эффективна ввиду транзитной незрелости экзокринной функции ПЖ. Желудочная липаза обладает стереоспецифичностью, подвергая гидролизу эфирные связи в молекуле глицерина в позиции n-3. Липаза ПЖ отделяет ЖК в позиции Sn-1 и Sn-3, в то время как среднее положение относительно устойчиво к литической активности этого фермента [18, 47].

Если в организм младенца поступает пальмитиновая кислота, расположенная в Sn-1 и Sn-3 положении, насыщенная пальмитиновая кислота высвобождается из эфирных связей, что при наличии достаточного количества кальция в просвете кишечника создает нерастворимые кальциевые мыла и снижает биодоступность кальция. Образование нерастворимых кальциевых мыл отвечает за более плотный стул [48].

Данные свойства  $\beta$ -пальмитата учитываются при разработке новых подходов к созданию смесей для питания детей, приближая их жировой состав к составу ГМ. Уникальный запатентованный компонент DigestX<sup>®</sup>, вхо-

дящий в состав смесей на основе козьего молока Kabrita<sup>®</sup>Gold, разработан с целью приближения жирового компонента смесей к уникальной структуре жира ГМ.

**Среди мононенасыщенных ЖК особое значение имеет олеиновая кислота. Она образует с белком  $\alpha$ -лактальбумином комплекс HAMLET, который обладает доказанным противоопухолевым эффектом. Причем именно олеиновой кислоте приписывают цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток**

DigestX<sup>®</sup> представляет собой липидный комплекс с высоким содержанием пальмитиновой кислоты в Sn2-положении ( $\beta$ -пальмитат) (42%) в молекуле глицерола, аналогично ГМ. Это способствует улучшенному энергообмену, усваиванию кальция, может снизить вероятность возникновения запоров и способствует улучшенному пищеварению.

Поступление в организм ребенка  $\beta$ -пальмитата не создает условия для создания кальциевых мыл, что улучшает качество стула у младенца [48, 53, 55], а также обеспечивает адекватное поступление кальция в растущий организм ребенка [53, 54], косвенно принимая участие в формировании костного матрикса. Помимо этого, имеются исследования, демонстрирующие роль  $\beta$ -пальмитата в качестве компонента, обеспечивающего противовоспалительный эффект в кишечнике мышей [58].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 300 здоровых младенцев, было показано, что высокое содержание  $\beta$ -пальмитата в формуле приводит к увеличению содержания фекальных бифидобактерий, тем самым показана его роль в регулировании микробиоты кишечника [49, 50].

В таблице 2 представлены исследования, результаты которых демонстрируют положительные эффекты использования смесей, содержащих  $\beta$ -пальмитат.

**kabrita<sup>®</sup> GOLD**

**Смеси на основе натурального козьего молока**

**kabrita<sup>®</sup> GOLD = преимущества козьего молока + современные ингредиенты для роста, развития и защиты малыша**

- Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока\*
- **DIGEST<sup>®</sup>** для комфортного пищеварения, снижения риска запоров и лучшего усвоения кальция
- Пребиотики ГОС и ФОС, пробиотики (живые бифидобактерии Bifidobacterium BB-12<sup>®</sup>), омега-кислоты DHA и ARA, 5 нуклеотидов, витамины и минералы

**Произведено в Голландии**

**8 800 100 55 12**  
**www.kabrita.ru**



**kabrita<sup>®</sup>**  
Нежное питание на основе козьего молока

\*Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока, т.к. его белки по своему размеру значительно меньше белков коровьего молока. (Morgan et al. Handbook of milk of non-bovine mammals. Blackwell Publishing, 2006). Грудное молоко - лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением прикорма. Адаптированная молочная смесь kabrita<sup>®</sup> 1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 800 г.; Последующая адаптированная молочная смесь kabrita<sup>®</sup> 2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 800 г.; Сухой молочный напиток kabrita<sup>®</sup> 3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 800г. Для медицинских сотрудников.

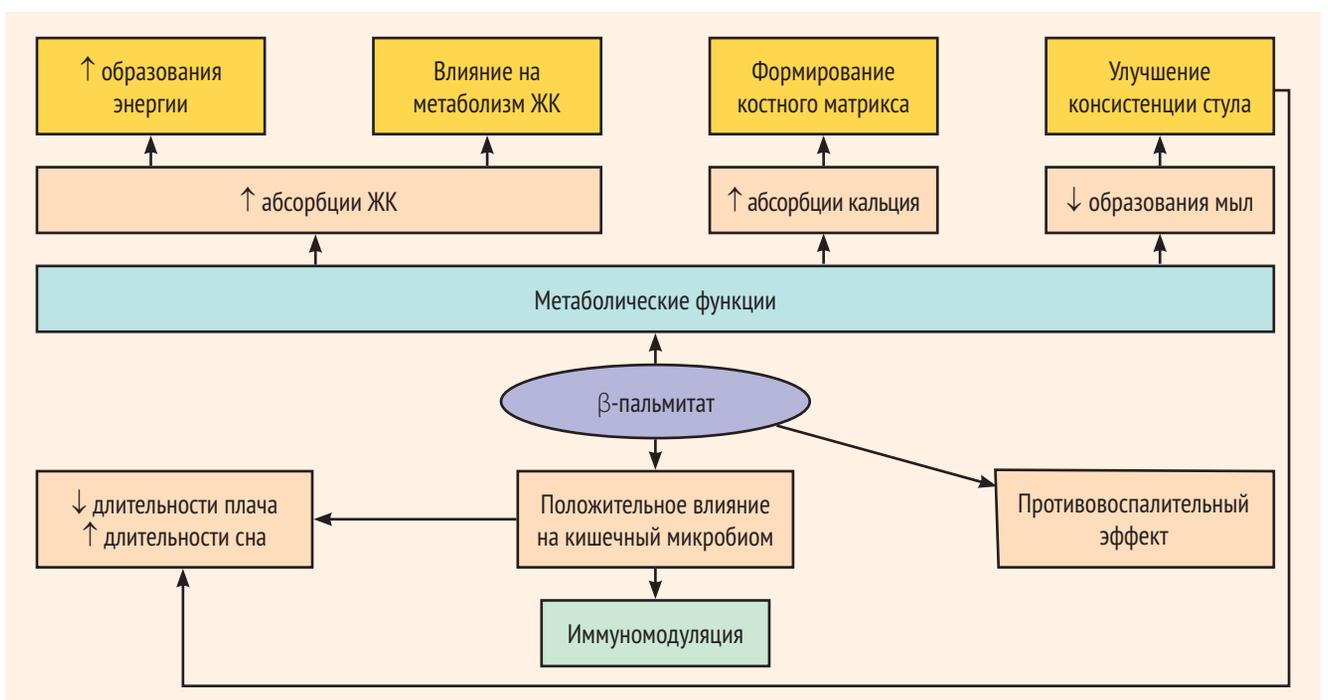
**Таблица 2. Эффекты  $\beta$ -пальмитата**

Авторы исследования, год	Структура исследования	Длительность	Результат
Bongers et al., 2007 [51]	38 младенцев с запорами: 18 – стандартная формула, 20 – формула с $\beta$ -пальмитатом	3 нед.	Значительная тенденция к более мягкому стулу у младенцев, получающих формулу, содержащую Sn-2 пальмитиновую кислоту
Carnielli et al., 1996 [52]	Здоровые младенцы	5 нед.	Существенное улучшение кишечной абсорбции жира и кальция
Kennedy et al., 1999 [53]	Здоровые младенцы: n = 103 – стандартная смесь, n = 100 – смеси с высоким содержанием $\beta$ -пальмитата, n = 120 – грудное молоко	12 нед.	Младенцы, получающие формулу с высоким содержанием Sn-2, подобно ГМ, имели более высокую МПКТ, более мягкий стул и более низкую долю жирных мыл, чем младенцы, получающие стандартную формулу
Savino et al., 2006 [54]	199 младенцев: n = 103 – стандартная формула + симетикон, n = 96 – формула с $\beta$ -пальмитатом	14 дней	Использование специальных смесей с $\beta$ -пальмитатом снижает длительность эпизодов плача, связанного с коликами, у детей
Yao et al., 2014 [55]	300 здоровых младенцев	8 нед.	Sn-2-пальмитатные формулы способствуют мягкости стула, снижению содержания мыл в стуле, увеличению бифидобактерий в кале
Yaron et al., 2013 [56]	36 младенцев: n = 14 – грудное молоко, n = 14 – стандартные формулы, n = 8 – формулы с высоким содержанием $\beta$ -пальмитата	6 нед.	Формула с $\beta$ -пальмитатом увеличивает количество лактоацилл и бифидобактерий в кале

Период раннего детства характеризуется интенсивным процессом минерализации костной ткани [57]. Известно, что  $\beta$ -пальмитат оказывает положительное влияние на всасывание кальция. В исследовании с участием новорожденных часть из них получала смеси с высоким содержанием  $\beta$ -пальмитата, другая группа – исключительно ГМ, третья группа – стандартную формулу с низким содержанием  $\beta$ -пальмитата. В данном исследовании сравнивалась минеральная плотность костной ткани (МПКТ) у

младенцев методом денситометрии. Авторы исследования заключили, что формула с высоким содержанием  $\beta$ -пальмитата приводит к формированию более высокой МПКТ по сравнению с детьми, получавшими ГМ и стандартные смеси [55].

На основании данных исследований о положительных свойствах  $\beta$ -пальмитата мы постарались объединить все известные на сегодняшний день его эффекты, которые представлены на *рисунке 5*.

**Рисунок 5. Влияние  $\beta$ -пальмитата на различные функции организма младенца**

Необходимо продолжить проведение дальнейших клинических исследований, доказывающих действие β-пальмитата на развитие новорожденных не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема адаптации жирового компонента смесей для вскармливания детей раннего возраста остается одной из наиболее актуальных. В решении этой проблемы важным является понимание количественного и качественного состава ГМ, его основных жировых ингредиентов, а также изучение влияния роли каждого из них на обеспечение формирования и функционирования различных систем новорожденного и ребенка раннего возраста.

На сегодняшний день имеется немало исследований, доказывающих роль ЖК в формировании в первую очередь нервной системы малыша как одной из основных систем, обеспечивающих адаптацию организма ребенка к различным факторам окружающей среды. Эти данные позволяют принимать верное решение о включении определенных компонентов в состав адаптированных формул. Обеспечение оптимального количественного жирового состава смесей, приближенного к составу ГМ, создается путем использования различных растительных масел, каждое из которых имеет уникальный жировой состав. Но достижение количественного состава не означает достижение качественного состава. Это касается в первую очередь включения в состав смесей насыщенных ЖК, таких как пальмитиновая кислота, являющаяся основным компонентом пальмового олеина.

Разработка новых технологий, таких как DigestX®, обеспечивающих ферментацию молекулы глицерола растительных масел таким образом, что пальмитиновая кислота этерифицируется в Sn2-положении (β-пальмитат) (42%), обеспечивает максимальное приближение жирового компонента смесей Kabrita® Gold к ГМ. Показано, что смеси с высоким содержанием β-пальмитата обеспечивают различные метаболические функции, а также влияют на формирование иммунитета малыша, состав его кишечного микробиома. Немаловажное значение придается смесям с β-пальмитатом в формировании костного матрикса ребенка.

**Показано, что ПНЖК включаются в состав молока либо посредством прямого поступления из продуктов питания (таким образом опосредуется краткосрочное влияние диеты), либо путем включения их в состав молока из пула ЖК, что характеризует долгосрочный эффект диеты матери**

ГМ остается единственным оптимальным источником всех элементов, необходимых для формирования организма ребенка, включая и жировой компонент. В целом современные технологии направлены на создание максимального приближения состава смесей к составу ГМ.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? *Медицинский совет*, 2017, 19: 24-29. /Zakharova IN, Machneva EB, Oblogina IS. Breast milk is a living tissue! How to keep breastfeeding? *Meditsinsky Sovet*, 2017, 19: 24-29.
- Demmelmair H, Koletzko B. Lipids in human milk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(1): 57-68. doi: 10.1016/j.beem.2017.11.002.
- Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr*, 2005, 94: 1176e81.
- Delplanque B, Gibson R, Koletzko B et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61: 8e17.
- Kent JC, Mitoulas LR, Cregan MD et al. Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day. *Pediatrics*, 2006, 117: e387e95.
- Marangoni F, Agostoni C, Lammardo AM et al. Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable throughout 12-months of lactation and provide a sustained intake to the infant during exclusive breastfeeding: an Italian study. *Br J Nutr*, 2000, 84: 103e9.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 60 (6): 15-21. / Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Gordeeva EA. Milk fat globules membrane: innovative discoveries today. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*, 2015, 60 (6): 15-21.
- Neville MC, Picciano MF. Regulation of milk lipid secretion and composition. *Annu Rev Nutr*, 1997, 17: 159e84.
- Koletzko BV, Shamir R. Infant formula: does one size fit all? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19: 205e7.
- Dewettinck K, Rombaut R, Thienpont N et al. Nutritional and technological aspects of milk fat globule membrane material. *Int Dairy J*, 2008, 18: 436e57.
- Cilla A, Diego Quintaes K, Barbera R et al. Phospholipids in human milk and infant formulas: benefits and needs for correct infant nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56: 1880e92.
- Claumarchirant L, Cilla A, Matencio E et al. Addition of milk fat globule membrane as an ingredient of infant formulas for resembling the polar lipids of human milk. *Int Dairy J*, 2016, 61: 228e38.
- Thakkar SK, Giuffrida F, Cristina CH et al. Dynamics of human milk nutrient composition of women from Singapore with a special focus on lipids. *Am J Hum Biol*, 2013, 25: 770e9.
- Nilsson A. Role of sphingolipids in infant gut health and immunity. *J Pediatr*, 2016, 173(Suppl: S53e9).
- Motouri M, Matsuyama H, Yamamura J et al. Milk sphingomyelin accelerates enzymatic and morphological maturation of the intestine in artificially reared rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36: 241e7.
- Haruta-Ono Y, Setoguchi S, Ueno HM et al. Orally administered sphingomyelin in bovine milk is incorporated into skin sphingolipids and is involved in the water-holding capacity of hairless mice. *J Dermatol Sci*, 2012, 68: 56e62.
- Oshida K, Shimizu T, Takase M et al. Effects of dietary sphingomyelin on central nervous system myelination in developing rats. *Pediatr Res*, 2003, 53: 589e93.
- Детское питание: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельна, И.Я. Коня. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 784 с. / Baby nutrition: A guide for doctors. Ed. by Tutelna VA, Konya IYa. 4th ed., updated and reviewed. M.: Medical Information Agency LLC, 2017. 784 p.
- Nakamura T, Aizawa T, Kariya R, Okada S, Demura M, Kawano K, Makabe K, Kawajima K. Molecular mechanisms of the cytotoxicity of

- human  $\alpha$ -lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) and other protein-oleic acid complexes. *J Biol Chem*, 2013, 288(20): 14408-16. doi: 10.1074/jbc.M112.437889.
20. Hakansson AP, Roche-Hakansson H, Mossberg AK, Svanborg C. Apoptosis-like death in bacteria induced by HAMLET, a human milk lipid-protein complex. *PLoS One*, 2011 Mar 10, 6(3): e17717. doi: 10.1371/journal.pone.0017717.
  21. Nakatani H, Maki K, Saeki K, Aizawa T, Demura M, Kawano K, Tomoda S, Kuwajima K. Equilibrium and kinetics of the folding and unfolding of canine milk lysozyme. *Biochemistry*, 2007 May 1, 46(17): 5238-51.
  22. Nakamura T, Makabe K, Tomoyori K, Maki K, Mukaiyama A, Kuwajima K. Different folding pathways taken by highly homologous proteins, goat alpha-lactalbumin and canine milk lysozyme. *J Mol Biol*, 2010 Mar 12, 396(5): 1361-78. doi: 10.1016/j.jmb.2010.01.021.
  23. Kamijima T, Ohmura A, Sato T, Akimoto K, Itabashi M, Mizuguchi M, Kamiya M, Kikukawa T, Aizawa T, Takahashi M, Kawano K, Demura M. Heat-treatment method for producing fatty acid-bound alpha-lactalbumin that induces tumor cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008 Nov 7, 376(1): 211-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.127.
  24. Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, Gronli J, Mork S, Bjerkvig R, Svanborg C. Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastoma cells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival. *Cancer Res*, 2004 Mar 15, 64(6): 2105-12.
  25. Mossberg AK, Wullt B, Gustafsson L, Månsson W, Ljunggren E, Svanborg C. Bladder cancers respond to intravesical instillation of HAMLET (human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells). *Int J Cancer*, 2007, 121(6): 1352-9.
  26. Gustafsson L, Leijonhufvud I, Aronsson A, Mossberg AK, Svanborg C. Treatment of skin papillomas with topical alpha-lactalbumin-oleic acid. *N Engl J Med*, 2004, 350(26): 2663-72.
  27. Kim H, Kang S, Jung BM et al. Breast milk fatty acid composition and fatty acid intake of lactating mothers in South Korea. *Br J Nutr*, 2017, 117: 556e61.
  28. Yuhas R, Pramuk K, Lien EL. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids*, 2006, 41: 851e8.
  29. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG et al. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 1457e64.
  30. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT et al. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*, 2007, 98: 873e7.
  31. Del Prado M, Villalpando S, Elizondo A et al. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 242e7.
  32. Demmelmaier H, Kuhn A, Dokoupil K et al. Human lactation: oxidation and maternal transfer of dietary (13)C-labelled alpha-linolenic acid into human milk. *Isot Environ Health Stud*, 2016, 52: 270e80.
  33. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A et al. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J Lipid Res*, 2000, 41: 1376e83.
  34. Sherry CL, Oliver JS, Marriage BJ. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6: 3 fatty acid ratio. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids*, 2015, 95: 63e9.
  35. Helland IB, Saarem K, Saugstad OD et al. Fatty acid composition in maternal milk and plasma during supplementation with cod liver oil. *Eur J Clin Nutr*, 1998, 52: 839e45.
  36. Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50: 352e7.
  37. Brenna JT, Lapillonne A. Background paper on fat and fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Ann Nutr Metab*, 2009, 55: 97e122.
  38. Lattka E, Rzehak P, Szabo E et al. Genetic variants in the FADS gene cluster are associated with arachidonic acid concentrations of human breast milk at 1.5 and 6 mo postpartum and influence the course of milk docosanoic, tetra-cosenoic, and trans-9-octadecenoic acid concentrations over the duration of lactation. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93: 382e91.
  39. Morales E, Bustamante M, Gonzalez JR et al. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One*, 2011, 6, e17181.
  40. Molto-Puigmartí C, Plat J, Mensink RP et al. FADS1 FADS2 gene variants modify the association between fish intake and the docosahexaenoic acid proportions in human milk. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 1368e76.
  41. Yeates AJ, Love TM, Engstrom K et al. Genetic variation in FADS genes is associated with maternal long-chain PUFA status but not with cognitive development of infants in a high fish-eating observational study. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids*, 2015, 102e103: 13e20.
  42. Мосин И.М., Захарова И.Н., Суркова Е.Н. Роль  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот в формировании зрительных функций. *Рефракционная хирургия и офтальмология*, 2010, 10(3): 47-50. /Mosin IM, Zakharova IN, Surkova EN. The role of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in the formation of visual functions. *Refraktsionnaya Khirurgiya i Oftalmologiya*, 2010, 10 (3): 47-50.
  43. Demmelmaier H, Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev Nutr Diet*, 2015, 112: 31e47.
  44. Havlicekova Z, Jesenak M, Banovcin P, Kuchta M. Beta-palmitate – a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J*, 2016, 17, 15: 28. doi: 10.1186/s12937-016-0145-1.
  45. Innis SM, Dyer R, Nelson CM. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids*, 1994, 29: 541-5.
  46. Lopez-Lopez A, Castellote-Bargallo AI, Campoy-Folgoso C, Rivero-Urgel M, Tormo-Carnice R, Infante-Pina D, Lopez-Sabater MC. The influence of dietary palmitic acid triglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term new born faeces. *Early Hum Dev*, 2001, 65(Suppl): 83-94.
  47. Rogalska E, Ransac S, Verger R. Stereoselectivity of lipases. II. Stereoselective hydrolysis of triglycerides by gastric and pancreatic lipases. *J Biol Chem*, 1990, 265: 20271-6.
  48. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 20: 81-90.
  49. Gil A, Ramirez M, Gil M. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Eur J Clin Nutr*, 2003, 57 Suppl 1: S31-4.
  50. Yao M, Lien EL, Capeding MR, Fitzgerald M, Ramanujam K, Yuhas R, Nortington R, Lebumfacil J, Wang L, DeRusso PA. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014, 59: 440-8.
  51. Bongers MEJ, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiu JAJM, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J*, 2007, 6: 8.
  52. Carnielli VP, Luijckendijk IHT, van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerla AA, Degenhart HJ, Sauer PJ. Structural position and amount of palmitic acid in formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996, 23: 554-60.
  53. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Abbott R, Quinlan PT, Wells JCK, Bindels JG. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr*, 1997, 70: 920-7.
  54. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmoso P, Cacallo F, Oggero R. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*, 2006, 60: 1304-10.
  55. Yao M, Lien EL, Capeding MR, Fitzgerald M, Ramanujam K, Yuhas R, Nortington R, Lebumfacil J, Wang L, DeRusso PA. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59: 440-8.
  56. Yaron S, Shachar D, Abramson L, Riskin A, Bader D, Litmanovitz I, Bar-Yoseph F, Cohen T, Levi L, Lifshitz Y, Shamir R, Shaoul. Effect of high  $\beta$ -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56: 376-81.
  57. Jakusova L, Jesenak M, Schudichova J, Banovcin P. Bone metabolism in cow milk allergic children. *Indian Pediatr*, 2013, 50: 706.
  58. Lu P, Bar-Yoseph F, Levi L, Lifshitz Y, Witte-Bouma J, de Buijn ACJM, Korteland-van Male AM, van Goudoever JB, Renes IB. High beta-palmitate fat controls the intestinal inflammatory response and limits intestinal damage in mucin Muc2 deficient mice. *PLoS One*, 2013, 8: e65878.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Захарова Ирина Николаевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

**Касьянова Анна Николаевна** – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва