

Биологическая роль казоморфинов

Хавкин А. И.^{1,4}, Васиа М. Н.², Новикова В. П.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

² Больница "Doctors on duty clinic Labadi", GA000, Аккра, Гана, а/я OS 3410 ОСУ

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, литера Ж, Российская Федерация

⁴ Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия, 308015, Белгородская область, Белгород, ул. Победы, д. 85

Для цитирования: Хавкин А. И., Васиа М. Н., Новикова В. П. Биологическая роль казоморфинов (часть 1). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 102–109. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-102-109

✉ Для переписки:

Хавкин Анатолий Ильич
gastropedclin@gmail.com

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Васиа Мари Нечеса, главный врач больницы

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии»; ORCID: 0000-0002-0992-1709

Резюме

Обзор литературы посвящён биологически активным метаболитам казеина — результатам его гидролиза, олигопептидам — казоморфинам. Данные пептиды с длиной цепи от 4 до 11 аминокислот происходят из β -казеина молока и высвобождаются во время пищеварения, как *in vivo*, так и *in vitro*. Казеоморфины демонстрируют опиоидную и фармакологическую активность вследствие связывания с μ -рецепторами, расположенными в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте и некоторых иммунных клетках. Понимание биологической роли казеоморфинов молока млекопитающих, в том числе и человека, их влияние на органы и системы, приблизит специалистов к расшифровке этиологии целой группы заболеваний.

Ключевые слова: казеин, казоморфин, β -казеин, молоко A1 и A2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-102-109>

The biological role of casomorphins

A. I. Khavkin^{1,4}, M. N. Vasia², V. P. Novikova³

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 2, st. Taldomskaya, 125412, Moscow, Russia

² Doctors on duty clinic Labadi, GA000, Accra, Ghana, PO BOX OS 3410, OSU

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2, letter Zh, st. Litovskaya, 194100, St. Petersburg, Russia

⁴ Belgorod State Research University Russian Federation, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

For citation: Khavkin A. I., Vasia M. N., Novikova V. P. The biological role of casomorphins. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 102–109. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-102-109

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of the Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Marie Nechesa Vasia, MD, Chief Physician at Doctors on Duty Clinic Labadi; ORCID: 0000-0002-1927-6811

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, head. laboratory "Medical and social problems in pediatrics"; ORCID: 0000-0002-0992-1709

✉ Corresponding author:

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Summary

The literature review is devoted to biologically active metabolites of casein — the results of its hydrolysis — oligopeptides casomorphins. These peptides with a chain length of 4 to 11 amino acids are derived from milk β -casein and are released during digestion, both in vivo and in vitro. Caseomorphins exhibit opioid and pharmacological activity due to binding to μ -receptors located in the central nervous system, gastrointestinal tract and some immune cells. Understanding the biological role of caseomorphins in the milk of mammals, including humans, and their effect on organs and systems, will bring specialists closer to deciphering the etiology of a whole group of diseases.

Keywords: casein, casomorphin, β -casein, A1 and A2 milk.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Белок – особый компонент питания ребёнка. В первую очередь он является источником азота и аминокислот, которые необходимы для синтеза собственных белков и построения тканей живого организма. Содержание белка в женском грудном молоке в первые дни лактации высокое, в дальнейшем этот показатель постепенно снижается. В последние годы в большинстве развитых стран по рекомендации ВОЗ принята норма потребности белка для детей грудного и раннего возраста, которая составляет 1,99 г/кг/сут в первый месяц и 0,78 г/кг/сут к концу первого года жизни. Рекомендованная в России потребность в белке для детей грудного возраста в первом полугодии жизни составляет от 2,2 до 2,6 г/кг/сут. В большинстве «стартовых» смесей содержание белка в 100 мл составляет 1,2–1,6 г, тогда как в 100 мл женского молока содержится 1,1 г белка. Снижение уровня белка в смесях позволяет уменьшить в 2 раза избыток поступления азота в организм ребенка и соответственно предотвращает метаболический стресс как дополнительную нагрузку на незрелые почки и печень, снижает риск развития ожирения и сахарного диабета у детей, оптимально приближает белок в смесях по количеству и качеству к белку грудного молока (11 г/л).

Основными белковыми фракциями молока являются казеины (α -казеины, β -казеины) и протеины сыворотки (α -лактальбумин, β -лактоглобулин, γ -глобулины, лактоферрин и др.). Казеины термостабильны и не меняют своей структуры при створаживании молока. Протеины сыворотки относятся к видоспецифичным белкам, термолабильны. Соотношение сывороточных белков и казеина в материнском молоке составляет в среднем 60:40 и в молочных смесях, производимых в Европе для детей первого полугодия жизни, оно выдерживается, что способствует лучшей усвояемости белка и снижению риска кишечных колик. Во втором полугодии жизни ребенка, когда «созревает» желудочно-кишечный тракт, нередко используются «казеиновые смеси» с соотношением сывороточных белков и казеина 35:65 или 20:80. Сывороточные заменители грудного молока более физиологичны, чем казеиновые, так как образуют более нежный сгусток в желудке, быстро эвакуируются из желудка, легко усваиваются, способствуют формированию нормальной микрофлоры кишечника, содержат незаменимые аминокислоты. Наиболее предпочтительным является обогащение смесей α -лактальбумином – основным

белком сывороточной фракции грудного молока (25–35% от общего белка); α -лактальбумин составляет в организм ребенка триптофан, метионин и цистеин, улучшает связывание и ускоряет всасывание кальция и цинка, способствует образованию пептидов с антибактериальными

и иммунорегулирующими свойствами, стимулирует рост бифидофлоры в кишечнике ребенка. Состояние иммунной системы и биоценоза кишечника у детей, получающих смесь с добавлением α -лактальбумина, соответствует состоянию детей на грудном вскармливании.

Казеин и казоморфины

Казеин (лат. caseus – сыр) – сложный белок [1]. Он образуется из предшественника казеина – казеиногена при створаживании молока, в котором присутствует в виде казеината кальция.

По структуре казеин относится к фосфопротеинам (содержит фосфатную группу), выполняющей запасающую функцию в молоке млекопитающих. Казеин состоит из нескольких фракций: α -, β - и γ - казеин, каждая из фракций имеет несколько разновидностей. Фракции и их разновидности отличаются аминокислотным составом, в частности две из наиболее распространенных разновидностей β -казеина, в коровьем молоке A1 и A2, отличаются одной аминокислотой в позиции 67. Элементарный состав казеина (в %): углерод – 53,1; водород – 7,1; кислород – 22,8; азот – 15,4; сера – 0,8; фосфор – 0,8[5].

Свёртывание казеина в молоке происходит под действием протеолитических ферментов (в т.ч., фермента реннина или химозина) или кислот, вырабатываемых молочнокислыми бактериями. В результате ферментативного створаживания молока казеин сгустками вместе с жиром молока выпадает в осадок. Такой осадок дольше задерживается в желудке, усваивается медленно, расщепляясь пепсином.

Казеин (казеиноген) является одним из основных белков молока наряду с сывороточными белками (альбумины и др.). Содержание в коровьем молоке – 78–87% от всех белков [2] (2,8–3,5% от общей массы [3]). Содержание в зрелом грудном молоке женщины – 40%, в начале лактации – существенно меньше [4] (0,3–0,9% от общей массы [1]). Казеин не содержится в крови и в молочной железе синтезируется из свободных аминокислот крови [5]. Так же, как и любой другой белок, казеин разрушается при термической обработке, но он значительно более термоустойчив. Для его коагуляции необходима выдержка при температуре в 130 градусов Цельсия [5].

При гидролизе казеина образуется пептид казоморфин, обладающий опиоидоподобными эффектами. Слово казоморфин произошло от слова «caso», что означает казеин, а «морфи» -от слова Морфус, греческого бога сна [1]. Данные пептиды происходят из β - казеина молока и демонстрируют опиоидную и фармакологическую активность вследствие связывания с μ -рецепторами, расположенными в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте и некоторых иммунных клетках [2, 3]. По сути, β -казоморфины (β -КМ) представляют собой пептиды от 4 до 11 аминокислот, зашифрованные в неактивной форме и высвобождаемые во время пищеварения как *in vivo*, так и *in vitro* [4].

β -казеиновые белки составляют около 30% от общего количества белков коровьего молока и могут быть представлены одним из двух главных генетических вариантов: A1 и A2. Разница между A1 и A2 заключается в замене аминокислоты пролина на гистидин в 67-й позиции белковой молекулы благодаря точечной мутации в гене A1 β -казеина [5].

β -казеин A1 является основным вариантом β -казеина в молоке обычных молочных коров северо-европейского происхождения: фризских, эйрширских, британских шортхорнов и голштинских коров.

β -казеин A2 преимущественно содержится в молоке коров с Нормандских островов Гернси и Джерси, у южно-французских пород шароле и лимузен [6], а также коровах зебу африканского происхождения.

Данные ограниченного количества клинических исследований на людях предполагают, что β -казеин A2 лучше переносится и усваивается по сравнению с β -казеином A1. В 8-недельном перекрестном исследовании с участием 41 человека, потребление 750 мл молока, содержащего β -казеин A1 способствовало развитию непереносимости (изменений в консистенции и частоте стула) по сравнению с теми, кто потреблял такое же количество молока, содержащего казеин A2 [7, 8].

В последующем исследовании 600 взрослых субъектов, которые сообщили о непереносимости лактозы и дискомфорте при пищеварении после потребления молока, были назначены потреблять 300 мл обычного молока A1 / A2 или молока A2 в течение 7-дневного периода. Результаты рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования свидетельствуют о том, что симптомы нарушения пищеварения заметно уменьшились после употребления молока, содержащего β -казеин A2 по сравнению с обычным молоком [9].

Наличие пролина или гистидина в 67 позиции β -казеина связано с основными эффектами высвобождения биоактивного пептида различными желудочно-кишечными ферментами [10, 11]. Существует гипотеза, что β -казеин A1 (но не A2) может повышать риск развития диабета I типа у генетически предрасположенных детей [12], и являться фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [13, 14, 15]. Например, опубликованное еще в 1999 г. ретроспективное исследование (данные с 1960 по 1991 г.) среди детей (<14 лет) из 10 стран показало сильную корреляцию ($r > 0,9$; ранговая корреляция Спирмена) между потреблением казеина A1 и заболеваемостью инсулинозависимым сахарным диабетом [16].

Предполагают, что инсулинозависимый сахарный диабет тесно связан с аутоиммунным феноменом, который снижает количество островковых клеток

поджелудочной железы. Это разрушение может усугубляться выработкой антител против бета-казеина. Данные от почти 1300 образцов сыворотки показали, что у всех исследуемых были верифицированы антитела против казеина, с самыми высокими показателями титров антиказеина А1 среди лиц, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом [17].

Тестирование на препаратах подвздошной кишки морской свинки различных фракций β-КМ показало наличие среди них соединения с высокой опиоидной активностью. Было установлено, что это соединение является гептапептидом (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Phe) и соответствует 60–66 фрагменту β-казеина коровьего молока. Данный пептид был назван β-казоморфин-7 (β-КМ-7) [18, 19]

Lotfi, B. и соавт. произвели выделение β-КМ из бычьего β-казеина путем проведения слабого кис-

лотного гидролиза (рН 2,5; 37 °С) пепсином (1: 100) и трипсином [20].

De Noni и соавт. исследовали высвобождение β-КМ-5 и β-КМ-7 во время расщепления β-казеина крупного рогатого скота (А1, А2 и В) из необработанного молока, используя пепсин при рН 2,0, 3,0 и 4,0 с последующим гидролизом с помощью смеси ферментов поджелудочной железы. Было обнаружено, что вариант В высвобождает наибольшее количество β-КМ-7 (5–176 ммоль / моль казеина), за ним следует вариант А1 [21].

Другие исследователи количественно определили уровни β-КМ-7 после расщепления пепсином в ферментированном молоке (1,23 ± 0,04 мг / кг), сухих производных молока (17,68 ± 0,12 мг / кг), сырах (15,22 ± 0,13). мг / кг) и детских смесях (90,21 ± 0,03 мг / кг) [22].

Опиоидные свойства β-казеинов

Опиоидные пептиды выполняют самые разнообразные, жизненно важные функции в живом организме. Они участвуют в процессах авторегуляции боли, изменения уровня кровяного давления, регуляции функции эндокринной системы, моторики и кислотопродуцирующей функции желудка, психического состояния, эмоционального поведения и т.д.

По характеру действия на организм эндогенные опиоидные пептиды очень сходны с наркотическими алкалоидами, но не обладают нежелательными побочными действиями подавления дыхательного центра и эффектом привыкания.

В результате анализа зависимости опиоидной активности от длины фрагментов пептида оказалось, что β-КМ-5 наиболее активен, далее в порядке убывания следуют β-КМ-4, β-КМ-6, β-КМ-7. При этом, ди- и трипептид и практически не активны.

Однако реальное физиологическое значение имеют более крупные фрагменты β-казеина, например, β-КМ-7, β-КМ-8, способные относительно длительное время противостоять ферментативной деградации. Сравнительная характеристика опиоидных пептидов представлена в *Таблице 1*.

Дальнейшее изучение структуры β-КМ показало, что они имеют следующие свойства, характерные для опиоидных пептидов:

1. наличие N-концевого тирозина;
2. присутствие гидрофобного «хвоста» из 4–10 аминокислот;
3. устойчивость к действию протеолитических ферментов.

Последний критерий очень важен, так как его выполнение определяет способность опиоидного пептида относительно долго существовать

Опиоидный пептид	Источник	Аминокислотная последовательность	Опиоидный рецептор	Опиоидный эффект
β-казоморфин-4	В-казеин / молоко	YPFP	μ	Опиоидный агонист
β-казоморфин-5	В-казеин / молоко	YPFPG	μ	Опиоидный агонист
β-казоморфин-6	В-казеин / молоко	YPFPGP	μ	Опиоидный агонист
β-казоморфин-7	В-казеин / молоко	YPFPGI	μ	Опиоидный агонист

Таблица 1
Сравнительная характеристика опиоидных пептидов

Table 1
Comparative characteristics of opioid peptides

в организме и достигать клеток-мишеней, удаленных от места его образования.

β-КМ являются агонистами μ-рецепторов, которые способны проявлять разностороннюю функциональную значимость, как представлено в *Таблице 2* [22, 23, 24, 25].

В экспериментальных работах исследовали эффекты бычьего β-КМ на болевую чувствительность и поведение детенышей крыс. Было показано, что длительное введение небольшой доз β-КМ-7 новорожденным крыскам способствует снижению уровня тревожности и повышает их исследовательскую активность.

В результате исследования были обнаружены отсроченные нейротропные эффекты «опиоидных фрагментов» β-казеина молока и, в частности, снижение поведенческого проявления тревоги, длительно сохранявшееся после прекращения введения β-КМ-7.

Наиболее вероятные механизмы данного влияния, по-видимому, связаны с нейротрофическими эффектами. При этом возможно либо прямое влияние β-КМ-7 на формирование различных нейромедиаторных систем, либо его опосредованное действие через нейротрофические факторы.

Таблица 2

Сравнительная характеристика благоприятных эффектов β -КМ-5 и β -КМ-7

Table 2

Comparative characteristics of the beneficial effects of β -КМ-5 and β -КМ-7

Пептиды	Благоприятные эффекты
β -КМ-7	Защитный эффект выражен за счет снижения окислительного стресса и сигнального пути NF- κ B-iNOS-NO в поджелудочной железе крыс с диабетом
β -КМ-7	Защитно-профилактический эффект от диабета и окислительного стресса, улучшает гликометаболизм.
β -КМ-7	Активация <i>ex vivo</i> (синтез ДНК) пролиферативных процессов в миокарде, эктодермальном и энтодермальном эпителии новорожденных крыс
β -КМ-7	Способствует моторике желудка за счет экспрессии гастрита
β -КМ-7	Развитие пищеварительного тракта
β -КМ-7	Увеличение экспрессии мРНК гормонов роста и рецепторов гормона роста
β -КМ-7,4,3,6	Регулирование отхождения кишечной слизи, защита от вредных агентов
β -КМ-7	Ослабленные проявления защитной мотивации Ускорение усвоения привычки добывать пищу в Т-образном лабиринте
β -КМ-7	Обезболивающая роль
β -КМ-7	Влияние на постпрандиальный метаболизм
β -КМ-7	Повышение уровня пролактина в сыворотке
β -КМ-5	Улучшает нарушение обучения и памяти у мышей
β -КМ-5	Вызывает амнезию при высокой дозе и улучшает при низкой дозе
β -КМ-5	Кардиозащитная функция
β -КМ-4,5,7	Уменьшение вокализации бедствия, вызванной разделением (DV)

Амидирование (замена С-концевой ОН-группы на аминокислотную) и введение в состав пептидных молекул d-аминокислот приводят к резкому усилению опиоидных свойств β -казоморфинов. Среди амидированных аналогов наибольшую активность проявил «морфицептин». По сравнению с β -КМ-4 и β -КМ-5 вызываемые морфицептином эффекты оказались в 10–20 раз выраженнее [26, 27, 28].

Основная часть работ с d-замещенными β -КМ выполнена на крысах. Пептиды вводили внутривентрикулярно и в дальнейшем оценивали уровень болевой чувствительности в тестах отдергивания

хвоста, сдавливания лапы и др. Было показано [29, 30], что при введении крысам β -КМ-5 значимое анальгетическое действие вызывает 100–200 моль вещества, а эффект оставался постоянным в течение 50–90 мин. Замена 1-аминокислот на δ -стереоизомеры резко повышает ноцицептивную активность: для dPhe³- β -КМ-5 – в 60 раз, для dPro²- β -КМ-5 – в 160 раз, для dPro⁴- β -КМ-5 – в 250 раз. Последнее соединение также получило собственное название – «депролорфин». Замена Phe³ на β -гомофенилаланин приводит к увеличению опиоидной активности β -КМ-5 в 2 раза, а β -КМ-7 – в 5 раз [27, 31, 32].

Всасывание белков и образование казоморфинов

Более 100 лет считалось, что белок пищи должен быть полностью гидролизован ферментами желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки, прежде чем составляющие его аминокислоты могут быть усвоены. через специфические транспортные системы ЖКТ. В настоящее время известно, что частично гидролизованный белок в виде ди- и трипептидов поглощается энтероцитами в значительном количестве, поскольку переносится через эндотелий кишечника котранспортером PepT1 H2/пептидом. Получены доказательства того, что некоторые ди- и трипептиды способны избегать цитозольный гидролиз и транспортироваться через базолатеральную мембрану в неизменном виде. Однако, вопрос транспорта более крупных интактных макромолекул через эндотелий кишечника здорового человека остается спорным, поскольку имеется мало однозначных доказательств *in vivo*, подтверждающих это предположение. Таким образом, олиго- и полипептиды абсорбируются кишечным эпителием и проходят в портальную систему печени без изменений. Вопрос абсорбции олигопептидов имеет первостепенное значение для развивающейся науки о биоактивных пептидах пищевого происхождения, их способе действия и физиологические эффекты. В целом, существует

ещё мало однозначных доказательств того, что пищевые биологически активные пептиды, кроме ди- и трипептидов могут проникать через стенку кишечника в неповрежденном виде и попадать в кровотоки в физиологически значимых концентрациях [33].

Возвращаясь к вопросу усвоения казеина, необходимо отметить, что большое количество пролиновых остатков обеспечивает высокую устойчивость β -КМ к действию пептидаз. При переваривании казеина происходит «вырезание» фрагментов различной длины, содержащих β -КМ.

Впервые информация о том, что инкубация *in vitro* β -казеина с комплексом протеолитических ферментов способствует образованию пептидов-предшественников β -КМ-7, была отмечена в работе, опубликованной Petrilli P и соавт в 1984 году. [34]. Впоследствии появилась целая серия работ, которые подтверждали данный факт [35, 36, 37].

Chang S. E. и соавт. было продемонстрировано, что после энзиматической деградации казеинов были идентифицированы не только β -КМ-7 и его предшественники, но и морфицептин. Другие зарубежные исследователи отметили наличие β -КМ-7 в кишечнике взрослых людей после употребления молока [28]. В дальнейшем в кишечнике свиньи при

Последовательность	Фрагмент белка	Деятельность
LNVPGEIVE	β -казеин (6–14)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
NVPGEIVE	β -казеин (7–14)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
DKIHPPF	β -казеин (47–52)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
SLVYPPGPI	β -казеин (57–66)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
LVYPPGPIPNSLPQ	β -казеин (58–72)	Ингибитор протеазы / пептидазы, антигипертензивное средство (ингибитор АПФ)
VYPPGPI	β -казеин (59–66)	Опиоидный агонист, антигипертензивный (ингибитор АПФ)
VYPPGPIP	β -казеин (59–67)	Ингибитор протеазы / пептидазы
VYPPGPIP	β -казеин (59–68)	Опиоидный агонист, антигипертензивный (ингибитор АПФ)
YPPF	β -казеин (60–63)	Опиоидный агонист
YPPGP	β -казеин (60–65)	Опиоидный агонист
YPPGPI	β -казеин (60–66)	Опиоидный агонист
YPPGPIP	β -казеин (60–67)	Опиоидный агонист
YPPGPIP	β -казеин (60–68)	Опиоидный агонист, антигипертензивный (ингибитор АПФ)
YPPGPIPNSL	β -казеин (60–70)	Опиоидный агонист
YPPGPIPNSLQNIPLTQT	β -казеин (60–80)	Опиоидный агонист
PGPIP	β -казеин (63–68)	Иммуномодулятор
NIPPLTQTPV	β -казеин (73–82)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
PPLTQTPV	β -казеин (75–82)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
TPVVVPFLQP	β -казеин (80–90)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
ВКЕАМАПК	β -казеин (98–105)	Антиоксидант
EMPPFK	β -казеин (108–113)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
YVPEFF	β -казеин (114–119)	Опиоидный агонист
VENLHPLPLL	β -казеин (130–140)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
NLHPLPLL	β -казеин (132–140)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
LHPLP	β -казеин (133–138)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
HLPLPLL	β -казеин (134–140)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
SQSKVLPVPQ	β -казеин (166–175)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
SKVLPVPQK	β -казеин (168–175)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
KVLPVPQK	β -казеин (169–176)	Антиоксидант
VLPVPQK	β -казеин (170–176)	Антиоксидант
AVPYPQR	β -казеин (177–183)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
LLYQQPVLGVPVRGPFPIIV	β -казеин (191–209)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)
LYQEPVLQVVRGPFPIIV	β -казеин (192–209)	Иммуномодулятор
YQEPVLQVVR	β -казеин (193–202)	Иммуномодулятор
YQEPVLGVPVRGPFPI	β -казеин (193–207)	Противомикробный
YQEPVLQVVRGPFPIIV	β -казеин (193–209)	Иммуномодулятор
QEPVLQVVRGPFPIIV	β -казеин (194–209)	Антигипертензивное средство (ингибитор АПФ), ингибитор протеазы / пептидазы
EPVLQVVRGPFPI	β -казеин (195–206)	Антигипертензивный (ингибитор АПФ)

Таблица 3

Сравнительная характеристика последовательности биоактивных пептидов, полученных из β -казеина

Table 3

Comparative characterization of the sequence of bioactive peptides derived from β -casein

поедании казеина был обнаружен β -КМ-11, который обладает опиоидной активностью, имеющей сходство с β -КМ-5.

В 1992 году еще более длинный предшественник β -КМ, который соответствует 58–93 фрагменту β -казеина, был выявлен в желудке телят после питания молоком. Посредством применения гидролиза панкреатическими ферментами из него были получены фрагменты, которые являлись устойчивыми к действию кишечных пептидаз. Данный факт явился подтверждением гипотезы авторов о возможном присутствии в ЖКТ активных пептидов даже после действия ферментов поджелудочной железы (Таблица 3) [35, 38, 39, 49, 41].

Степень высвобождения β -КМ в кишечнике определяется генетическими вариациями молекулы β -КМ, в частности присутствия в 67-м положении гистидина.

В последние годы выполнен ряд работ, которые посвящены исследованиям, характеризующим

возникновение β -КМ (в том числе β -КМ-7) вследствие бактериального «переваривания» казеинов [42, 43, 44]. В них отмечается факт самопроизвольного появления в продуктах питания регуляторных пептидов, способных оказывать существенное влияние на организм человека.

β -КМ обладают значительной энзиматической стабильностью, в связи с этим они относительно медленно распадаются во внутренней среде организма. Анализ метаболизма β -КМ свидетельствует о том, что ключевую роль в процессах их деградации играют следующие ферменты: внеклеточная экзопептидаза (DP-IV), пост-пролин-разрезающий фермент (PPCE) и пролин-специфическая эндопептидаза (PCE).

В некоторых работах большое внимание было уделено существующим механизмам распада β -КМ-5 и его производных в гомогенатах мозга, печени, в нативном мозге [43]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что время полураспада

β -КМ-5 в мозге составляет 5 минут, в печени – менее одной минуты. В настоящее время β -КМ и их производные нередко используются как стандартные субстраты при анализе свойств различных пептидаз (прежде всего, пролил-дипептидил пептидаз).

Имеется также несколько работ, которые касаются свойств β -КМ (например, β -КМ-7 женского молока), как ингибиторов эластаз [42, 44, 45]. Учитывая важную роль эластаз в генезе целого

ряда патологий (например, легочной гипертензии), полученные авторами результаты открывают перспективы для нового направления в исследовании функций β -КМ.

Таким образом, пептиды с опиоидными свойствами могут образовываться в ЖКТ в результате переваривания белков-предшественников. Однако для развития физиологических эффектов β -КМ должно произойти их проникновение через кишечный эпителий в кровь.

Литература | References

- Meisel H., Bockelmann W. Bioactive peptides encrypted in milk proteins: Proteolytic activation and thropho-functional properties. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1999;76(1):207–215.
- Teschemacher H. Opioid receptor ligands derived from food proteins. *Curr Pharm Des*. 2003;9(16):1331–44. doi: 10.2174/1381612033454856.
- Kostyra E., Sienkiewicz Szapka E., Jarmoowska, B., Krawczuk S., Kostyra H. Opioid peptides derived from milk proteins. *Polish Journal of Food and Nutritional Science*. 2004;13(54):25–35.
- Farrell H.M., Jimenez-Flores R., Bleck G. T., et al. Nomenclature of the proteins of cow's milk. *J Dairy Sci*. 2004 Jun;87(6):1641–74. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73319–6.
- Ng-Kwi-Hang K.F., Grosclaude F. *Advanced Dairy Chemistry*, P. F. Fox and P. L. H. McSweeney, Eds., Springer, Berlin, Germany, 1992.
- Ho S., Woodford K., Kukuljan S., Pal S. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Sep;68(9):994–1000. doi: 10.1038/ejcn.2014.127.
- Guantario B., Giribaldi M., Devirgiliis C., et al. A Comprehensive Evaluation of the Impact of Bovine Milk Containing Different Beta-Casein Profiles on Gut Health of Ageing Mice. *Nutrients*. 2020 Jul 19;12(7):2147. doi: 10.3390/nu12072147.
- He M., Sun J., Jiang Z. Q., Yang Y. X. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. *Nutr J*. 2017 Oct 25;16(1):72. doi: 10.1186/s12937-017-0275-0.
- ul Haq M.R., Kapila R., Shandilya U. K., Kapila S. Impact of milk derived β -casomorphins on physiological functions and trends in research: a review. *International Journal of Food Properties*, 2014;17(8):1726–1741.
- Truswell A. S. The A2 milk case: a critical review. *Eur J Clin Nutr*. 2005 May;59(5):623–31. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602104.
- Chia J.S.J., McRae J.L., Kukuljan S., et al. "A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2017 May 15;7(5): e274. doi: 10.1038/nutd.2017.16.
- McLachlan C. N. S. β -casein A¹, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. *Med Hypotheses*. 2001 Feb;56(2):262–72. doi: 10.1054/mehy.2000.1265.
- Swaisgood H.E. Chemistry of the caseins. In *Advanced Dairy Chemistry*, P. F. Fox, Ed., pp. 63–110, Elsevier Applied, New York, NY, USA, 1992.
- Rasmussen L.K., Hojrup P., Petersen T.E. Localization of two interchain disulfide bridges in dimers of bovine α_{s2} -casein. Parallel and antiparallel alignments of the polypeptide chains. *Eur J Biochem*. 1992 Feb 1;203(3):381–6. doi: 10.1111/j.1432-1033.1992.tb16561.x.
- Elliott R.B., Harris D. P., Hill J. P., Bibby N. J., Wasmuth H.E. Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia*. 1999 Mar;42(3):292–6. doi: 10.1007/s001250051153.
- Padberg S., Schumm-Draeger P.M., Petzoldt R., Becker F., Federlin K. Wertigkeit von A1- und A2-Antikörpern gegen beta-Kasein beim Typ-1-Diabetes mellitus [The significance of A1 and A2 antibodies against beta-casein in type-1 diabetes mellitus]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1999 Dec 17;124(50):1518–21. German. doi: 10.1055/s-2007-1023884.
- Arisoy S, Çoban I, Üstün-Aytekin Ö. (March 25th 2019). Food-Derived Opioids: Production and the Effects of Opioids on Human Health, From Conventional to Innovative Approaches for Pain Treatment, Marco Cascella, IntechOpen, doi: 10.5772/intechopen.84195.
- Formaggioni P., Summer A., Malacarne M., Mariani P. Milk protein polymorphism: Detection and diffusion of the genetic variants in Bos genus. *Ann. Fac. Med. Vet. Univ. Parma*. 1999, 19, 127–165.
- Jinsmaa M., Yoshikawa M. Enzymatic release of neocasomorphin and β -casomorphin from bovine β -casein. *Peptides*. 1999;20(8):957–62. doi: 10.1016/s0196-9781(99)00088-1.
- Lotfi B. Optimization study for the production of an opioid-like preparation from bovine casein by mild acidic hydrolysis. *International Dairy Journal*. 2004; 14: 535–539.
- De Noni I. Release of beta-casomorphins 5 and 7 during simulated gastro-intestinal digestion of bovine beta-casein variants and milk-based infant formulas. *Food Chemistry*. 2008;110(4):897–903. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.02.077.
- De Noni I., Stefano C. Occurrence of β -casomorphins 5 and 7 in commercial dairy products and in their digests following in vitro simulated gastro-intestinal digestion. *Food Chemistry*. 2010;119(2):560–566.
- Teschemacher H. Opioid receptor ligands derived from food proteins. *Curr Pharm Des*. 2003;9(16):1331–44. doi: 10.2174/1381612033454856.
- Yin H., Miao J., Ma C., Sun G., Zhang Y. β -Casomorphin-7 cause decreasing in oxidative stress and inhibiting NF- κ B-iNOS-NO signal pathway in pancreas of diabetes rats. *J Food Sci*. 2012 Feb;77(2): C278–82. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02577.x.
- Yin H., Miao J., Zhang Y. Protective effect of casomorphin-7 on type 1 diabetes rats induced with streptozotocin. *Peptides*. 2010 Sep;31(9):1725–9. doi: 10.1016/j.peptides.2010.05.016.

26. Chang S.T., Lau O.W., Cho K.Y. The cultivation and nutritional value of *Pleurotus sajor-caju*. *European Journal of Applied Microbiology and Biotechnology*. 1981;(12):58–62. doi: 10.1007/BF00508120.
27. Gomez K.A., Gomez A.A. Statistical procedures for agricultural research. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1984.
28. Chang S.E., Keen J., Lane E.B., Taylor-Papadimitriou J. Establishment and characterization of SV40-transformed human breast epithelial cell lines. *Cancer Res*. 1982 May;42(5):2040–53. PMID: 6279290.
29. De Carvalho L.P., Venault P., Potier M.-C., Dodd R.H., Brown C., Chapouthier G., Rossier J. 3-(methoxycarbonyl)-amino- β -carboline, a selective antagonist of the sedative effects of benzodiazepines. *Eur J Pharmacol*. 1986 Oct 7;129(3):323–32. doi: 10.1016/0014-2999(86)90442-5.
30. Angenstein F., Matthies H., Staack S., Reymann K.G., Staak S. The maintenance of hippocampal long-term potentiation is paralleled by a dopamine-dependent increase in glycoprotein fucosylation. *Neurochem Int*. 1992 Oct;21(3):403–8. doi: 10.1016/0197-0186(92)90191-s.
31. Longobardo M., González T., Navarro-Polanco R., Caballero R., Delpón E., Tamargo J., Snyders D., Tamkun M., Valenzuela C. Effects of a quaternary bupivacaine derivative on delayed rectifier K⁺ currents. *Br J Pharmacol*. 2000 May;130(2):391–401. doi: 10.1038/sj.bjp.0703334.
32. Chen, F. Allosteric Effects of Permeating Cations on Gating Currents during K⁺ Channel Deactivation. *J Gen Physiol*. 1997 Aug;110(2):87–100. doi: 10.1085/jgp.110.2.87.
33. Miner-Williams W.M., Stevens B.R., Moughan P.J. Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human? *Nutr Res Rev*. 2014 Dec;27(2):308–29. doi: 10.1017/S0954422414000225.
34. Petrilli P., Picone D., Caporale C., Addeo F., Auricchio S., Marino G. Does casomorphin have a functional role? *FEBS Lett*. 1984 Apr 9;169(1):53–6. doi: 10.1016/0014-5793(84)80288-4.
35. Cieślińska A., Kaminski S., Kostyrya E., Sienkiewicz-Szłapka E. Beta-casomorphin 7 in raw and hydrolyzed milk derived from cows of alternative β -casein genotypes. *Milchwissenschaft*. 2007;(2):125–127.
36. De Noni I., Cattaneo S. Occurrence of beta-casomorphins 5 and 7 in commercial dairy products and in their digests following in vitro simulated gastro-intestinal digestion. *Food Chem*. 2010;(2):560–566.
37. Sienkiewicz-Szłapka E., Jarmołowska B., Krawczuk S., Kostyra E., Kostyra H., Iwan M. Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties. *Int. Dairy J*. 2009;(4):258–263.
38. Barbé F., Le Feunteun S., Rémond D., Ménard O., Jardin J., Henry G., Laroche B., Dupont D. Tracking the in vivo release of bioactive peptides in the gut during digestion: mass spectrometry peptidomic characterization of effluents collected in the gut of dairy matrices fed mini-pigs. *Food Res Int*. 2014; 63(Part B):147–156.
39. Boutrou R., Gaudichon C., Dupont D., Jardin J., Airinei G., Marsset-Baglieri A., Benamouzig R., Tomé D., Léonil J. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2013;19:1314–1323.
40. Choi J., Sabikhi L., Hassan A., Anand S. Bioactive peptides in dairy products. *Int J Dairy Technol*. 2012;65:1–12.
41. Froetschel M.A. Bioactive peptides in digesta that regulate gastrointestinal function and intake. *J Anim Sci*. 1996 Oct;74(10):2500–8. doi: 10.2527/1996.74102500x.
42. Crocetti L., Quinn M.T., Schepetkin I.A., Giovannoni M.P. A patenting perspective on human neutrophil elastase (HNE) inhibitors, (2014–2018) and their therapeutic applications. *Expert Opin. Ther. Pat*. 2019 Jul;29(7):555–578. doi: 10.1080/13543776.2019.1630379.
43. Stark H., Lossner B. And Matthies H. Metabolism of (3-Casomorphin and its Derivates in Rat Brain and Liver Homogenates. *Biomed. Biochim. Acta*. 1987;46(10):687–94.
44. Thulborn S. J., Mistry V., Brightling C.E., Moffitt K.L., Ribeiro D., Bafadhel M. Neutrophil elastase as a biomarker for bacterial infection in COPD. *Respir. Res*. 2019;20:170. doi: 10.1186/s12931-019-1145-4
45. Khan M. A., Ali Z. S., Swezey N., Grasemann H., Palaniyar N. Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease from Childhood to Adulthood: Neutrophils, Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation, and NET Degradation. *Genes (Basel)*. 2019;10: E183. doi: 10.3390/genes10030183.

Биологическая роль казоморфинов роль в патологии человека

Хавкин А. И.^{1,4}, Васиа М. Н.², Новикова В. П.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

² Больница "Doctors on duty clinic Labadi", GA000, Аккра, Гана, а/я OS 3410 ОСУ

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, литера Ж, Российская Федерация

⁴ Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия, 308015, Белгородская область, Белгород, ул. Победы, д. 85

Для цитирования: Хавкин А. И., Васиа М. Н., Новикова В. П. Биологическая роль казоморфинов (часть 2): роль в патологии человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 110–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118

✉ Для переписки:

Хавкин Анатолий Ильич
gastropedclin@gmail.com

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

Васиа Мари Нечеса, главный врач больницы

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии»; *ORCID: 0000-0002-0992-1709*

Резюме

Вторая часть обзора о казоморфинах посвящена роли этих биологически активных пептидов — продуктов гидролиза фосфопротеинов. Приведены убедительные данные о влиянии на систему иммунитета, антионкогенном действии, на моторику и тонус гладких мышечных волокон, способности управлять и другими аспектами деятельности ЖКТ — транспортной функцией кишечного эпителия, всасыванием воды и пр. Доказано действие β -казоморфинов на эндокринную систему, прежде всего на выделение инсулина и соматостатина. Особого внимания заслуживает вопрос влияния β -казоморфинов на материнский организм во время беременности и вскармливания новорожденного. Это важно, поскольку β -казоморфины могут проникать в ЦНС, являясь одним из факторов послеродового психоза и депрессии. Изучение механизмов действия β -казоморфинов приблизит учёных к пониманию генеза и патогенеза значительного спектра патологий.

Ключевые слова: казеин, казоморфин, β -казеин, β -казоморфины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118>

The biological role of casomorphins (part 2): role in human pathology

A. I. Khavkin^{1,4}, M. N. Vasia², V. P. Novikova³

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 2, st. Taldomskaya, 125412, Moscow, Russia

² Doctors on duty clinic Labadi, GA000, Accra, Ghana, PO BOX OS 3410, OSU

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation, 2, letter Zh, st. Litovskaya, 194100, St. Petersburg, Russia

⁴ Belgorod State Research University Russian Federation, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

For citation: A. I. Khavkin, M. N. Vasia, V. P. Novikova The biological role of casomorphins (part 2): role in human pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 110–118. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of the Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Marie Nechesa Vasia, MD, Chief Physician at Doctors on Duty Clinic Labadi; ORCID: 0000-0002-1927-6811

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, head. laboratory "Medical and social problems in pediatrics"; ORCID: 0000-0002-0992-1709

✉ **Corresponding author:**
Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Summary

The second part of the review on casomorphins is devoted to the role of these biologically active peptides — products of phosphoprotein hydrolysis. Convincing data on the effect on the immune system, anti-oncogenic effect, on the motility and tone of smooth muscle fibers, the ability to control other aspects of the gastrointestinal tract activity — the transport function of the intestinal epithelium, water absorption, etc. The effect of β -casomorphins on the endocrine system, primarily on release of insulin and somatostatin. Particular attention should be paid to the question of the effect of β -casomorphins on the maternal organism during pregnancy and breastfeeding of the newborn. This is important because β -casomorphins can enter the central nervous system, being one of the factors in postpartum psychosis and depression. The study of the mechanisms of action of β -casomorphins will bring scientists closer to understanding the genesis and pathogenesis of a significant spectrum of pathologies.

Keywords: casein, casomorphin, β -casein, β -casomorphins

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Современными исследованиями доказано, что одна из фракций фосфопротеинов (казеинов), выполняющий запасующую функцию в молоке млекопитающих, обладает не только нутритивным эффектом, но, по сути, является биологически активным веществом, оказывающим, участвующим

в регуляции физиологических процессов, особенно у младенцев, находящихся на лактотрофном питании, но и в патогенезе ряда заболеваний. Речь идёт о β -фракции казеина, а точнее, о метаболитах этой фракции – олигопептидах, получивших общее название – β -казоморфины (β -КМ).

Проникновение β -КМ через гематоэнцефалический барьер

Препятствием на пути β -КМ, проникших из полости ЖКТ в кровь, является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1, 2, 3]. Принципиальная возможность прохождения β -КМ через ГЭБ может быть осуществлена вследствие гидрофобной природы С-конца молекул β -КМ и общих свойств по отношению к проницаемости данного барьера для пролин-содержащих пептидов [4, 5, 6, 7].

В литературе встречаются данные о выполненных опытах с меченым тритием β -КМ-5: после

его введения в сонную артерию крысы метка была выявлена в 18 зонах головного мозга. Накопление метки составляло десятые и сотые доли процента от введенного количества, однако было вполне достоверным. Накопление метки не зависит прямо от количества введенного вещества, что, в определенной степени может свидетельствовать о существовании особой транспортной системы, которая играет значение в переносе β -КМ через ГЭБ [8, 9, 10].

В качестве таковой может быть рассмотрена исходно описанная для тетрапептида Тут-МIF-1 пептидная транспортная система (PTS1). Ее функции, по мере проведения исследований, авторы «распространили» на все содержащие N-концевой тирозин короткие пептиды, в том числе энкефалины и β-КМ.

PTS1 присуща преимущественно эндотелиальным клеткам кровеносных капилляров мягкой оболочки мозга, где она создает условия для облегченной диффузии субстратов (протекает без привлечения трансмембранных градиентов ионов и метаболической энергии) [11, 12].

Данные о проникновении через ГЭБ лишеного тирозина аналога β-КМ-5- дез-Тут-dPhe³-β-к-5 получены *in vitro* на культуре бычьих цереброваскулярных эндотелиальных клеток. Оказалось, что пептид проходит через монослой данных клеток без существенных преобразований, причем

проницаемость эндотелия не изменяется в зависимости от концентрации пептида и не зависит от того, с какой стороны апплицировали вещество.

ГЭБ новорожденных отличается от такового у млекопитающих большей проницаемостью по отношению к широкому кругу соединений, в том числе, опиоидам [13].

Продemonстрировано также относительно легкое проникновение через ГЭБ тетрапептида Тут-МIF-1 по крайней мере до 21 дня жизни новорожденных крыс.

В литературе имеются данные, свидетельствующие об обнаружении β-КМ-8-иммунореактивности в 19 различных зонах среднего мозга, моста и продолговатого мозга новорожденных детей, что может свидетельствовать о возможном попадании β-КМ из крови в мозг и их участии в центральной регуляции физиологических процессов [14, 15, 16].

Влияние β- КМ на клетки различных органов и систем

Гипотеза о том, что β-КМ-7 может также действовать непосредственно на бокаловидные клетки кишечника, была исследована *in vitro* на клетках, продуцирующих муцин кишечника крысы и человека (DHE и HT29-MTX). В клетках DHE крысы было обнаружено, что пептид увеличивал экспрессию муцина крысы гMuc2 и гMuc3. В клетках HT29-MTX человека он увеличивал уровни мРНК MUC5AC и секрецию муцина. Прочно связанный слизистый слой чрезвычайно важен для здоровья животных, что подтверждается исследованиями на мышах, лишенных гена Muc2, основного муцина слизи толстой кишки. У данного вида мышей бактерии находятся в прямом контакте с эпителиальным слоем, что приводит к воспалению и развитию рака [17].

Таким образом, было высказано предположение, что β-КМ-7 может вносить значительный вклад в продукцию муцина за счет прямого воздействия на бокаловидные клетки кишечника и активацию μ-опиоидных рецепторов [18].

В литературных данных отмечено, что казеины *in vivo* посредством продукции цитокинов могут участвовать в развитии иммунной системы слизистой оболочки у новорожденных мышей [19],

в эритропоезе мышей [20] и в восстановлении гематопоеза на моделях крыс. миелосупрессия [21] (Таблица 1).

β-КМ играют важную роль в развитии иммунитета, что было исследовано путем инкубации лимфоцитов собственной пластинки с данными пептидами *in vitro*. Значительный подавляющий эффект наблюдался при таких низких концентрациях, как 10 нМ, и эффект был нивелирован добавлением налоксона (антагониста опиатных рецепторов).

Иммуномодулирующая роль β-КМ-7 и β-КМ-10 на пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека была также исследована путем инкубации клеток с данными пептидами, и подавление пролиферации лимфоцитов наблюдалось при более низких концентрациях. При этом более высокие концентрации приводили к стимуляции.

Кроме того, β-КМ были обнаружены в кишечном аспирате людей-добровольцев, употреблявших коровье молоко [22]. Migliore-Samour, D. и соавт. в своей работе было высказано предположение, что β-КМ способны влиять на функциональную активность Т-лимфоцитов и клеточный иммунитет

Таблица 1.

Сравнительная характеристика биологических функций казеинов

Table 1.

Comparative characteristics of the biological functions of caseins

Казеин	Биологические функции
Бычий α, β, κ- казеины	Подавляет пролиферацию линии миелоидных мышей 32D и индуцирует экспрессию cfms и рецепторов FcgRIIB1 и FcgRIIB2
Бычий α, β, κ- казеины	Подавляет пролиферацию лейкозных клеток WEHI-3, но вызывает дифференцировку клеток, экспрессию GM-CSF и его рецептора GM-CSFR. а также изоформ FcgRIIB1 и FcgRIIB2
Человеческий α S1 – казеин	Активирует секрецию провоспалительных цитокинов, таких как GM-CSF, IL-1 β и IL-6, в моноцитах человека через сигнальный путь MAPK-p38.
Человеческий α S1 – казеин	Усиливает стимулируемую митогенами пролиферацию Т-лимфоцитов селезенки мышей
Человеческий α S1 – казеин	Провоспалительные свойства по всему пути TLR4
Человеческий α S1 – казеин	Может представлять собой аутогенный стимул для поддержания хронического воспаления пути TLR4
Бычий β – казеин	Увеличивает индуцированную митогеном пролиферацию Т- и В-лимфоцитов крупного рогатого скота в зависимости от дозы
κ-казеин крупного рогатого скота CGP	Подавляет пролиферацию лимфоцитов мышей и кроликов, индуцированную митогенами

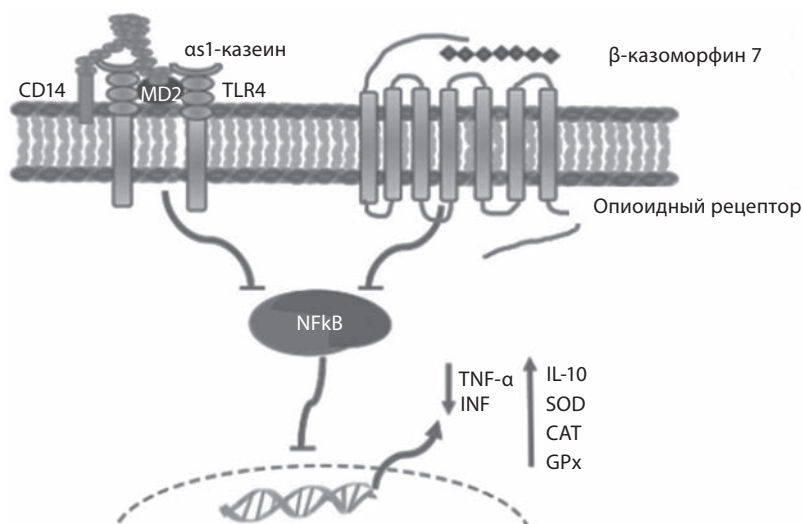


Рисунок 1. Сравнительная характеристика механизма противоопухолевой активности, индуцированной казеином или β -КМ 7.

Примечания: β -КМ 7 активирует MOR или α 1-казеин активирует TLR4 и снижает активацию NF- κ B, снижает уровни TNF- α и IFN- γ и увеличивает IL-10, SOD, CAT и GPx, способствует ослаблению лейкогенной среды.

Figure 1. Comparative characteristics of the mechanism of antitumor activity induced by casein or β -CM 7.

вследствие их высокого сродства к μ -опиатным рецепторам [23, 24].

Имеющиеся данные о казеинах, как о их полной форме, так и о фрагментах, образовавшихся в результате их ферментативной деградации, свидетельствуют об усилении различных аспектов иммунной системы. При этом потенциал их как противоопухолевых агентов практически не исследован. Использование казеинов или их пептидов для усиления иммунной системы в борьбе с раком представляет одно из перспективных направлений.

Опиоидные пептиды изменяют не только механизм нейромодуляции в центральной нервной системе (ЦНС), но также вызывают воспаление и пищевую аллергию [25, 26]. Известно, что подкожное введение β -КМ-7 вызывает местные псевдоаллергические реакции, дегрануляцию тучных клеток и секрецию гистамина даже у здоровых детей [27]. β -КМ-5 может вызывать дегрануляцию тучных клеток у мышей, что подтверждает

природу аллергенного потенциала этого пептида [28]. β -КМ-7, используя эпигенетический контроль, повышает уровни глутатион-S-трансферазы (GST), детоксифицирующего фермента агентов, способствующих развитию рака [29, 30]. Фактически, ген GST гиперметилирован при раке легких, груди, печени, лейкемии и лимфомы [31]. После 15 дней перорального введения β -КМ-7 мышам с диабетом уровень малонового диальдегида поджелудочной железы заметно снижается, приводя к уменьшению экспрессии NF- κ B и iNOS.

Таким образом, β -КМ-7 вызывают выраженное снижение окислительного стресса и ингибируют сигнальный путь NF- κ B-iNOS-NO (Рисунок 1).

Учитывая важность такого физиологического эффекта пептидов, полученных из казеина, разумно предположить, что они могут играть важную роль в качестве питательных микроэлементов и их отсутствие может способствовать не только развитию лейкемии, но и других типов рака.

Влияние β -КМ на системы организма: пищеварительную, эндокринную, сердечно-сосудистую

При изучении влияния β -КМ на различные функции организма наиболее частыми объектами исследования выступают пищеварительная и эндокринная системы, которые подвержены значительным регуляторным воздействиям со стороны эндогенных и экзогенных опиоидов.

В ряде исследований, изучавших влияние различных фракций молочных белков на воспалительные процессы в ЖКТ, показано, что у крыс и мышей [32, 33] A1 β -казеин связан с повышением уровня воспалительного маркера миелопероксидазы (МПО) в кишечнике. Этот эффект элиминируется действием налоксона, подтверждая опиоидзависимый ответ. Известно, что воспаление в кишечнике усиливает активность агонистов μ -опиоидных рецепторов в ингибировании гастроинтестинального транзита и увеличивает экспрессию μ -опиоидных рецепторов в кишечнике мыши [34].

β -КМ также увеличивает продукцию муцина в ЖКТ. Слизь в кишечнике играет роль защитного

барьера между эпителием и просветом кишечника, однако чрезмерная ее продукция нарушает функцию ЖКТ и взаимодействие бактериальной флоры. Недавно были исследованы возможные механизмы провоспалительного действия β -КМ-7 [35].

При употреблении β -КМ-7 и β -КМ-5 через рот повышается экспрессия провоспалительных маркеров (МПО, ИЛ-4) у мышей. Также было отмечено увеличение уровней иммуноглобулинов, увеличение лейкоцитарной инфильтрации в стенке кишечника и повышение экспрессии Toll-рецепторов в кишечнике. Эта же группа исследователей отмечала подобные иммунные реакции в ЖКТ у мышей, которые получают молоко с преимущественным содержанием фракции A1, по сравнению с мышами, которые получали молоко, содержащее A2 β -казеин [36].

Впервые детальное исследование влияние β -КМ на сократительную способность ЖКТ было выполнено Daniel (1990) [37, 38]. В ходе экспериментов одна

группа крыс получала в качестве пищи суспензию белков без казеинов, другая-суспензию казеинов. Среднее время прохождения содержимого через ЖКТ у животных первой группы оказалось равным 6,5 часа; у животных второй группы-10,8 часа (значимое замедление перистальтики). Ослабление перистальтики кишечника морской свинки под действием β -КМ-5 было зафиксировано некоторыми авторами [39, 40]. Активность пептида находилась на уровне, выявленном для морфина. Способность снижать сократительную активность ЖКТ привела к появлению идеи о том, что β -КМ можно использовать для лечения диареи. Диарея представляет серьезную проблему для новорожденных млекопитающих (в том числе человека). Она, в основном, представляет основную причину смерти детенышей крупного рогатого скота. Если же больным новорожденным телятам в течение нескольких дней дважды в день в молоко добавлять по 500 мг β -КМ-4-NH₂, то к концу курса в 90% случаев симптомы болезни исчезают. Особо актуальным считается поиск препаратов, которые будут ингибировать перистальтику. Синтетические производные β -КМ оказались весьма перспективны с этой точки зрения. В итоге проведенных исследований был разработан β -КМ-4027. Данный препарат оказался способен ингибировать перистальтику изолированной подвздошной кишки крысы при использовании в количестве 0,14 мкг.

Кроме влияния на моторику и тонус гладких мышечных волокон, β -КМ способны управлять и другими аспектами деятельности ЖКТ. В данном случае речь идет об изменении после введения транспортной функции кишечного эпителия, стимуляции всасывания воды в случае интактной подвздошной кишки и торможении секреции воды на фоне действия холерного токсина. Несколько исследований показали, что β -КМ влияют на высвобождение гастрина из слизистой оболочки желудка у крыс и поросят *in vivo* [41, 42] и *in vitro* [43].

Наиболее ранние работы, характеризующие действие β -КМ на эндокринную систему, прежде всего посвящены оценке влияния природных β -КМ на выделение инсулина и соматостатина. В первом случае работы выполнялись на собаках и заключались во внутривенном введении пептидов со скоростью 1 Нм/кг в час. β -КМ не оказывали влияние на базальный уровень инсулина, однако на фоне инфузии раствора глюкозы и аминокислот было обнаружено, что β -к-5 и, слабее, β -к-7 повышают выделение инсулина в кровь.

β -КМ-7 оказывает гипогликемический эффект у нормальных и диабетических крыс и снижает всасывание глюкозы в тонком кишечнике крыс [44, 45]. β -КМ-7 также может снижать окислительный стресс у диабетических крыс [46].

Определение уровня соматостатина в крови производилось в методически аналогичном эксперименте. Анализ исследуемых казоморфинов продемонстрировал факт того, что единственной активной (повышающей выделение гормона) формой оказался β -КМ-5. Было зафиксировано увеличение содержания соматостатина после введения в желудок раствора глюкозы, аминокислот и β -КМ-5. При этом введение водного раствора

глюкозы и аминокислот не сопровождалось изменением уровня соматостатина крови.

Эпидемиологические исследования показали значительную связь между потреблением молока с А1 казеином и заболеваемостью диабетом 1 типа. Предполагается, что сахарный диабет 1 типа является аутоиммунным заболеванием и возникает в результате прогрессирующего разрушения инсулин-секретирующих β -клеток поджелудочной железы аутореактивными Т-лимфоцитами и макрофагами, что приводит к дефициту инсулина [46].

β -КМ может действовать как адъювант в аутоиммунной реакции, связанной с разрушением β -клеток у субъектов с нарушением толерантности к углеводам. Зарубежными исследователями была отмечена повышенная продукция антител против β -казеина при сахарном диабете 1 типа. А1- β -казеин является диабетогенным для мышей, не страдающих ожирением, по сравнению с А2- β -казеином. При сахарном диабете 1 типа β -КМ-7 является единственным участником потенциального диабетогенного пути, на который влияют несколько химических веществ. Данный казоморфин подавляет механизмы иммунной защиты, подавляя пролиферацию лимфоцитов, что создает иммунную уязвимость к определенному классу энтеровирусов, способных играть потенциальную ключевую роль в повреждении β -клеток поджелудочной железы [45, 46].

В некоторых работах было продемонстрировано, что внутривенно вводимый крысам β -КМ-7 (0,3 мг/кг) вызывает кратковременное (в пределах 1 часа) снижение в плазме тиролиберина и тиреотропного гормона. Уровень тироксина при этом значительно не менялся. Пептид блокировал увеличение выброса тиролиберина и тиреотропного гормона в ответ на холод. Вместе с тем, рост уровня тиреотропного гормона после введения тиролиберина на фоне β -КМ-7 сохранялся. Эффекты пептида частично устранялись налоксоном.

Зарубежными исследователями был отмечен рост содержания пролактина в сыворотке крови после внутрибрюшинного введения не только β -КМ-7, но и его аналога с замещенным фенлаланином-Тур-Pro-Gly-Pro-Gly-Pro-Ile. Действие аналога было даже более выражено. Эффекты изученных пептидов блокировались предварительным введением налоксона.

Shacoogi с соавторами были выявлены изменения выброса лютеинизирующего гормона и его гипоталамического релизинг-фактора в ходе воздействий на опиоидную систему. Показано, что β -КМ-7 не изменяет базальный уровень названных гормонов, однако он способен примерно на 1/2 ослабить вызванный налоксоном выброс лютеинизирующего гормона, а также на 1/4 уменьшить рост концентрации лютеинизирующего гормона, возникающий после введения гипоталамического релизинг-фактора.

Еще в 1988 году зарубежными авторами было проведено изучение влияния β -КМ-5 на изолированный препарат сердца морской свинки. Отмечалось, что пептид в малых концентрациях (10^{-9} - 10^{-7} М/л) способен вызывать положительный инотропный эффект (увеличивать силу

сокращений). Использование больших количеств β -КМ-5 (10^{-5} – 10^{-6} М/л) способствовало кардиодепрессивным изменениям. Доза 10^{-8} М/л вызывала учащение ритмической активности препарата; доза 10^{-6} М/л – урежение. Возможные механизмы кардиотропного действия β -КМ-5 были проанализированы в работе, посвященной исследованию влиянию β -КМ-5 на β -адренорецепторы клеток сердца морской свинки. Отмечено, что пептид приводит к налоксон-независимому увеличению связывания β -агониста изопротеренола. Однако при этом вызываемое изопротеренолом увеличение сократимости сердца на фоне β -КМ-5 ослабевает, снижается и присоединение ГТФ к мембранам клеток сердца. Следовательно, в целом влияние пептида на β -адренорецептор и его комплекс с G-белком можно охарактеризовать как десенситизирующее. β -КМ-7 и его укороченный с C-конца аналог бета-казоморфин-5 (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly) вызывают у белых крыс в анальгетически неактивных дозах (1 и 5 мг/кг) увеличение длительности кардиоинтервалов. Антагонист опиоидных рецепторов налоксон не устраняет эти эффекты. Лишенный тирозина пептид бета-казоморфин-6 (Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile) не оказывает влияния на параметры ЭКГ [46].

В недавно проведенном исследовании (2020 г.), направленном на изучение влияния β -КМ-7 на гипертрофию миокарда при кардиомиопатии, вызванной гипертиреозом, *in vivo* и *in vitro* [47, 48, 49]. Авторы пришли к β -КМ-7 может предотвращать и лечить тирозин-индуцированную кардиомиопатию у мышей посредством регуляции сигнального пути NF- κ B.

В самых ранних исследованиях, посвященных изучению β -КМ на становление и развитие ЦНС, отмечена их определенная роль в процессах индивидуального развития. Данное представление было поддержано в дальнейшем немецкими учеными, которым принадлежит наибольшее количество исследований активности β -КМ. Тем не менее специфика положительного действия β -КМ на организм новорожденных пока изучена очень мало. В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных исследованию действия β -КМ на новорожденных крыс. В наиболее ранних авторы пытались обнаружить влияние данных пептидов на частоту и интенсивность ультразвуковой вакуолизации, вызванной удалением детеныша из гнезда [50, 51, 52].

Роль β -КМ в генезе послеродового психоза и послеродовой депрессии, нарушении деятельности ЦНС новорожденных

Материнский организм может подвергнуться действию β -КМ во время беременности и выкармливания новорожденного. В таком случае β -КМ, образовавшись в молочной железе, способны здесь же деградировать на составляющие пептиды, которые затем переносятся в кровотоки матери. В плазме 26 из 35 женщин на разных сроках беременности и 100 из 138 женщин в период кормления были обнаружены β -к-иммунореактивные вещества. У мужчин и небеременных некармливающих женщин они отсутствовали.

Однако значимых изменений зарегистрировано не было. В то же время морфин снижал частоту и громкость вокализаций, хотя и увеличивал частоту каждого призыва.

Некоторые исследователи старались оценить, как системно вводимый в дозах 1–100 мг/кг β -КМ-7 влияет на сон новорожденных крыс на первой недели жизни. В процессе работы было отмечено, что во всех использованных дозах пептид не воздействует на процесс пробуждения, и лишь его введение в дозе 100 мг/кг вызвало значимые налоксон-зависимые изменения в структуре сна: увеличилась длительность пассивной (спокойной) стадии и снизился процент активного (парадоксального) сна. Кроме того, исследователями был отмечен факт того, что β -КМ-7 не вызывает достоверной депрессии дыхания. В литературе имеются работы, свидетельствующие о воздействии β -КМ на болевую чувствительность 10-дневных крыс [53, 54]. Ими оценивался латентный период избавления от высокой температуры (48 градусов С, приложенных к передней лапе). Крысам системно вводился β -КМ-7, β -КМ-5 и β -КМ-4 в диапазоне доз 0,1–2,5 мг/кг. Показано, что только β -КМ-5 и только в максимальной дозе вызывал анальгетические изменения. Налоксон, введенный в боковые желудочки мозга, блокировал эффекты β -КМ-5, что доказывает центральную природу антиноцицептивного действия β -КМ.

Таким образом, большинство исследований влияния β -КМ на ЦНС ограничиваются либо вопросами лиганд-рецепторных взаимодействий, либо выяснением влияния на желудочно-кишечный тракт и систему болевой чувствительности. Другие аспекты физиологической активности β -КМ изучены гораздо слабее. В связи с этим исследование нейротропных функций пептидов данной группы является достаточно перспективным. Казеины молока содержат в «скрытом виде» 1–3% фрагментов с опиоидными свойствами. Следовательно, при поедании 10–15 г молочных белков (необходимое ежедневное количество) в организме грудного ребенка могут образовываться десятки миллиграммов проказоморфинов и казоморфинов. Все это обуславливает актуальность исследования эффектов системного введения β -КМ, которые могут играть немаловажную роль в деятельности нервной системы в неонатальный период при питании исключительно молоком, а также в некоторых других случаях (например, у женщин в период беременности и лактации).

В дальнейшем β -КМ могут проникать в ЦНС. Подтверждением служат сообщения о присутствии β -казоморфин-подобных пептидов в спинномозговой жидкости у здоровых беременных и кормящих женщин, страдающих послеродовым психозом и депрессией. Так, при описании послеродового психоза как отдельной патологии, было обращено внимание на связь психического расстройства и начала лактации. В большинстве случаев психоз развивается в течение первых двух недель после

рождения ребенка [55]. Характерными проявлениями ранних стадий являются: развитие бессонницы, беспокойства, депрессии и раздражимости. Далее тяжесть проявлений обычно нарастает. Больная начинает высказывать бредовые идеи, испытывает эмоциональные отклонения, восприятие нарушается вплоть до дезориентации во времени и пространстве, иногда до галлюцинаций.

У матерей, страдающих данной болезнью, уровень β -КМ-8-иммунореактивных веществ в плазме и спинномозговой жидкости значительно выше, а уровень β -казеинов в молоке ниже, чем у здоровых женщин. Многие исследователи предполагают, что причина этого во многом связана с аномальной протеолитической активностью, когда образуется большое количество фрагментов β -казеина с опиоидными свойствами. Проникая через ГЭБ, они в итоге и вызывают психическое расстройство. Вторым фактором риска, по-видимому, является индивидуально повышенная чувствительность рецепторной составляющей опиоидной системы мозга [56, 57]. На возможную вовлеченность эндогенной опиоидной системы в патогенез аутистических расстройств обратил внимание в 1979 г. немецкий исследователь J. Panksepp, отметивший сходство симптомов аутизма и эффектов длительного использования морфина: низкую болевую чувствительность, задержку в развитии, снижение социальных контактов. На основании этих наблюдений было высказано предположение, что у детей с аутизмом может быть повышено содержание β -эндорфина в организме [55, 58]. О возможном опиоидном механизме патогенеза аутизма свидетельствует тот факт, что блокатор опиоидных рецепторов налтрексон улучшает в ряде случаев клиническую картину аутизма [56–59].

С открытием опиоидных пептидов пищевого происхождения – казоморфинов, продуктов гидролиза казеина молока – продуктов гидролиза белков злаковых культур, возникла новая разновидность опиоидной гипотезы – экзорфиновая гипотеза аутизма. Согласно этой гипотезе, патогенез аутизма рассматривается в связи с нарушением проницаемости кишечного барьера вследствие дефектов развития или инфекционных заболеваний, а также снижением активности ферментов, расщепляющих белки и пептиды.

Гиперпептидемия и повышенная проницаемость ГЭБ могут вызывать накопление β -КМ-7 в крови и головном мозге, что приводит к развитию расстройств аутистического спектра [60, 61].

В своем исследовании Соколов и соавт. [62] продемонстрировали, что у таких детей уровень

β -КМ-7 в моче значительно выше, чем у здоровых детей, а тяжесть симптомов аутизма коррелирует с концентрацией пептида в моче. Эти авторы предположили, что пептидурия у этих детей является потенциальным дефектом их протеолитической и/или пептидной систем выделения.

Установлена способность β -КМ взаимодействовать с 5-НТ2-серотониновыми рецепторами, блокировать 5НТ-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека, снижать фармакологически индуцированную гиперактивность серотониновой системы у мышей. Повышенное содержание β -КМ может патогенетически влиять на опиоидную и серотониновую системы и, возможно, приводить к развитию расстройств аутистического спектра.

Угнетающее дыхание действие морфицептина и β -КМ продемонстрировано лишь в одной работе на новорожденных кроликах [63]. Для развития эффектов природных пептидов требовалось внутримозговое введение; при системном применении сохранялись лишь эффекты морфицептина. У взрослых крыс респираторные эффекты даже морфицептина были очень слабы. Тем не менее, вскоре после публикации этой работы Ramabadran M., Vansinath K. и соавт. (1988) высказали гипотезу о возможной роли опиоидных фрагментов казеина в развитии т.н. «синдрома внезапной смерти новорожденных» [64].

Данный синдром является третьей по встречаемости причиной смерти новорожденных в развитых странах (США – около 6 тыс. в год). Смерть ребенка наступает без предварительной явной патологии обычно во время ночного сна. В качестве причины рассматривается, прежде всего, незрелость дыхательных центров ствола мозга. Поскольку опиоиды оказывают тормозящее действие на эти центры, многие авторы их рассматривают как один из патогенетических факторов синдрома внезапной смерти [65, 66]. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что наибольшему риску подвержены дети, у которых в крови низкий уровень фермента дипептидилпептидазы 4, способного расщеплять β -КМ-7 [67, 68].

Таким образом, детальное изучение механизмов действия β -КМ представляет особый интерес в связи с тем, что их влияние на клетки и отдельные системы способствует развитию определенных реакций, являющихся нейрохимическими основами поведения и жизнедеятельности организма человека в целом, а нарушение метаболизма казоморфинов может быть причиной ряда патологий, а их изучение приблизить к пониманию генеза и патогенеза значительного спектра патологий.

Литература | References

1. Ul Haq MR. β -Casomorphin II, β -Casomorphins. 2020;51–63. doi:10.1007/978–981–15–3457–7.
2. Ranvir S., Awasti N., Nikam P., Sharma N. Research-Based Biofunctional Aspects of Milk Protein-Derived Bioactive Peptides. *Dairy Processing: Advanced Research to Applications*. 2020. pp.133–159. doi:10.1007/978–981–15–2608–4
3. Wada Y, Lönnerdal B. Bioactive peptides derived from human milk proteins. *Curr Opin Clin Nutr* Metab Care. 2020 May;23(3):217–222. doi: 10.1097/MCO.0000000000000642.
4. Ul Haq M. R. Gluten Exorphins. *Opioid Food Peptides*. 2020;3: 71–88. doi: 10.1007/978–981–15–6102–3.
5. Görgüç A., Gençdağ E., Yılmaz F. M. Bioactive peptides derived from plant origin by-products: Biological activities and techno-functional utilizations in food develop-

- ments – A review. *Food Res Int.* 2020 Oct;136:109504. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109504.
6. Davide Arillotta, Fabrizio Schifano, Flavia Napoletano, et al. Novel Opioids: Systematic Web Crawling Within the e-Psychonauts' Scenario. *Front Neurosci.* 2020 Mar 18;14:149. doi: 10.3389/fnins.2020.00149.
 7. Richard J. FitzGerald, Maria Cermeño, Mohammadreza Khalesi, Thanayporn Kleekayai, Miryam Amigo-Benavent, Application of in silico approaches for the generation of milk protein-derived bioactive peptides. *Journal of Functional Foods.* 2019: 103636. doi: 10.1016/j.jff.2019.103636.
 8. Maslennikova N.V., Sazonova E.N., Timoshin S.S. Effect of β -casomorphin-7 on DNA synthesis in cell populations of newborn albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008; 145 (2): 210–212.
 9. Zong Y., Wei-Hua C., Zhang Y., Xiang S. Effects of intragastric β -casomorphin-7 on somatostatin and gastrin gene expression in rat gastric mucosa. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr 14;13(14):2094–9. doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2094.
 10. Pan C., Zou S., Chen W., Rossi J., Zolovick A.J. Effect of feeding β -casomorphin-7 on the digestive tract development in early weaning piglets. *Chinese Journal of Veterinary Science.* 2006; 21: 231–235.
 11. Qin Y., Cong-zhen L.U.O., Xin M., Dong Z., Wang Y. Effect of β -casomorphin-7 on growth, growth-related hormone and GHR mRNA expression in rats. *Acta Nutrimenta Sinica.* 2004; 2: 212–234.
 12. Trompette A., Claustre J., Caillon F., Jourdan G., Chayvialle J.A., Plaisancie P. Milk bioactive peptides and β -casomorphins induce mucus release in rat jejunum. *Journal of Nutrition.* 2003;133 (11):3499–3503.
 13. Markklakova A.S., Nazarenko I.V., Dubynin V., Neza-vibat'ko A.V.N., Alfeeva L.A., Kamenski A.A. The effect of β -casomorphin-7 on the level of food and defense motivations in different types of learning. *Zhurnal Vyshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I.P. Pavlova.* 1995;45 (6):1143–1150. (in Russ.)
 14. Dubynin V.A., Malinovskaya I.V., Belyaeva Y.A., Bibby N.J., Wasmuth H.E. Delayed effect of exorphins on learning of albino rat pups. *Biology Bulletin.* 2008;35 (1):43–49. (in Russ.)
 15. Schusdziarra V. Effect of β -casomorphins and analogs on insulin release in dogs. *Endocrinology.* 1983;112 (3):885–889.
 16. Nedvídková J., Kasafirek E., Dlabac V. Effect of β -casomorphin and its analogue on serum prolactin in the rat. *Experimental and Clinical Endocrinology.* 1985, 85 (2), 249–252. (in Russ.)
 17. Zoghbi S., Trompette A., Claustre J., El Homsy M., Garzon J., Jourdan G., et al. β -Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a μ -opioid pathway. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2006;290: G1105–G1113.
 18. Johansson M.E.V., Phillipson J., Petersson A., Velcich L., Holm Hansson G.C. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proceedings of the Academy of Natural Sciences.* 2008;105:15064–15069.
 19. Menezes J.S., Mucida D.S., Cara D.C., et al. Stimulation by food proteins plays a critical role in the maturation of the immune system. *Int Immunol.* 2003 Mar;15(3):447–55. doi: 10.1093/intimm/dxg043.
 20. Okano M., Ohnota H., Sasaki R. Protein deficiency impairs erythropoiesis in rats by reducing serum erythropoietin concentration and the population size of erythroid precursor cells. *J Nutr.* 1992 Jul;122(7):1376–83. doi: 10.1093/jn/122.7.1376.
 21. Aschkenasy A. [Compared effects of casein and various mixtures of amino acids on the regeneration of blood proteins after nitrogen starvation in rats]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1970;164(6):1208–13. French. PMID: 4102250.
 22. Elitsur Y., Luk G.D. β -Casomorphin (BCM) and human colonic lamina. Propria lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol.* 1991 Sep;85(3):493–7. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05755.x.
 23. Migliore-Samour D., Jolles P. Casein, a prohormone with an immunomodulating role for the newborn? *Experientia.* 1988 Mar 15;44(3):188–93. doi: 10.1007/BF01941703.
 24. European Food Safety Authority (EFSA). Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides. Scientific Report no. 231, 2009; 1–107.
 25. Fiedorowicz E., Kaczmarski M., Cieślińska A., Sienkiewicz-Szlapka E., Jarmołowska B., Chwała B., Kostyra E. β -casomorphin-7 alters μ -opioid receptor and dipeptidyl peptidase IV genes expression in children with atopic dermatitis. *Peptides.* 2014;62:144–149. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.020.
 26. Haq M.R.U., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow β -casein variants (A1/A2) consumption on Th 2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Eur. J. Nutr.* 2014;53:1039–1049. doi: 10.1007/s00394-013-0606-7.
 27. Kurek M., Rueff F., Czerwionka-Szaflarska M., Doroszewska G., Przybylla B. Exorphins derived from cow's milk casein elicit pseudo-allergic wheal-and-flare reactions in healthy children. *French Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 1996;36:191–196. doi: 10.1016/S0335-7457(96)80082-7.
 28. Reddi S., Kapila R., Ajay Kumar Dang A.K., Kapila S. Evaluation of allergenic response of milk bioactive peptides using mouse mast cell. *Milchwissenschaft-Milk Sci. Internat.* 2012;67:189.
 29. Trivedi M.S., Hodgson N.W., Walker S.J., Trooskens G., Nair V., Deth R.C. Epigenetic effects of casein-derived opioid peptides in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutrition & Metabolism.* 2015;12(1):54.
 30. Zielińska E., Zubowska M., Bodalski J. Polymorphism within the glutathione S-transferase P1 gene is associated with increased susceptibility to childhood malignant diseases. *Pediatric Blood Cancer.* 2004; 43(5):552–559.
 31. Schneckengerber M., Karius T., Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis. *Frontiers in Pharmacology.* 2014; 5:170.
 32. Barnett M.P., McNabb W.C., Roy N.C., Woodford K.B., Clarke A.J. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2-casein in Wistar rats. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65:720–727.
 33. Ul Haq M.R., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Eur. J. Nutr.* 2014;53:1039–1049.
 34. Pol O., Sasaki M., Jimenez N., Dawson V.L., Dawson T.M., Puig M.M. The involvement of nitric oxide in the enhanced expression of β -opioid receptors during intestinal inflammation in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2005;145:758–766.
 35. Ul Haq M.R., Kapila R., Saliganti V. Consumption of β -casomorphins-7/5 induce inflammatory immune response in mice gut through Th2 pathway. *J. Funct. Foods.* 2014; 8: 150–160.
 36. Ul Haq M.R., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53: 1039–1049.
 37. Fox J.E., Daniel E.E. Exogenous opiates: their local mechanisms of action in the canine small intestine and stomach. *Am. J. Physiol.* 1987;253:179–188.
 38. Fox-Threlkeld J.E., Daniel E.E., Christinck F., et al. Identification of mechanisms and sites of actions of mu and delta opioid receptor activation in the canine intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994;268:689–700.
 39. Kosterlitz H.W., Paterson S.J., Robson L.E. Characterization of the kappa-subtype of the opiate receptor in the guinea-pig brain. *Br. J. Pharmacol.* 1981;73(4): 939–949.

40. Attali B., Gouarderes C., Mazarguil H., Audigier Y., Cros J. Evidence for multiple "Kappa" binding sites by use of opioid peptides in the guinea-pig lumbo-sacral spinal cord. *Neuropeptides*. 1982;3(1):53–64.
41. Tan Y.F., Chen W.H., Zou S.X. The effect of beta casomorphin on gastrin level in murine serum. *Nanjing Nongye Daxue Xuebao*. 2001;24: 63–66.
42. Zhang Y.S., Zou S.X., Zhao R.Q., Chen W.H. Effect of Bioactive Peptides Derived from Casein on mRNA Express of Gastrin in Early Weaning Piglet. *Nongye Shengwu Jishu Xuebao*. 2004;12: 61–65.
43. Tan Y.F., Chen W.H., Zou S.X. The effect of beta Casomorphin on piglets' stomach antrum under superfusion. *Nanjing Nongye Daxue Xuebao*. 2000;23: 72–75.
44. Song X.D., ZUO W.Y., Fan Y.L., YS Z. Effect of β -casomorphin-7 from milk on the absorption of glucose in vitro and its mechanism. *world journal of gastroenterology*. 2009. pp. 1947–1951.
45. Yin H., Miao J., Zhang Y. Protective effect of beta-casomorphin-7 on type 1 diabetes rats induced with streptozotocin. *Peptides*. 2010;31: 1725–1729.
46. Gui D., Guo Y., Wang F., Liu W., Chen J., et al. Astragaloside IV, a novel antioxidant, prevents glucose-Induced podocyte apoptosis in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2012;7(6): e39824. doi: 10.1371/journal.pone.0039824.
47. Sheng C.X., Zhang C.J., Li Y.Z., Sun Y.M. Effect of β -casomorphin-7 on myocardial hypertrophy in hyperthyroidism-induced cardiomyopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Jun;24(11):6380–6389. doi: 10.26355/eurrev_202006_21536.
48. Ahmadpanah M., Nazaribadie M., Aghaei M., et al. Influence of adjuvant detached mindfulness and stress management training compared to pharmacologic treatment in primiparae with postpartum depression. *Arch Womens Ment Health*. 2018 Feb;21(1):65–73. doi: 10.1007/s00737–017–0753–6.
49. Andrade C. The safety of duloxetine during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry*. 2014 Dec;75(12): e1423–7. doi: 10.4088/JCP.14f09631.
50. Pawluski J., Charlier T., Lieblich S., et al. Reproductive experience alters corticosterone and CBG levels in the rat dam. *Physiol Behav*. 2009 Jan 8;96(1):108–14. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.09.004.
51. McCutcheon J.E., White F.J., et al. Individual differences in dopamine cell neuroadaptations following cocaine self-administration. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 15;66(8):801–3. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.018.
52. Moll G.H., Mehnert C., et al. Age-associated changes in the densities of presynaptic monoamine transporters in different regions of the rat brain from early juvenile life to late adulthood. *Brain Res Dev Brain Res*. 2000 Feb 7;119(2):251–7. doi: 10.1016/S0165–3806(99)00182–0.
53. Stovolosov I.S., Dubynin V.A., Kamenskii A.A. Participation of the dopaminergic and opioid systems of the brain in the regulation of maternal-dependent behavior in newborn white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010; 9: 248–252. (in Russ.)
 Стоволосов И. С., Дубынин В. А., Каменский А. А. Участие дофаминергической и опиоидной систем мозга в регуляции зависимого от матери поведения новорожденных белых крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. -N 9 -С. 248–252.
54. Poletaev AB. Immunochemical signs of changes in the opiate system in children with autism. Possible causes and consequences. *Clinical pathophysiology*. 2016;(1): 48–54. (in Russ.)
 Полетаев АБ. Иммунохимические признаки изменений в опиатной системе у детей, страдающих аутизмом. Возможные причины и следствия // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 1. – С. 48–54.
55. Gutikova L.V. Modern methods of correction of violations of lactation function. *Journal of the State Medical University*. 2012; 2 (38). Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-sposoby-korreksii-nrusheniy-laktatsionnoy-funktsii> (Accesse: 30.11. 2020)
 Гутикова ЛВ. Современные способы коррекции нарушений лактационной функции // Журнал ГрГМУ. 2012. № 2 (38). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-sposoby-korreksii-narusheniy-laktatsionnoy-funktsii> (дата обращения: 30.11.2020)
56. Simashkova N.V., Yakupova L.P., Klyushnik T.P. Interdisciplinary approaches to the problem of childhood and atypical endogenous autism. Psychiatry and modern society. Materials of the III Congress of Psychiatrists and Narcologists of the Republic of Belarus. Minsk, 2009. pp. 291–293.
 Симашкова НВ, Якупова ЛП, Ключник ТП. Междисциплинарные подходы к проблеме детского и атипичного эндогенного аутизма. Психиатрия и современное общество. Материалы III Съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь. – Минск, 2009. – С. 291–293.
57. Liu K.Y., King M., Bearman P.S. Social influence and the autism epidemic. *AJS*. 2010 Mar;115(5):1387–434. doi: 10.1086/651448.
58. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *J. Trends Neurosci*. 1979; (2):174–177.
59. Previc F.H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical Hypotheses*. 2007;(1):46–60.
60. Ciešlińska A., Kostyra E., Savelkoul H.F.J. Treating autism spectrum disorder with gluten-free and casein-free diet: The underlying microbiota-gut-brain axis mechanisms. *J. Clin. Immunol. Immunother*. 2017;3:9.
61. Whiteley P., Shattock P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: Updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2002;6:175–183. doi: 10.1517/14728222.6.2.175.
62. Sokolov O., Kost N., Andreeva O., et al. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity. *Peptides*. 2014;56:68–71. doi: 10.1016/j.peptides.2014.03.007.
63. Gradin K., Hedner J., Hedner T., et al. Plasma atrial natriuretic peptide and blood pressure during chronic salt loading in spontaneously hypertensive rats with right atrial appendectomy. *J. Neural Transmission*. 1987; (69):255–264.
64. Bansinath M., Ramabadran K., Turndorf H., Puig M.M. Effect of Yohimbine on Nociceptive threshold in normoglycemic and streptozotocin-treated hyperglycemic mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1989;33(2): 459–463.
65. Morin-Surun M-P, Boudinot E., Fournie-Zaluski M., Champagnat J., Roques B-P, Denavit-Saubie M. Control of breathing by endogenous opioid peptides: possible involvement in sudden infant death syndrome. *Neurochemistry international*. 1992;20:103–7. 10.1016/0197–0186(92)90132-B.
66. Sun Z., Zhang Z., Wang X., Cade R., Elmir Z., Fregly M. Relation of OI-casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. *Peptides*. 2003 Jun;24(6):937–43. doi: 10.1016/S0196–9781(03)00156–6.
67. Nausch I., Mentlein R., Heymann E. The degradation of bioactive peptides and proteins by dipeptidyl peptidase IV from human placenta. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1990 Nov;371(11):1113–8. doi: 10.1515/bchm3.1990.371.2.1113.
68. Wasilewska J., Sienkiewicz-Szłapka E., Kuźbida E., Jarmołowska B., Kaczmarski M., Kostyra E. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE). *Neuropeptides*. 2011 Jun;45(3):189–95. doi: 10.1016/j.npep.2011.01.005.

И. Г. Михеева ¹⁾, О. Б. Курасова ¹⁾, Т. Г. Верещагина ¹⁾, О. Ю. Соколов ²⁾,
Н. В. Кост ²⁾, А. А. Зозуля ²⁾

ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ ЭКЗОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ — β-КАЗОМОРФИНЫ И ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

¹⁾ Кафедра пропедевтики детских болезней РГМУ, ²⁾ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Известно, что пептидные регуляторы — это, как правило, вещества эндогенного происхождения. Однако есть и другой путь поступления регуляторных пептидов в организм — проникновение их через желудочно-кишечный тракт.

Не так давно стало известно о существовании целого класса опиоидных пептидов, отличительной особенностью которых является способность образовываться в результате расщепления белков пищевого происхождения. В связи с этим данные пептиды получили название экзорфинов. К этому классу опиоидов относятся продукты гидролиза казеинов молока — казоморфины [25], фрагменты глютена пшеницы — экзорфин С и ряда других белков [30, 31]. Значительный интерес представляют экзогенные опиоидные пептиды, поступающие в организм при употреблении молока, которое является единственным источником питания детей первых месяцев жизни и важным продуктом питания для детей более старшего возраста. Показано, что в результате протеолитической деградации белков молока, в частности, казеинов, могут образовываться вещества пептидной природы, обладающие выраженной биологической активностью [38, 41, 58].

В 1979 г. впервые было произведено выделение β-казоморфинов (β-КМ) из коммерческого казеинового пептона. Радиорецепторное тестирование и тестирование на препаратах подвздошной кишки морской свинки различных его фракций показало наличие среди них соединения с высокой опиоидной активностью. Было установлено, что это соединение является гептапептидом (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile) и соответствует 60—66 фрагменту β-казеина коровьего молока. Данный пептид был назван β-казоморфином-7 (β-КМ-7) [25].

В результате анализа зависимости опиоидной активности от длины фрагментов пептида оказалось, что β-КМ-5 наиболее активен, далее в порядке убывания следуют β-КМ-4, β-КМ-6, β-КМ-7; трипептид и дипептид практически не активны [26, 34]. Однако реальное физиологическое значение имеют более крупные фрагменты β-казеина, например, β-КМ-7, β-КМ-8, способные относительно длительное время противостоять ферментативной деградации.

В 1984 г. Greenberg с соавт. расшифровали структуру β-казеина человека — протеина, состоящего из 212 аминокислот и имеющего молекулярную массу около 25 кДа [33]. В 51—57 положении полипептидной цепи располагается аминокислотная последовательность Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile, получившая название «человеческого» β-КМ-7. Проведенные эксперименты подтвердили наличие опиоидной активности у данного пептида [23, 37, 63].

Дальнейшее изучение структуры β-КМ показало,

что они имеют следующие свойства, характерные для опиоидных пептидов: 1) наличие N-концевого тирозина; 2) присутствие гидрофобного «хвоста» из 4—10 аминокислот; 3) устойчивость к действию протеолитических ферментов благодаря наличию большого количества пролиновых остатков [28]. Последний критерий очень важен, так как его выполнение определяет способность опиоидного пептида относительно долго существовать в организме и достигать клеток-мишеней, удаленных от места его образования [8].

В экспериментальных работах исследовали эффекты бычьего β-КМ на болевую чувствительность и поведение детенышей крыс. Было показано, что длительное введение небольших доз β-КМ-7 новорожденным животным (крысам) приводило к снижению уровня тревожности и повышало их исследовательскую активность. В результате исследований были обнаружены отсроченные нейротропные эффекты «опиоидных фрагментов» β-казеина молока и, в частности, снижение поведенческого проявления тревоги, длительно сохранявшееся после прекращения введения β-КМ-7 [4]. Наиболее вероятные механизмы этого влияния, по-видимому, связаны с нейротрофическими эффектами. При этом возможно либо прямое влияние β-КМ-7 на формирование различных нейромедиаторных систем, либо его опосредованное действие через нейротрофические факторы [13]. Была доказана зависимость эффекта β-КМ от возраста, пола (часть эффектов регистрировалась только у самок), а также первичной структуры вводимого пептида [9, 11, 12].

По-видимому, в процессе эволюции β-КМ приобрели способность регулировать деятельность и созревание различных систем организма новорожденного, питающегося исключительно материнским молоком [41, 57].

β-КМ идентифицированы в молоке овец [53], буйволиц [49]. Оказалось, что аминокислотные последовательности β-КМ-7 коровьего молока, молока овец, буйволиц совпадают, но отличаются по структуре и положению от «человеческого» β-КМ-7. В аминокислотной последовательности β-казеинов молока ночных грызунов не обнаружены фрагменты, гомологичные последовательности β-КМ человека и ряда других животных [22, 64]. Было высказано предположение, что β-КМ, как опиоиды экзогенного происхождения, необходимы для деятельности тех систем мозга, которые отвечают за активные взаимодействия с внешней средой, регулируя уровень тревожности и исследовательской активности. И это, по-видимому, не случайно, так как казоморфины присутствуют в молоке тех млекопитающих, которые рождают детенышей с открытыми глазами, развитым слухом и др. В этом случае β-КМ, по-видимому, помогают нервной системе адаптироваться к стрессогенному влиянию окружающей среды

[4, 9, 10, 13]. Таким образом, видовые различия в строении казеинов и β -КМ являются результатом эволюции и имеют особое значение в раннем постнатальном периоде.

Казоморфины образуются из β -фракции казеинов. По своей природе казеины — фосфопротеины и составляют 80% белков коровьего молока [18]. Содержание казеинов в женском молоке меняется на протяжении лактации. Так, в начальном лактационном периоде казеины составляют 20% белков женского молока, в среднем лактационном периоде — 40%, а в позднем — 50% [52].

В женском молоке α S1-, β - и κ -казеины содержатся в соотношении 12,5 : 62,5 : 25. В состав казеинов коровьего молока входят фракции α S1-, α S2-, β -, γ - и κ -, которые встречаются в соотношении 38 : 10 : 36 : 3 : 13 [17]. Таким образом, в казеиновой фракции зрелого женского молока содержание β -казеина составляет 62,5%, а в коровьем молоке — 36%, но при этом содержание β -казеина в коровьем молоке в 4 раза выше его уровня в зрелом женском молоке. Данных о содержании β -казеиновой фракции в составе казеина адаптированных молочных смесей в доступной научной литературе мы не встретили.

Вопрос образования β -КМ в молочной железе или в желудочно-кишечном тракте ребенка, синтез его из предшественников непосредственно в кровяном русле или в органах-мишенях остается спорным и малоизученным.

Известно, что белки молока, в том числе и β -казеины, синтезируются в тканях молочной железы. Для детей первых дней и недель жизни большое значение имеет аутолитическое пищеварение, компенсирующее недостаточность собственного, при котором гидролиз протеинов частично осуществляется за счет ферментов, содержащихся в женском молоке [3].

Интересен тот факт, что в составе грудного молока содержится фермент, способный расщеплять β -казеин с образованием различных фрагментов белка, в том числе β -КМ. По своим биохимическим свойствам этот фермент является эндопептидазой и отличается от всех известных протеаз молока. В настоящее время не известно, образуется ли эта эндопептидаза непосредственно в ткани молочной железы или проникает в нее из кровотока [32]. В 1984 г. Lindström с соавт. впервые продемонстрировали присутствие β -КМ-7 и β -КМ-8-иммунореактивных (ИР) веществ в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) женщин на поздних сроках беременности и в период лактации [39]. Была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем β -КМ-8-ИР-материала в плазме и ЦСЖ беременных женщин. Исследование плазмы и ЦСЖ здоровых женщин детородного возраста, а также мужчин дали отрицательные результаты [39].

Полученные данные позволили предположить, что синтезируясь в тканях молочной железы, β -казеины и продукты их ферментативной деградации могут ретроградно проникать в кровь матери, а вместе с ней к любым тканям и органам-мишеням материнского организма. Очевидно, что подобное проявление свойств β -КМ возможно только во время беременности и в период лактации [32].

Известно, что у кормящих матерей эндогенные опиоиды контролируют секрецию пролактина [62] и окситоцина [21] — гормонов, регулирующих образование молока в период лактации. Подобно другим опиоидам, β -КМ могут модулировать данный процесс, взаимодействуя с соответствующими структурами гипоталамуса, и, таким образом, участвовать в регуляции лактации. Это предположение было подтверждено в экспериментальных исследова-

ниях на животных — после введения β -КМ концентрация пролактина в плазме увеличивалась [44].

Продемонстрировано присутствие β -КМ-подобных пептидов в ЦСЖ и плазме крови женщин, страдающих послеродовым психозом [40]. Nyberg с соавт. показали, что у этих женщин уровень β -КМ-8-ИР-веществ в плазме и ЦСЖ значительно выше, а уровень β -казеинов в молоке ниже, чем у здоровых женщин [45, 46]. Авторы предположили, что в результате нарушения протеолитической активности ферментов, расщепляющих β -казеин, образуется повышенное количество β -казеиновых фрагментов с опиоидной активностью, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в некоторых случаях, возможно, участвуют в развитии послеродового психоза [39].

Существует мнение, что β -КМ могут образовываться из предшественника под действием пептидаз в кровеносном русле. Гипотеза о всасывании неактивного высокомолекулярного предшественника КМ с его последующим расщеплением уже в крови высказана Umbach с соавт. в 1985 г. [60]. В случае их образования из предшественника в непосредственной близости от ГЭБ, β -КМ, по-видимому, могут преодолевать ГЭБ с помощью специальных транспортных систем [20, 29]. Другие авторы придерживаются мнения о том, что крупные неактивные фрагменты казеинов (так называемые проказоморфины) могут распадаться до активных составляющих прямо в мозге [24, 27].

В связи с этим возникает вопрос о возможности проникновения β -КМ через ГЭБ. Она может быть допущена, исходя из гидрофобной природы С-конца молекул-КМ и общих соображений по относительной проницаемости ГЭБ для пролинсодержащих пептидов [51]. Подтверждением могут служить данные об обнаружении β -КМ-8-ИР-материала в 19 различных зонах среднего мозга, моста и продолговатого мозга новорожденных. Эти данные легли в основу предположения о возможном попадании β -КМ из крови в мозг и их участия в центральной регуляции физиологических процессов [48].

Казоморфины оказывают влияние не только на организм матери, но и на организм ребенка. β -казеин, либо его фрагменты попадают в желудочно-кишечный тракт ребенка во время кормления. Особенностью переваривания и усвоения белков у детей первых дней и недель жизни является возможность переноса нативных и малоизмененных белковых молекул через кишечную стенку в кровь путем пиноцитоза [7, 19].

В экспериментальных работах на новорожденных телятах было показано, что белок с иммунореактивностью β -КМ (β -КМ-ИР) определяется в плазме животных после первого кормления молоком [60]. Интересны данные исследований Singh с соавт., которые продемонстрировали изменение уровня β -КМ-ИР в плазме крови новорожденных щенят и взрослых собак, находящихся на вскармливании разными видами молока — коровьим, собачьим и соевым (безказеиновым). В группах новорожденных животных, получавших коровье и собачье молоко, отмечалось значительное повышение уровня β -КМ-ИР, но его не было выявлено после кормления соевой смесью. У взрослых собак уровень β -КМ-ИР не определялся ни перед, ни после кормления коровьим молоком [55]. То есть β -КМ в плазме крови определялся только у новорожденных, которые получали молоко, содержащее казеин. Это положение имеет принципиальное значение для детей грудного возраста, которые с молоком матери или с адаптированной молочной смесью получают казеины — основной источник β -КМ.

Показано, что у взрослых людей в желудочно-кишечном тракте под действием ферментов могут высвобождаться фрагменты β -казеина, в том числе β -КМ-4, 6-, 7-, [56]. В экспериментах *in vitro* установили, что инкубация β -казеина с комплексом панкреатических ферментов приводит к высвобождению предшественника β -КМ, а его дальнейшее расщепление ферментами «щеточной каемки» кишечной стенки — к образованию β -КМ-3, 7-, 8-, -9 и др. [35, 50]. Meisel и Bockelmann показали, что протеолитические ферменты молочнокислых бактерий также могут участвовать в высвобождении биологически активных пептидов, в том числе казоморфинов [42].

Это еще раз подтверждает гипотезу о принципиальной возможности присутствия в желудочно-кишечном тракте активных пептидов, которые могут образовываться в результате ферментативного гидролиза из более крупных белковых предшественников. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта взрослых (по крайней мере, при отсутствии патологии) является непроницаемой для пептидов с большой молекулярной массой, поэтому в плазме взрослых после употребления молочных продуктов не обнаружили β -КМ-ИР-веществ [57]. Действие β -КМ у взрослых, по-видимому, ограничено только влиянием на желудочно-кишечный тракт [43].

Физиологические эффекты β -КМ могут быть опосредованы через эндогенную опиоидную систему (ЭОС). Это действие имеет огромное значение, поскольку в литературе имеются многочисленные данные об участии ЭОС в ответе организма на стресс. Показано, что эта система обладает адаптогенной и антиноцицептивной (противоболевой) активностью, играет важную роль в регуляции эмоциональной сферы, процессов обучения, памяти, деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и иммунной систем [1, 6, 47].

В экспериментах на животных продемонстрировано, что μ -опиоидные рецепторы обнаруживаются в головном мозге сразу после рождения, а δ - и κ -рецепторы — лишь через 1,5—2 недели. Дальнейшая эволюция рецепторов идет также неравномерно. Аффинность и плотность рецепторов μ -типа становятся постоянными через 2—3 недели, δ - и κ -типов — несколько позже. Большинство исследователей считают, что с возрастом происходит повышение концентрации участков связывания опиоидных пептидов без изменения сродства рецепторов к лигандам [10].

Существует мнение, что опиоидная система ребенка, в отличие от животных, к моменту рождения уже достаточно сформирована [36]. Поэтому можно предположить, что у β -КМ, как лигандов опиоидных рецепторов, есть значительные возможности для реализации регуляторного и модулирующего воздействия.

У детей раннего возраста все функциональные системы характеризуются определенными темпами созревания, в том числе и ЦНС. Особенностью нервной системы новорожденного является ее относительная морфологическая и функциональная незрелость. Дальнейшее созревание продолжается в постнатальном периоде, причем длительность этого периода не имеет себе равных во всем эволюционном ряду. В этом заложена основа гибкого дифференцированного приспособления новорожденного к изменяющимся условиям среды [2, 16]. Роль β -КМ в этих процессах остается неизученной.

В периоде созревания мозг особенно чувствителен к действию таких патологических факторов, как гипоксия, которая в дальнейшем может привести к задержке темпов физического развития, нейропсихологическим расстрой-

ствам, нарушениям поведения. В экспериментах на животных было показано, что введение беременным самкам смеси регуляторных пептидов — β -КМ-7 и фрагмента АКТГ (4—7), лишённого гормональной активности, — устраняло влияние гипоксии на потомство [14]. В настоящее время хорошо известно, что в состав женского молока входит АКТГ и β -КМ, которые, вероятно, включаются в механизмы адаптации и своевременного созревания нервной системы.

Несомненно, большой интерес представляет изучение индивидуального развития опиоидной системы в пре- и ранний постнатальный период. В последние годы появились сообщения об участии ЭОС в регуляции взаимоотношений между организмом матери и плода. Известно, что концентрация β -эндорфина в крови матери в течение беременности постепенно увеличивается и достигает максимума на 32-й неделе беременности, сохраняясь на постоянном уровне до родов. Опиоиды участвуют в родах в качестве естественных анальгетиков, контролируют высвобождение пролактина и окситоцина в период лактации и, таким образом, принимают участие в регуляции секреции молока и материнского поведения [15].

Получены результаты, подтверждающие предположение о положительной роли β -КМ в регуляции зависящего от матери поведения детенышей млекопитающих и возможном отрицательном действии данных пептидов на проявление заботы о потомстве у кормящих самок [5].

Вопрос о физиологической роли производных β -казеина в организме млекопитающих остается открытым. В настоящее время большинство исследователей склоняются к представлению об особом значении β -КМ в раннем постнатальном периоде. В первые месяцы жизни грудное молоко служит не только единственным продуктом питания новорожденного ребенка, но и одним из факторов, оказывающим протективное действие в период преодоления неблагоприятных последствий родового стресса, облегчающим адаптацию к новым условиям внеутробного существования [54]. После попадания в кровь мишенью для действия казоморфинов могут быть любые ткани и органы, элементы иммунной и, что представляет особый интерес, нервной систем [59]. Вероятно, взаимодействуя с различными структурами мозга, казоморфины могут оказывать определенное влияние на становление и развитие ЦНС [61] и, таким образом, играть важную роль в процессах индивидуального развития ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П. Нейрохимия — М., 1996. — 269 с.
2. Бадалян Л. О. Детская неврология. — М., 1998. — 576 с.
3. Грибакин С. Г., Байбарина Е. Н., Садырбаева З. С. Пищеварение и питание новорожденных детей (Науч. обзор). — М., 1983. — 53 с.
4. Дубынин В. А., Земская Н. Ю., Ивлева Ю. А. и др. // Доклады Академии наук. — 1999. — Т. 364, № 6. — С. 839—842.
5. Дубынин В. А., Ивлева Ю. А., Ромадинова Н. Н., Каменский А. А. // «Физиология развития человека». Междунар. конф., посвященная 55-летию Института возрастной физиологии РАО. — М., 2000. — С. 188—189.
6. Зозуля А. А., Стенура О. Б., Кост Н. В. и др. // Кардиология. — 1999. — № 7. — С. 40—48.
7. Зуфаров К. А. // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 4—11.

8. Левицкая Н. Г., Латышева Н. В., Андреева Л. А. и др. // Вестн. Москов. ун-та. — Сер. 16. «Биология». — 2000. — № 2. — С. 17—22.
9. Маклакова А. С., Дубынин В. А., Андреева Л. А. и др. // Вестн. Москов. ун-та. — Сер. 16. «Биология». — 1999. — № 1. — С. 3—9.
10. Маклакова А. С., Дубынин В. А., Назаренко И. В. и др. // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1995. — № 11. — С. 499—502.
11. Маклакова А. С., Дубынин В. А., Сарычева Н. Ю. и др. // Журнал высшей нервной деятельности. — 1996. — Т. 46, № 3. — С. 610—613.
12. Маклакова А. С. Нейротропные эффекты фрагмента β -казеина молока — гептапептида β -казоморфина-7: Дисс. ... канд. биол. наук. — М., 1996. — 188 с.
13. Малиновская И. В. Нейротропные эффекты β -казоморфина-7 при хроническом и остром введении детенышам белых крыс: Дисс. ... канд. биол. наук. — М., 2001. — 187 с.
14. Маслова М. В., Землянский К. С., Школьников М. В. и др. // Бюлл. экспер. биол. мед. — 2001. — Т. 131, № 2. — С. 136—140.
15. Обезболивание родов / Кулаков В. И., Серов В. П., Абубакирова А. М. и др. — М., 1998. — 152 с.
16. Петрухин А. С. // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 36—38.
17. Попов Л. С. // Наука и жизнь. — 1999. — № 8. — С. 10—14.
18. Справочник по детской диететике / Под ред. И. М. Воронцова, А. В. Мазурина. — Л., 1977.
19. Уголев А. М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. — Л., 1967.
20. Banks W. A., Kastin A. J. // Life Sci. — 1987. — Vol. 41. — P. 1319—1338.
21. Bicknell R. J. // J. Endocr. — 1985. — Vol. 107. — P. 437—446.
22. Blackburn D. E., Hobbs A., Rosen J. M. // Nucleic Acid Research. — 1982. — Vol. 10. — P. 2295—2307.
23. Brantl V. // Eur. J. Pharmacol. — 1984. — Vol. 106. — P. 213—214.
24. Brantl V., Neubert K. // TJPS. — 1986. — Vol. 7. — P. 6—7.
25. Brantl V., Teschemacher H., Henschen A., Lottspeich F. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. — 1979. — Vol. 360. — P. 1211—1216.
26. Brantl V., Teschemacher H., Blasig J. et al. // Life Sci. — 1981. — Vol. 28, № 17. — P. 1903—1909.
27. Caporale C., Fontanella A., Petrilli P. et al. // FEBS Letters. — 1985. — Vol. 184, № 2. — P. 273—277.
28. Cox B. M. // Life Sci. — 1982. — Vol. 31. — P. 1645—1658.
29. Ermisch A., Röhle H.-J., Neubert K. et al. // J. Neurochem. — 1983. — Vol. 41. — P. 1229—1233.
30. Fukudome S., Yoshikawa M. // FEBS Lett. — 1992. — Vol. 296. — P. 107—111.
31. Glamsta K., Meyerson B., Silberring J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1992. — Vol. 184. — P. 1060—1066.
32. Glömsta E.-L., Lindström L., Nyberg F. // Beta-Casomorphins and Related Peptides / Eds. Nyberg F. et al. — Upsala, 1990. — P. 21—26.
33. Greenberg R., Groves M. L., Dower H. J. // J. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 259. — P. 5132—5136.
34. Henschen A., Lottspeich F., Brantl V., Teschemacher H. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. — 1979. — Vol. 360. — P. 1217—1224.
35. Jinsmaa Y., Yoshikawa M. // Peptides. — 1999. — Vol. 20. — P. 957—962.
36. Kinney H. C., Ottoson C. K., White W. F. // J. Comp. Neurol. — 1990. — Vol. 291, № 1. — P. 55—78.
37. Koch G., Wiedemann K., Teschemacher H. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1985. — Vol. 331. — P. 351—354.
38. Lemieux L., Amiot J. // J. of Chromatography. — 1990. — Vol. 519. — P. 299—321.
39. Lindström L., Lyrends S., Nyberg F., Terenius L. // Beta-Casomorphins and Related Peptides / Eds. Nyberg F. et al. — Upsala, 1990. — P. 157—162.
40. Lindström L., Nyberg F., Terenius L. et al. // Am. J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 141. — P. 1059—1066.
41. Meisel H. // Biopolymers. — 1997. — Vol. 43, № 2. — P. 119—128.
42. Meisel H., Bockelmann W. // Antonie Van Leeuwenhoek. — 1999. — Vol. 76, № 1—4. — P. 207—215.
43. Morley J. E. // J. Am. Med. Assoc. — 1982. — Vol. 247. — P. 2379—2380.
44. Nedvidkova J., Kasafirek E., Dlabak A., Felt V. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 85. — P. 249—252.
45. Nyberg F., Lieberman H., Lindström L. et al. // Z. Clin. Endocr. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 283—289.
46. Nyberg F., Lindström L., Terenius L. // Biol. Psychiatry. — 1988. — Vol. 23. — P. 115—122.
47. Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J. // Peptides. — 1997. — Vol. 18, № 10. — P. 1651.
48. Pasi, Mahler H., Linsel N. et al. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1993. — Vol. 80. — P. 305—322.
49. Petrilli P., Addeo F., Chianese L. // Ital. J. Biochem. — 1983. — Vol. 32. — P. 336—344.
50. Petrilli P., Picone D., Caporale C. et al. // FEBS Lett. — 1984. — Vol. 196. — P. 53—56.
51. Potoman, Antonova L., Dubinin V. et al. // Neurosci. Lett. — 1991. — Vol. 127. — P. 133—136.
52. Raiha N. // Nestle Nutrition Workshop series. — New York, 1994. — Vol. 33. — P. 87—99.
53. Richardson B. C., Mercier J. C. // Eur. J. Biochem. — 1979. — Vol. 99. — P. 285—297.
54. Schams D., Karg H. // Proc. Internat. Congress on Breast Endocrinol. — Torino, 1984.
55. Singh M., Rosen C. L., Chang K. J., Haddad G. G. // Pediatric Research. — 1989. — Vol. 26, № 1. — P. 34—38.
56. Svedberg J., de Haas J., Leimenstoll G. et al. // Peptides. — 1985. — Vol. 6. — P. 825—830.
57. Teschemacher H., Koch G. // Beta-Casomorphins and Related Peptides / Eds. Nyberg F. et al. — Upsala, 1990. — P. 143—149.
58. Teschemacher H., Koch G. // Endocr. Regul. — 1991. — Vol. 25. — P. 147—150.
59. Teschemacher H., Koch G., Brantl V. // Biopolymers. — 1997. — Vol. 43, № 2. — P. 99—117.
60. Umbach M., Teschemacher H., Praetorius K. et al. // Regul. Pept. — 1985. — Vol. 12. — P. 223—230.
61. Volterra A., Restani P., Brunello N. et al. // Development. Brain Res. — 1986. — Vol. 30. — P. 25.
62. Yen S. S. C., Quigley M. E., Reid R. L. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1985. — Vol. 152. — P. 485—493.
63. Yoshikawa T., Yoshimura M., Chiba H. // Agric. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 48. — P. 3185—3187.
64. Yoshimura M., Banerjee M. R., Oka T. // Nucleic Acid Research. — 1986. — Vol. 14. — P. 8224.

С.И. Полякова¹, Н.Ю. Коровина², А.В. Чаплин¹, Б.А. Ефимов¹, К.А. Мамедова¹,
П.В. Шумилов¹, А.М. Савилова¹, Д.В. Ребриков¹

ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
²НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, Москва, РФ

В обзоре представлены современные сведения о пищевых и микробных нейротоксичных метаболитах в формировании расстройств аутистического спектра (РАС). Раскрыты некоторые патофизиологические механизмы непереносимости глютена, казеина, пищевого белка. В начале изучения находится проблема взаимодействия микробиоты желудочно-кишечного тракта и формирования мозга в аспекте оси «кишка–микробиота–мозг» и РАС.

Ключевые слова: непереносимость глютена, непереносимость белка коровьего молока, гипераммониемия, нейротрансмиттеры, микробиота, дети, расстройства аутистического спектра, пищевое поведение.

Цит.: С.И. Полякова, Н.Ю. Коровина, А.В. Чаплин, Б.А. Ефимов, К.А. Мамедова, П.В. Шумилов, А.М. Савилова, Д.В. Ребриков. Пищевая непереносимость и кишечная микробиота у детей с расстройствами аутистического спектра. *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 187–193.

S.I. Polyakova¹, N.Y. Korovina², A.V. Chaplin¹, B.A. Efimov¹, K.A. Mamedova¹,
P.V. Shumilov¹, A.M. Savilova¹, D.V. Rebrikov¹

FOOD INTOLERANCE AND INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

¹Pirogov Russian National Research Medical University;
²Scientific Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russia

The review presents current information on food and microbial neurotoxic metabolites in the formation of autism spectrum disorders (ASD). It reveals some pathophysiological mechanisms of gluten, casein, food protein intolerance. It also discusses the problem of interaction between gastrointestinal tract microbiota and brain formation in the aspect of «gut–microbiota–brain» axis and ASD.

Keywords: gluten intolerance, cow milk protein intolerance, hyperammonia, neurotransmitters, microbiota, children, autism spectrum disorders, food behavior.

Quote: S.I. Polyakova, N.Y. Korovina, A.V. Chaplin, B.A. Efimov, K.A. Mamedova, P.V. Shumilov, A.M. Savilova, D.V. Rebrikov. Food intolerance and intestinal microbiota in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 187–193.

Число больных аутизмом стремительно растет, и к настоящему времени распространенность расстройств аутистического спектра (РАС) достигает 1:68 [1]. Это полиэтиологическое состояние развивается в результате воздействия

сочетанных внешних и внутренних факторов, включая генетическую предрасположенность, ряд диетических составляющих, метаболических изменений и других причин, в совокупности влияющих на формирование мозга. Лечение

Контактная информация:

Полякова Светлана Игоревна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 226-40-20, E-mail: Polyakova1963@list.ru
Статья поступила 20.11.17,
принята к печати 16.02.18.

Contact Information:

Polyakova Svetlana Igorevna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 226-40-20, E-mail: Polyakova1963@list.ru
Received on Nov. 20, 2017,
submitted for publication on Feb. 16, 2018.

РАС представляют собой серьезную проблему и имеет целью дальнейшую социализацию и гармоничное развитие ребенка.

Микробиота кишечника (КМБ) в раннем возрасте может влиять на развитие головного мозга через синтезируемые нейроактивные соединения, к которым относятся нейромедиаторы и гормоноподобные вещества: ацетилхолин и другие холины, серотонин, дофамин, норадреналин, гистамин и другие амины, гамма-аминомасляная кислота [2–5]. Дети с РАС имеют разную степень недостаточности в функционировании мозга. Это объясняется нарушением нейронных связей, дисбалансом тормозящих и активирующих биологически активных веществ, что приводит к снижению коммуникативных способностей, невозможности социализации и у части детей к когнитивным нарушениям. Исследование микробиоты/микробиома у детей с аутизмом и РАС началось сравнительно недавно. Важность этих исследований не терпит отлагательств, так как распространенность РАС прогрессивно увеличивается. Влияние микробных или эндогенных метаболитов на мозг определяет социальное поведение, уровень интеллекта, пищевое поведение [5–7].

Пищевое поведение у детей с РАС

Проявлением пищевого инстинкта является чувство голода, физиологическое значение которого заключается в формировании пищевого поведения – поиск и прием пищи. Понятие избирательности аппетита включает в себя три независимых признака: отказ от еды, ограниченный набор продуктов, употребление одного блюда (продукта). Дети с РАС характеризуются нарушением пищевого поведения, привержены различным гастрономическим ритуалам: сервировке (своей привычной посуде, окружению), месту и времени приема пищи, способу кулинарной обработки и консистенции пищи, температуре, цвету [8, 9]. Нарушения пищевого поведения, пищевые неафобии бывают первыми симптомами формирования РАС. Работы, посвященные нутритивному статусу детей с РАС, достаточно многочисленны, что нашло отражение в обзоре S. Ranjan (2015), объединившем 9 исследований, частота избыточного веса и ожирения отмечена у 10–58% обследованных [10].

Нелюбовь к ряду продуктов продиктована эндогенными химическими превращениями нутриентов, вызывающими ухудшение самочувствия. Довольно широко известен положительный эффект при назначении безглютеновой диеты (БГД), но только у определенной части детей с РАС. На этом примере становится понятен персонифицированный подход к каждому пациенту.

В результате симбионтного пищеварения образуются пептиды, углеводы и полиолы с прямым действием на рецепторы кишки, вызывающие боль, влияющие на моторику, секрецию ферментов и слизи, что формирует

синдром раздраженной кишки (СРК) при их гиперпродукции или неполном гидролизе [10–12]. Продукты, содержащие ферментируемые олиго-, моно-, дисахариды и полиолы, составляют основу FODMAP диеты, эффективность которой продемонстрирована на взрослых больных СРК, психосоматическими нарушениями [13, 14]. FODMAP диета запатентована в 2011 г. Ферментируемые сложные углеводы фруктаны, галактаны в ходе гидролиза образуют сахараиды, вместе с полиолами (сложными спиртами) увеличивают осмоларность содержимого кишки, являются причиной боли, СРК, эрозивных изменений в слизистой оболочке кишки [14, 15]. Повреждение биопленки кишки и всасывание продуктов микробного гидролиза в кровь определяют клиническую симптоматику сочетанного повреждения кишечника, поведения, настроения, эмоционального и интеллектуального статуса. Таким образом, все большее число работ указывает на важность оси «кишечник – микробиота – мозг», раскрывая роль КМБ [15].

Особенности рациона оказывают влияние на состав и свойства КМБ. Некоторые исследования показали, что вегетарианские диеты значительно уменьшают количество бактерий *Bacteroides fragilis*. Голодание (или парентеральное питание) снижает число колониеобразующих единиц в тонкой кишке на несколько порядков [16–23]. Влияние кетогенной диеты на состав КМБ как способ моделирования состава КМБ при РАС показан в эксперименте C. Newell в 2016 г. [21]. В другом исследовании наблюдалось более высокое процентное содержание *Prevotella*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium clostridioforme* и *Faecali bacterium prausnitzii*, но более низкое содержание кластера *Clostridium XIVa* при вегетарианской диете [21, 22].

Непереносимость глютена

Ассоциации непереносимости глютена с психиатрическими расстройствами описаны в середине прошлого века. У лиц с РАС отмечается высокая чувствительность к глиадину, вызывающая целиакоподобный синдром. Употребление глютеносодержащих продуктов приводит к поведенческим пароксизмам даже при случайном нарушении диеты [24, 25]. Известна коморбидность РАС с различными гастроэнтерологическими заболеваниями. Диспепсия возникает вследствие нейронального повреждения при проникновении через поврежденную кишку кишечных метаболитов [25]. Ряд работ о влиянии глютеносодержащих злаков на поведение больных отмечают повышение тревожности и провоцирование аффективных реакций, эмоциональную нестабильность, снижение коммуникабельности. Однако влияние БГД и безказеиновой диеты (БКД) на симптомы аутизма до сих пор были противоречивы и неубедительны [11, 25–30]. Так, данные, полученные H.D. Pusponego, противоречат этому, не было выявлено ухудше-

ния симптомов РАС при добавлении глютена и казеина в рацион [31].

Одним из механизмов чувствительности к глиадину считается молекулярная имитация. Протеины глютена структурно сходны с органоспецифичными протеинами ткани кишечника и мозжечка, именно иммуновоспалительные реакции распространяются и на кишечник, и на мозжечок. Возможно поэтому морфологические изменения пациентов с РАС при аутопсии выявили значимые отклонения в мозжечке.

МРТ у детей с РАС выявила патологическое увеличение размеров лобных долей мозга и изменение их биохимического состава, а именно методом МР-спектроскопии выявлено снижение N-ацетиласпартата, глутамата и глутамина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), креатина и холина у детей с РАС [33]. Размер головы у детей с аутизмом в первые годы жизни больше, чем у здоровых детей за счет белого вещества, а именно глии, и пропорционального увеличения мозжечка.

Эти структурные данные и особенности химического состава мозга *in vivo* по данным МР-спектроскопии свидетельствуют о неправильном развитии мозга при аутизме за счет увеличения глии, диспропорционального увеличения белого вещества над серым, признаков аутоиммунного нейровоспаления [33–35]. В проанализированных работах за последние 5 лет, в т.ч. обзорах, показано, что фенотипическая, в т.ч. метаболическая, и генетическая разнородность болезней с проявлениями аутизма требует более жесткого отбора в группы.

Пептиды клейковины – глюморфины 4А, 5А, 4В, 5В обладают иммунореактивными опиоидоподобным действием. Эти пептиды разрушаются ферментом дипептидилпептидазой IV (DPP IV). Оставшийся трипептид (глиадорфин-7) медленно гидролизует и действует как селективный конкурентный ингибитор DPP IV. Полное расщепление глиадина на аминокислоты безопасно и предотвращает накопление эпитопов клейковины, которые провоцируют провоспалительный ответ иммунной системы. Дефицит DPP IV вследствие его ингибции может привести к неполному гидролизу глиадина. Формируется порочный круг, увеличивается присутствие иммунореактивных и опиоидоподобных пептидов, которые являются нейроактивными [36–41]. Эти превращения глиадина и промежуточные метаболиты с опиодным действием оказывают влияние на формирование РАС, поддерживают эндогенную интоксикацию, боли в животе, диспепсию, избирательность аппетита.

Другим неиммунным патогенетическим механизмом боли и депрессии при нецелиакийной непереносимости глютена является не белок глиадин, а фруктаны – ферментируемые микроорганизмами полисахариды пшеницы и других злаков. Поскольку собственных ферментов для гидролиза сложных углеводов у человека нет, ведущим является симбионтное пищеварение. Гиперчувствительность (непереносимость)

к этим злакам связана с увеличением осмотически активных веществ в просвете кишки. Невозможность полного (глубокого) гидролиза глиадина может быть преодолена уменьшением количества субстрата, что является основой FODMAP диеты [40].

Непереносимость белка коровьего молока (БКМ)

Аналогичное глиаморфинам действие оказывают казоморфины–полипептиды бета-казеина. Казоморфины обладают нейropaтическим опиодным действием и рассматриваются как триггеры и нейротоксичные агенты в развитии РАС. Молекулярная имитация распространяется и на бета-казеин, структурно схожий с пептидами ткани поджелудочной железы. Искусственное вскармливание с применением цельного молока создает предпосылку к увеличению больных с РАС и девиантным поведением [42, 43].

Исключение из рациона БКМ уменьшает осмолярность химуса за счет низкого уровня лактозы, в этом есть необходимость при неполном гидролизе этого дисахарида. Клинически неполный гидролиз идентичен лактазной недостаточности, сопровождающейся диарейным синдромом, повышением проницаемости стенки кишки, трофическими изменениями слизистой оболочки кишки, вторичными потерями нутриентов вследствие диареи. Не устоявшийся в отечественной литературе термин «leaky gut» [41, 44], «протекающая» кишка характеризует микроповреждения слизистой оболочки с нарушением плотных контактов эпителиоцитов. В понятие «leaky gut» входит 7 признаков: чувствительность к пищевым продуктам, воспалительный процесс в кишечнике, аутоиммунный компонент (опосредован белком зонулином), тиреоидит, мальабсорбция, кожные проявления, проблемы с настроением и аутизм [45]. Определенный интерес представляют результаты исследований КМБ, при которых из фекалий выявлены микроорганизмы (в частности, *Akkermansia muciniphilia*), разрушающие муциновый слой кишки, что увеличивает проницаемость ее для метаболитов и токсинов [46, 47].

Непереносимость мяса и других белков

Непереносимость белковой пищи представляет собой физиологическую защиту от интоксикации аммонием. Пищевые предпочтения детей, вероятно, обусловлены генетическими особенностями метаболизма [48]. Так, у больных с нетипичными формами болезней цикла образования мочевины и уровнем аммония выше референсных значений отмечались нарушения поведения, когнитивная недостаточность и хроническая энцефалопатия [49, 50].

Некоторые аминокислоты, в частности глутаминовая кислота (Glu), действуют как нейротрансмиттеры. Избыток Glu приводит к гибели нейронов и играет важную роль в патофизиологии нейропсихиатрических расстройств.

Высокие уровни Glu были обнаружены в фекальных образцах детей с аутизмом. Поскольку она играет роль в развитии мозга, результаты подтверждают гипотезу о том, что глутаматергическая нейротрансмиссия участвует в РАС. Были сделаны выводы о нарушении формирования мозга на ранних этапах РАС, разрастании и увеличении размеров мозга за счет не нейронных тканей, а вероятно глиальных клеток, в т.ч. под воздействием аммиака [50–54]. Концентрация аммония в тканях и мозге в частности в 10 раз выше, чем в крови, но именно мозг наиболее чувствителен в гипераммониемии. Патогенез влияния аммиака на ЦНС связан с нарушением цикла Кребса и снижением синтеза АТФ [54, 55]. Аммоний вызывает защелачивание крови, тормозит газообмен за счет увеличения сродства гемоглобина к кислороду, формируя порочный круг – гипоксия приводит к тахипноэ, гипокапнии, дыхательному алкалозу, сочетанию метаболического и дыхательного алкалоза, алкалоз усугубляет нарушение газообмена и повреждает клеточный Na⁺/K⁺ насос. В клетке глутамин (Gln) и аспарагин дезаминируются соответственно глутаминазой и аспарагиназой с образованием иона аммония, соответственно, чем выше уровень глутамина, тем выше уровень аммиака и наоборот. Цикл может многократно повторяться, поддерживая интоксикацию, вызывая дефицит γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), тормозного медиатора нервной системы [52, 56].

Krajmalnik-Brown и соавт. описали смещение («гипервестернизацию») КМБ у детей РАС в сторону «запада» с преобладанием рафинированных углеводов, фастфуда, полуфабрикатов, консервантов и ограничением растительных продуктов. Они предположили, что это изменение «может указывать на то, что различия в КМБ, обусловленные уникальными аспектами западного образа жизни по сравнению с развивающимся миром, приводят к уникальной композиции КМБ при РАС» [57].

Роль КМБ в симбионтном гидролизе нутриентов и формировании мозга

Не только количественные характеристики КМБ, но ее энзиматическое многообразие обеспечивают переваривание компонентов пищи, которые не в состоянии перевариваться собственными ферментами человека. Расстройства ЖКТ (диарея, запор, вздутие живота и гастроэзофагеальный рефлюкс) являются сопутствующей патологией аутизма и имеют значительную корреляцию со степенью функциональности РАС. Анализ фекалий пациентов с РАС показал, что их КМБ значительно отличается от контроля [4–6, 58]. Отмечены снижение численности *Bacteroidetes*, бифидобактерий и лактобацилл при РАС и значимое увеличение количества представителей родов *Clostridium*, *Sutterella*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, семейства *Alkalganaceae*, отмечен дисбаланс соотношения типов *Bacteroidetes/Firmicutes* [3, 5, 50, 51, 56].

Bacteroidetes чрезмерно представлены в фекалиях детей с РАС, присутствие рода *Prevotella* и других микроорганизмов, хотя и в меньших количествах, описано в кишечнике детей с РАС. *Prevotella* обладает способностью синтезировать витамин В₁, который ослабляет симптомы РАС. Кроме того, *Propionibacterium* и *Clostridium*, которые чрезмерно представлены в кишечнике детей с РАС, продуцируют пропионовую кислоту, короткоцепочечную жирную кислоту, способную проникать через гематоэнцефалический барьер. Пропионаты связываются с ацетил-CoA и ацетил-карнитином, снижая энергетический потенциал митохондрий. Эксперименты показали, что введение пропионовой кислоты молодым мышам вызывает умственную отсталость, симптомы типичные для аутизма – когнитивные нарушения, нейровоспалительный ответ и стереотипическое поведение. Противоположное мнение о месте пропионатов в развитии РАС подтверждается отсутствием симптомов РАС у больных редким метаболическим заболеванием – пропионовой ацидезией, а также у детей с транзиторной пропионовой гиперацидезией, связанной с дефицитом биотина или витамина В₁₂ на фоне избыточного бактериального роста в тонкой кишке [59, 60].

Основные метаболиты, потенциально влияющие на развитие и повреждение ЦНС, в т.ч. связанные с КМБ, распространены и участвуют в биохимических реакциях разного уровня:

1) карбоновые кислоты: муравьиная, валериановая и изовалериановая, капроновая и изокапроновая, щавелевая, молочная, янтарная, щавелево-уксусная, α -кетоглутаровая: соотношение дикарбоновых кислот в фекалиях характеризует ферментную активность как анаэробов, так и аэробов в гидролизе углеводов;

2) короткоцепочечные жирные кислоты, являясь представителями карбоновых кислот, являются регуляторными молекулами в обмене холестерина, лептина, глюкозы, жирных кислот, обладают противовоспалительной активностью и ингибируют опухолевый рост;

3) аммиак и алифатические амины отражают декарбоксилазную активность микроорганизмов толстой кишки;

4) Р-крезол – маркер метаболизма L-тирозина микрофлорой;

5) меркаптаны – продукт гнилостного разложения белка, сероводород – серосодержащих аминокислот, скатол, индол – конечный продукт гидролиза триптофана.

Гипотеза повреждения ЦНС микробными метаболитами объясняется сложным механизмом взаимодействия КМБ, проницаемости кишечного барьера для пищевых антигенов, иммунологическими реакциями организма хозяина и иммуногенными белками КМБ, токсинов микробного происхождения [58, 59]. Место пребиотиков определено, в частности, *Lactobacillus farciminis*, в восстановлении интестинального барьера, предотвращении транслокации пато-

генной флоры, стимуляции секреторного IgA, выработки муцина и местных антиоксидантов [51, 60].

Некоторые представители микрофлоры продуцируют, а другие утилизируют молекулы нейрорхимического действия. Сложные углеводы ферментируются в короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а именно бутират, ацетат, пропионат [56–59]. По мнению J. Pangborn, флора ЖКТ разрушает экзогенный глутамин и другие аминокислоты до токсичных метаболитов, в т.ч. аммония, автор предлагал проводить превентивное «очищение» кишки антибиотиками перед назначением любых аминокислот, кроме таурина [19]. *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* продуцируют ГАМК (GABA), *Escherichia spp.* и *Saccharomyces spp.* – норадреналин, *Candida spp.*, *Streptococcus spp.* и *Escherichia spp.* – серотонин, *Bacillus spp.* – допамин, *Lactobacillus spp.* – ацетилхолин [56].

Повреждающее действие микрофлоры на кишечную стенку приводит к нарушению барьерной функции и проникновению метаболитов в системный кровоток, некоторые микроорганизмы инициируют и поддерживают воспалительные и иммунные механизмы [12, 15, 38, 45–47, 60]. Подчеркнуто значение следующих метаболитов КМБ с нейропатическим действием: НРНА (3-(3-гидроксифенил)-3-гидроксипропионовая кислота) как маркер избытка *Clostridium spp.*, р-крезол повышается в моче у детей с РАС [57, 58]. Экспериментальное исследование 322 метаболитов обнаружило значимость 4-этилфенилсульфата, который продуцируется аномальной КМБ и в 46 раз превышает норму, при этом устранение *Bacteroides fragilis* нормализует и флору, и концентрацию метаболита, улучшая симптомы РАС [3]. Кроме того, нарушение цепи «мозг–микробиота» приводит к развитию воспалительных болезней кишечника у больных с хроническим стрессом, депрессивными расстройствами и функциональным нарушениям ЖКТ [3] и развитию тревожных и депрессивных состояний, показан психобиотический эффект флоры.

Обсуждение

Диагноз аутизма (РАС) устанавливается, как правило, после 3 лет, тогда как прогнозировать формирование аутистических черт можно

с 1–1,5 лет. Необходим алгоритм ранней диагностики РАС, сочетающий исследование КМБ, некоторых нейротоксичных метаболитов, синтезируемых флорой. Исследование фекальной микробиоты культуральными методами неинформативно и не может быть рекомендовано для определения микрофлоры кишечника. На сегодняшний день доступен мониторинг аммония, аминокислот, некоторых нейротрансмиттеров, роль КМБ в синтезе и утилизации которых еще предстоит изучить. Также в дальнейших исследованиях целесообразно уточнить специфику пищевого поведения у детей с РАС, несбалансированное и недостаточное питание приводит к нутритивной недостаточности организма хозяина и голоданию его флоры.

Другой, аллергический, механизм нейронального повреждения, перекрестные реакции на пищевые продукты реализуются через тучные клетки, содержащие гранулы с серотонином, гепарином, фактором некроза опухоли (TNF), гистамином. Дегрануляцию тучных клеток вызывают различные экзогенные факторы: протеины глютена и казеина, клостридии и другие микроорганизмы, продуцируемые ими липополисахариды, жирные кислоты, нейропептиды, стресс. Дети с аутизмом имеют очень высокий уровень стресса, как от сенсорной перегрузки, так и от боли. Непереносимость пищевых белков и сложных углеводов, обусловленная генетическими факторами организма хозяина и микробов, населяющих его кишечник, оказывает влияние на мозг. Особенности собственного и симбионтного пищеварения у детей должны углубленно изучаться с позиции индивидуальной чувствительности к метаболитам с нейротоксическим действием. Таким образом, коррекция РАС возможна в нескольких направлениях – КМБ, персональной диеты и лекарственной терапии. Пока мы имеем лишь эмпирический подход к диетологическому лечению РАС, с применением БГД и БКД, к использованию антибиотиков и пробиотиков. Таким образом, обозначенные в этом обзоре «белые пятна» на карте изучения аутизма могут стать отдельными научными исследованиями.

Финансирование: исследование проводится при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № №17-15-01488).

Литература

1. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. Adv. Exp. Med. Biol. 2017; 978: 63–90.
2. Louis P. Does the human gut microbiota contribute to the etiology of autism spectrum disorders? Dig. Dis. Sci. 2012; 57 (8): 1987–1989.
3. West PR, Amaral DG, Bais P, Smith AM, Egnash L, Ross ME, Palmer JA, Fontaine BR, Conard KR, Corbett BA, Cezar GG, Donley EL, Burrier RE. Metabolomics as a tool for discovery of biomarkers of autism spectrum disorders in the blood plasma of children. PLoS One. 2014; 9 (11): 1–12.
4. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? Neurogastroenterol. Motil. 2013; 25 (9): 713–719.
5. Foster J, Lyte M, Meyer E, Cryan J. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. Int. Journal of Neuropsychopharmacology. 2016; 19 (5): 1–7.
6. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. Микробиология. 2017; 86 (1): 5–24.
7. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? Bioessays. 2014; 36 (10): 933–939.
8. Volkert V, Vaz P. Recent studies on feeding problems in children with autism. J. of Applied Behavior Analysis. 2010; 43 (1): 155–159.
9. Bandini L, Anderson S, Curtin C, Cermak S, Evans E,

- Scampini R, Maslin M, Must A. Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Children. *The Journal of Pediatrics*. 2010; 157 (2): 259–264.
10. Ranjan S, Nasser J. Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: do we know enough? *Advances in Nutrition*. 2015; 6: 397–407.
11. Navarro E, Araya M. Non-celiac gluten sensitivity: Another condition that responds to gluten. *Rev. Med. Chil*. 2015; 143 (5): 619–626.
12. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland N. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front. Cell Neurosci*. 2015; 9: 392–412.
13. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 106 (3): 508–514.
14. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 8: 819–834.
15. Шендеров Б.А. Микроэкологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия. *Вестник восстановительной медицины*. 2016; 1: 21–28.
16. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 32 (1): 8–10.
17. Glick-Bauer M, Yeh Ming. The Health Advantage of a Vegan Diet: Exploring the Gut Microbiota Connection. *Nutrients*. 2014; 6: 4822–4838.
18. Oriach C, Robertson R, Stanton C, Cryan J, Dinan T. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*. 2016; 6: 25–33.
19. Pangborn JB. Nutritional supplement use for autistic spectrum disorder. San Diego: CA: Autism research institute, 2013: 202.
20. Magnusson KR, Hauck L, Jeffrey BM, Elias V, Humphrey A, Nath R, Perrone A, Bermudez LE. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. *Neuroscience*. 2015; 300: 128–140.
21. Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, Hittel D. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol. Autism*. 2016; 7 (1): 37.
22. Ferrocino I, Di Cagno R, De Angelis M, Turroni S, Vannini L, Bancalari E, Rantsiou K, Cardinali G, Neviani E, Cocolin L. Fecal microbiota in healthy subjects following omnivore, vegetarian and vegan diets: culturable populations and rRNA DGGE profiling. *PLoS One*. 2015; 6: 10.
23. Matijasic BB, Obermajer T, Lipoglavsek L, Grabnar I, Avgustin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur. J. Nutr*. 2014; 53 (4): 1051–1064.
24. Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clin. Nutrition Experimental*. 2016; 6: 17–24.
25. Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clinical Therapeutics*. 2013; 35 (5): 578–583.
26. Knivsberg AM. Randomised Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndromes. *An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System*. 2002; 5 (4): 251–261.
27. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015; 18 (6): 572–575.
28. Hyman S, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, Wang H, Smith T. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016; 46 (1): 205–220.
29. Catassi C. Gluten sensitivity. *Ann. Nutr. Metab*. 2015; 67 (2): 16–26.
30. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – a new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition*. 2015; 34: 189–194.
31. Pusponogoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastra-moro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2015; 104 (11): 500–505.
32. Hopf KP, Madren E, Santianni KA. Use and Perceived Effectiveness of Complementary and Alternative Medicine to Treat and Manage the Symptoms of Autism in Children: A Survey of Parents in a Community Population. *J. Altern. Complement. Med*. 2016; 22 (1): 25–32.
33. Baruth JM, Wall CA, Patterson MC, Port JD. Proton magnetic resonance spectroscopy as a probe into the pathophysiology of autism spectrum disorders (ASD): a review. *Autism Res*. 2013; 6 (2): 119–133.
34. Belmonte M, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger L, Carper R, Webb S. Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *J. of Neuroscience*. 2004; 24 (42): 9228–9231.
35. Ford TC, Crewther DA. Comprehensive Review of the (1)H-MRS Metabolite Spectrum in Autism Spectrum Disorder. *Front. Mol. Neurosci*. 2016; 9: 14–41.
36. Pennesi C, Klein L. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutr. Neurosci*. 2012; 15 (2): 85–91.
37. Balakireva A, Zamyatnin A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*. 2016; 8 (10): 644–672.
38. Dettmer K, Hanna D, Whetstone P, Hansen R, Hammock BD. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC – tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Anal. Bioanal. Chem*. 2007; 388 (8): 1643–1651.
39. DePunder K, Pruijboom L. The Dietary Intake of Wheat and Other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. *Nutrients*. 2013; 5 (3): 771–787.
40. Elgun S, Keskiner A, Kumbasar H. Dipeptidyl-peptidase IV and adenosine deaminase activity. Decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1999; 24 (8): 823–832.
41. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr. J*. 2015; 14: 36.
42. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten – and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004; 2: 20.
43. Agostoni C, Turck D. Is Cow's Milk Harmful to a Child's Health? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011; 53 (6): 594–600.
44. Bonfrate L, Tack J. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scand. J. Gastroenterol*. 2013; 48 (9): 995–1009.
45. De Melo L, Nunes S, Anderson G, Vargas H, Barbosa D, Galecki P, Carvalho A, Maes M. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017; 78: 34–50.
46. Rao M, Gershon M. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 13: 517–528.
47. Shim JO. Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr*. 2013; 16 (1): 17–21.
48. Wang J, Gong J, Li L, Chen Y, Liu L, Gu H, Luo X, Hou F, Zhang J, Song R. Neurexin gene family variants as risk factors for autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2018; 11 (1): 37–43.
49. Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneh A. Early clinical manifestations and earthing patterns in patients with urea cycle disorders. *J. Pediatrics*. 2012; 161: 328–332.
50. Rüegger C, Linder M, Ballhausen D, Baumgarten M, Beblo S, Das A, Gautschi M, Glahn EM, Grünert SC, Hennermann J, Hochuli M, Huemer M, Karall D, Kölker S, Lachmann RH, Lotz-Havla A, Möslinger D, Nuoffer JM, Plecko B, Rutsch F, Santer R, Spiekerkoetter U, Staufner C, Stricker T, Wijburg FA, Williams M, Burgard P, Häberle J. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2014; 37: 21–30.
51. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti DI, Cristofori F, Guerzoni ME, Gobbetti M, Francavilla R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76993. PMID: 24130822.
52. Cai J, Ding L, Zhang JS, Xue J, Wang LZ. Elevated plasma levels of glutamate in children with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2016; 27 (4): 272–276.
53. Rose C. Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake-release mechanisms. *J. Neurochem*. 2006; 97 (1): 11–15.
54. Felipo V, Butterworth R. Neurobiology of ammonia. *Progr. Neurobiol*. 2002; 67 (4): 259–279.
55. Cochran DM, Sikoglu EM, Hodge SM, Edden RA., Foley A, Kennedy DN, Moore CM, Frazier JA. Relationship among Glutamine, γ -Aminobutyric Acid, and Social Cognition in Autism Spectrum Disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2015; 25 (4): 314–322.
56. Yunes R, Poluektova E, Dyachkova M, Klimina K, Kovtun A, Averina O, Orlova V, Danilenko V. GABA production

and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016; 42: 197–204.

57. *Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang D-W, James A*. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2015; 26: 26914.

58. *Mangiola F, Ianiro G, Francesco F, Fagioli S, Gasbarrin G, Gasbarrini A*. Gut microbiota in autism and mood disorders. *Wold J. Gastroenterology*. 2016; 22 (1): 361–368.

59. *El-Ansary A, Bacha A, Kotb M*. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J. of Neuroinflammation*. 2012; 9: 74–88.

60. *Goof P*. Autism and propionic acid. *AO Autism*. 2014; 2 (2): 12–16.

Использование козьего молока в питании детей раннего возраста (клинические примеры)

И.Н. Захарова✉, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Н.Г. Сугян, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В последние годы широко обсуждается значение козьего молока в питании младенца, а также влияние т. н. А2 на физическое и психическое здоровье ребенка. Единственное отличие между β -казеинами А1 и А2 коровьего молока, каждый из которых состоит из 209 аминокислот, в разнице аминокислоты в 67-м положении. В β -казеине А1 в 67-м положении находится аминокислота гистидин, а в β -казеине молока А2 – пролин. В результате этого отличия в одной аминокислоте из β -казеина А1 под действием пептидаз образуются β -казоморфины – вещества, обладающие опиоидной активностью. Есть данные о том, что молочный белок β -казеин А1 и его производное β -казоморфин-7 (БКМ-7) являются доминирующими триггерными факторами развития диабета 1-го типа у людей с наследственной предрасположенностью. В настоящее время β -казоморфин-7 рассматривается в качестве возможной причины развития синдрома внезапной детской смерти. Высказывается предположение о вероятном влиянии β -казоморфина на созревание различных систем организма новорожденного, в т. ч. на центральную нервную систему, и, следовательно, на темпы психомоторного развития. Показано, что β -казоморфины, являясь антагонистами серотониновых и агонистами опиоидных рецепторов, могут при повышенных концентрациях влиять на опиоидную и серотониновую системы и в ряде случаев приводить к развитию расстройств аутистического спектра. Альтернативу коровьему молоку могут составлять молоко и молочные продукты, получаемые от коз или овец, поскольку в этих видах молока нет А1- β -казеина. Приведены клинические примеры: с нарушением режима питания; с функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта; с функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта: синдромом срыгивания и антибиотико-ассоциированной диареей. Продемонстрирована роль включения смеси на основе козьего молока в данных случаях. Смеси на основе козьего молока соответствуют всем стандартам, принятым для детских молочных смесей. Благодаря преимуществам козьего молока и особому запатентованному комплексу DigestX, смесь является продуктом функционального питания, отличающимся высоким содержанием β -пальмитата, что способствует улучшению энергообмена, пищеварению, формированию мягкого стула, снижая вероятность развития запоров у младенцев. Пребиотики в ее составе – олигосахариды: ГОС и ФОС благотворно влияют на формирование микробиоты, снижая частоту развития младенческих колик.

Ключевые слова: β -казоморфины, опиоидные рецепторы, центральная нервная система, психомоторное развитие, аутизм, функциональное нарушение ЖКТ

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Использование козьего молока в питании детей раннего возраста (клинические примеры). *Медицинский совет*. 2021;(17):175–181. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-175-181>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of goat's milk in infant nutrition (clinical cases)

Irina N. Zakharova✉, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugian, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

In recent years, the importance of goat's milk in infant nutrition has been widely discussed, as well as the effect of the so-called A2 on the physical and mental health of the child. The only difference between the β -caseins A1 and A2 of cow's milk, each consisting of 209 amino acids, is the amino acid difference at the 67th position. In A1 β -casein the amino acid histidine is at the 67th position, while in A2 milk β -casein it is proline. As a result of this difference in one amino acid, β -casein A1 produces β -casomorphins, substances with opioid activity, under the influence of peptidases. There is evidence that milk protein β -casein A1 and its derivative β -casomorphin-7 (BCM-7) are dominant trigger factors for the development of type 1 diabetes in people with a hereditary predisposition. β -Casomorphin-7 is now considered as a possible cause of sudden infant death syndrome. It has been suggested that β -casomorphin may affect the maturation of various neonatal systems, including the central nervous system, and consequently the rate of psychomotor development. It has been shown that β -casomorphins, as serotonin receptor antagonists and opioid receptor agonists, can affect the opioid and serotonin systems in high concentrations and in some cases lead to the development of autism spectrum disorders. Milk and milk products produced by goats or sheep can be an alternative to cow's milk, as these types of milk do not contain A1- β -casein.

Clinical cases are presented: with eating disorders; with functional gastrointestinal tract disorders; with functional gastrointestinal tract disorders: regurgitation syndrome and antibiotic-associated diarrhoea. The role of inclusion of goat milk-based formula in these cases is demonstrated. Goat's milk-based formula meets all the standards accepted for infant formula. Thanks to the benefits of goat's milk and the special patented DigestX complex, the formula is a functional nutritional product with a high β -palmitate content, which contributes to improved energy exchange, digestion and soft stools, reducing the likelihood of constipation in infants. The prebiotics in its composition are oligosaccharides: GOS and FOS have beneficial effects on microbiota formation, reducing the incidence of infantile colic.

Keywords: β -casomorphins, opioid receptors, central nervous system, psychomotor development, autism, functional GI disorders

For citation: Zakharova I.N., Sugian N.G. Use of goat's milk in infant nutrition (clinical cases). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):175–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-175-181>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Для гармоничного роста и развития ребенка необходимо рациональное питание, обеспечивающее физиологические потребности организма в пищевых веществах. Грудное вскармливание является наиболее оптимальным для удовлетворения всех потребностей растущего организма. В последние годы широко обсуждается влияние молока А2 на физическое и психическое здоровье ребенка. В этой связи все чаще указывается роль т. н. «опиоидного пептида». Чем молоко А2 отличается от молока А1? Известно, что в коровьем молоке около 87% воды и 13% сухого вещества, в состав которого входят белки. Белковый состав коровьего молока представлен преимущественно казеиновой фракцией: 80% казеинов и 20% сывороточных белков. Казеин бывает четырех типов: α S1-казеин, α S2-казеин, κ -казеин и β -казеин. Именно β -казеин представляет научный интерес. У гена, отвечающего за производство β -казеина, есть два распространенных аллеля: А1 и А2. Таким образом, у любой «случайной» коровы могут быть генотипы по β -казеину А1А1, А1А2 или А2А2. Молоком А2 является молоко, получаемое от коров-носителей генотипа А2А2 β -казеина (бета-казеина, CSN2). Единственное отличие между β -казеинами А1 и А2 коровьего молока, каждый из которых состоит из 209 аминокислот, в разнице аминокислоты в 67-м положении. Так, в β -казеине А1 в 67-м положении находится аминокислота гистидин, а в β -казеине А2 – пролин. В результате этого отличия в одной аминокислоте из β -казеина А1 под действием пептидаз образуются β -казоморфины – вещества, обладающие опиоидной активностью. β -казоморфин состоит из 7 аминокислот с определенной последовательностью, а именно Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile, и соответствует 60–66 фрагменту β -казеина коровьего молока. В норме в процессе переваривания молока и молочных продуктов под воздействием ферментов ЖКТ из А1- β -казеина образуются биологически актив-

ные опиоидные пептиды – β -казоморфины: БКМ-5, БКМ-7, БКМ-9, а при переваривании β -казеина А2-молока этого не происходит [1].

В грудном молоке β -казеин представлен только А2-типом, т. е. в 67-й позиции находится аминокислота пролин. Кроме того, по сравнению с коровьим молоком, опиоидная активность БКМ-7 грудного молока минимальная, что обусловлено особенной аминокислотной последовательностью: у БКМ-7 грудного молока совпадают лишь пять из семи аминокислот. Кроме того, установлено, что через 1–2 мес. уровень различных фракций β -казоморфинов в грудном молоке снижается, т. к. после неонатального периода организм ребенка не нуждается в казоморфине [2]. Возможно обнаружение БКМ-5 коровьего молока в сыворотке крови у детей, которые получают грудное молоко в том случае, если кормящая мать употребляет коровье молоко [3]. БКМ-7 также определяется в крови и моче детей, кормящих женщин, получавших коровье молоко [4].

Таким образом, опиоидные пептиды могут быть эндо- и экзогенного происхождения. Установлено, что, помимо эндогенных опиоидных пептидов, существенным фактором в обеспечении гармоничного развития детей, особенно на первом году жизни, являются экзогенные опиоидные пептиды пищевого происхождения. Высказывается предположение о возможном влиянии БКМ на созревание различных систем организма новорожденного, в т. ч. ЦНС, и, следовательно, на темпы психомоторного развития. В крови детей первого года жизни, находящихся на естественном и искусственном вскармливании, циркулируют опиоидные пептиды пищевого происхождения (БКМ-7) в зависимости от вида вскармливания. Высокие концентрации человеческого БКМ-7 в крови ребенка соответствуют нормальному уровню ПМР, а повышенное содержание бычьего казоморфина, попадающего в организм при вскармливании искусственными смесями на основе коровьего молока, наоборот, обнаружено у грудных

детей с задержкой темпов развития [5, 6]. Казеины А1 и А2 оказывают влияние на пищеварительную систему. Высвобождаясь при переваривании казеинов коровьего молока, β -казоморфины-7 могут оказывать местное воздействие на ЖКТ – замедление моторной функции кишечника, вздутие живота и абдоминальную боль. Кроме того, под действием БКМ повышается продукция провоспалительных цитокинов (миелопероксидазы и интерлейкина-4), а также фекальный кальпротектин, который является маркером воспаления [7].

Именно воспаление, вызванное БКМ-7, замедление кишечной моторики и, следовательно, нарушение состава микрофлоры приводят к снижению продукции или активности дисахаридаз и влияют на переваривание не только лактозы, но и других олигосахаридов [8]. В исследовании J.S.J. Chia et al. 2017 г. приведены доказательства того, что молочный белок β -казеин А1 и его производное β -казоморфин-7 являются доминирующими причинными триггерами развития диабета 1-го типа у людей с наследственным фактором [9]. В исследовании S. Kamiński БКМ-7 рассматривается как возможная причина развития синдрома внезапной детской смерти. С повышенным уровнем БКМ-7 авторы связывают формирование таких психоневрологических расстройств, как аутизм и шизофрения. Обсуждая гипотезу возможного патологического влияния на ребенка экзогенных опиоидных пептидов пищевого происхождения, предполагается, что нарушение метаболизма, деградации и процесса выведения экзогенных опиоидных пептидов негативно влияет на созревание различных систем детского организма и может быть причиной психических нарушений [10]. Ранние исследования в этой области показали связь шизофрении с повышением уровня «экзорфинов», содержащихся в глютене и казеине. Было показано снижение пептидурии и улучшение поведенческих психиатрических показателей у больных шизофренией при соблюдении диеты без казеина и глютена. Более того, поведенческое улучшение наблюдалось после того, как больным шизофренией проводили гемофильтрацию [11]. В другом исследовании определяли уровень БКМ-7 в моче у детей с аутизмом. В нем приняли участие дети в возрасте от 4 до 8 лет, которые были распределены на 3 группы: с синдромом Каннера, с синдромом Аспергера и абсолютно здоровые. В анализах мочи обследуемых из всех трех групп детей был обнаружен БКМ-7, однако у пациентов с синдромом Аспергера уровень этого опиоидного пептида был выше, чем у здоровых детей, а у лиц с синдромом Каннера – выше, чем у обследуемых с синдромом Аспергера. Авторы связывают полученные данные с более высокой проницаемостью слизистой кишечника этих детей по сравнению со здоровыми. Показано, что β -казоморфины, являясь антагонистами серотониновых и агонистами опиоидных рецепторов, могут при повышенных концентрациях влиять на опиоидную и серотониновую системы и в ряде случаев приводить к развитию расстройств аутистического спектра.

В заключение авторы указывают прямую пропорциональную связь между уровнем выделенного с мочой БКМ-7 и выраженностью симптомов аутизма [12].

Антитела IgG с высоким титром к глиадину были обнаружены у 87% аутичных и у 86% больных шизофренией, а антитела IgG к бычьему казеину с высоким титром были обнаружены у 90% аутичных и 93% больных шизофренией. Антитела IgA с высоким титром к глютену или казеину были обнаружены у 30% детей с аутизмом, в то время как у пациентов с шизофренией 86% имели повышенные антитела IgA к глютену и 67% – к казеину. У части здоровых детей и взрослых встречаются эти антитела, но только в следовых количествах. Таким образом, показана взаимосвязь между задержкой темпов психомоторного развития детей грудного возраста, получающих адаптированные молочные смеси на основе белка коровьего молока, и высокими значениями β -казоморфина-7 в сыворотке крови.

Альтернативу коровьему молоку могут составлять молоко и молочные продукты, получаемые от коз или овец, поскольку в этих видах молока нет А1- β -казеина. В тех случаях, когда невозможно грудное вскармливание, в питании детей раннего возраста могут применяться специализированные продукты детского питания на основе козьего молока, которые не вызывают нарушения функциональной активности ЖКТ, воспаления, формирования местного иммунитета в кишечнике и в целом нарушений физического и психомоторного развития ребенка. Смеси Kabrita® изготовлены из молока А2 и являются отличным примером того, как нежное от природы козье молоко А2 благотворно воздействует на ЖКТ детей раннего возраста. Принадлежность молока в смесях Kabrita® к типу А2 подтверждена соответствующими тестами известной международной лаборатории Eurofins Technologies.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик 2 мес. Жалобы на беспокойство, продолжительные кормления, «вялое» сосание. В массе за последний месяц ребенок прибавил 410 г. Беременность протекала физиологически, роды в срок, масса при рождении 3 250, длина 51 см. На грудном вскармливании, не срыгивает, младенческие колики не беспокоят. Вес в возрасте 2 мес. составил 4 100 г (за 2 мес. ребенок прибавил недостаточно, всего 850 г). При объективном осмотре: кожа, слизистые – чистые, бледно-розовые. Живот мягкий, пальпация безболезненная. Стул через день, сухой, в небольшом объеме.

Лабораторные исследования: клинический анализ крови, мочи – без особенностей, в копрограмме рН – 6,7, жирные кислоты – умеренное количество.

Проведено контрольное взвешивание. Объем съеденного молока за кормление составил всего 45 мл, за сутки ребенок был приложен к груди 10 раз. Таким образом, суточное количество полученного молока составило около 450 мл.

Необходимое количество молока в возрасте 2 мес. должно составлять 800 мл, т. е. дефицит составил $800 - 450 = 350$ г грудного молока за сутки. Диагноз: «недостаточность питания».

Нарушения режима кормления ребенка, нерегулярное прикладывание к груди, длительные перерывы между кормлениями, отсутствие ночных кормлений, использование пустышек и сосок являются причиной нарушения молокообразования, снижают сосательную активность ребенка. Вялое сосание (утомление, недоношенность) ведет к недостаточному раздражению молочной железы и угнетению лактации.

Согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ выделены наиболее достоверные признаки недостаточного питания ребенка:

- плохая прибавка в весе – меньше 500 г в месяц, 125 г в неделю, через две недели вес стал меньше, чем был при рождении;
- выделение небольшого количества концентрированной мочи – ребенок мочится меньше чем 6 раз в день, а моча желтая с резким запахом.

Также особенности поведения ребенка и клинические симптомы могут указывать на недостаточное количество грудного молока, эти симптомы называются вероятными: ребенок не удовлетворен после кормления грудью, очень частые и продолжительные периоды кормления грудью; ребенок отказывается от груди и плачет; ребенок долго сосет грудь, совершает много сосательных движений при отсутствии глотательных; беспокойный сон, скудный, сухой и редкий стул.

Кроме этого, с помощью метода Молля (при гиполактации не обнаруживается разницы между температурой тела в подмышечной области и под молочной железой – при полноценной лактации температура тела под молочной железой выше на $0,1-0,5$ °C) можно определить «достаточность» грудного молока.

Рекомендации. Рекомендован режим и коррекция питания кормящей матери, назначен докорм смесью Kabrita® 1 GOLD после каждого кормления грудью. Рекомендован переход на 6-разовое кормление по 130–140 мл (грудное молоко + 90–100 мл Kabrita® 1 GOLD).

Доминирующей казеиновой фракцией козьего молока, так же как и женского, является β -казеин, тогда как казеины белков коровьего молока представлены главным образом α 1-казеином. Основным сывороточным белком козьего молока является α -лактальбумин, а коровьего – β -лактоглобулин. Низкое содержание в козьем молоке α 1-казеина и относительно высокое содержание альбуминов способствует формированию более мягкого, небольших размеров сгустка и мелких неплотных хлопьев, что облегчает переваривание молока протеолитическими ферментами. Образующийся сгусток в большей степени напоминает таковой при переваривании грудного молока [13, 14].

В 2017 г. опубликованы результаты *in vitro* исследования смесей Kabrita® из козьего молока, имитирующей процессы переваривания грудного молока и заме-

нителей на основе коровьего и козьего молока. Было показано, что время переваривания и усвоения белковой фракции смесей из козьего молока было намного ближе к грудному молоку, около 50% белка грудного молока и смеси Kabrita® переварилось в течение 2 ч, а смесь на основе коровьего молока на 35% дольше [15].

Жировой компонент смесей на основе козьего молока Kabrita® Gold (произведено в Голландии) имеет существенные отличия от жира смесей на основе коровьего молока: жировые глобулы козьего молока значительно меньших размеров по сравнению с глобулами коровьего молока, что обеспечивает большую возможность воздействия панкреатической липазы; большее содержание коротко- и среднецепочечных жирных кислот в жирнокислотном составе. Козье молоко содержит большее количество коротко- и среднецепочечных жирных кислот – капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой и миристиновой кислот, которые всасываются в кишечнике непосредственно в венозную сеть, что облегчает усвоение жира [16, 17]. Таким образом, козье молоко представляет собой продукт с высокой пищевой ценностью, обладает особым белковым составом, а также является источником коротко- и среднецепочечных жирных кислот, минералов и витаминов. Смесью Kabrita® Gold может быть рекомендован как докорм детям с недостаточной прибавкой в весе при недостаточной лактации женщины.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка 4 мес., жалобы матери на нарушение характера стула и нерегулярное опорожнение кишечника у младенца в течение последнего месяца. Эти нарушения у ребенка мама связывает с переходом на искусственное вскармливание, ребенок получает смесь на основе коровьего молока. Беременность протекала на фоне выраженного токсикоза в первом триместре, анемии во втором и третьем триместрах (Hb 105–100 г/л, коррекция не проводилась). Ребенок родился от вторых срочных родов, с массой 3 100, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 2 мес., на смешанном – до 3 мес. В весе прибавляла удовлетворительно, срыгивала 2–3 раза в день, не более 5 мл сразу после еды. Младенческие колики беспокоили младенца только перед опорожнением кишечника. Стул через 2 дня, густой консистенции, без патологических примесей. В копрограмме обнаруживали соли жирных кислот, жирные кислоты в большом количестве. При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. Диагноз: «функциональное нарушение ЖКТ».

Рекомендации. В связи с отсутствием грудного молока рекомендован постепенный переход на смесь Kabrita® 1 GOLD – адаптированную сухую молочную смесь на основе козьего молока.

При оценке пищеварения младенца педиатр должен обратить внимание на усвоение жира. Последний,

находящийся в козьем молоке, усваивается почти на 100%, этому способствует малый размер жировых глобул, находящихся в виде жировой эмульсии [18]. Жир грудного молока представлен триглицеридами, жирные кислоты – насыщенными (35–40%) и мононенасыщенными (45–50%) либо полиненасыщенными (приблизительно 15%). Пальмитиновая кислота (С16:0) составляет большую часть общего содержания насыщенных жирных кислот, и ее концентрация поддерживается относительно постоянной в грудном молоке [19]. Особенностью триглицеридов грудного молока является то, что около 70% пальмитиновой кислоты находится во второй позиции (SN-2), эта конфигурация облегчает всасывание. Связь глицерола с жирной кислотой во второй позиции не подвержена действию липазы в тонкой кишке, но образовавшиеся при пищеварении молекулы моноглицеридов с жирной кислотой в центральном положении способны всасываться в энтероциты в неизмененном виде. Известно, что в двенадцатиперстной кишке под действием панкреатической липазы происходит частичный гидролиз жира, причем липаза оказывает влияние только на остатки жирных кислот в краевых позициях (SN-1 и SN-3). В растительном жире также пальмитиновая кислота занимает краевые положения, что снижает эффективность ее переваривания и всасывания. Такая позиция приводит к тому, что основная часть пальмитиновой кислоты, содержащаяся в смеси, при пищеварении имеет возможность выделиться в свободном виде в просвет кишечника. Высвобождающаяся при пищеварении свободная пальмитиновая кислота имеет тенденцию образовывать кальциевые мыла, что, с одной стороны, снижает биодоступность кальция, а с другой – повышает твердость, вязкость каловых масс и затруднение опорожнения [20–22].

Жировой компонент в смесях Kabrita® усовершенствован, представлен в виде уникального липидного комплекса DigestX®, близкого по составу и свойствам к грудному молоку. DigestX® – это комплекс жиров (структурированных триглицеридов), подобный жирам грудного молока. Процесс ферментации растительных жиров оказывает влияние на их структуру, в результате чего насыщенная пальмитиновая кислота занимает на глицерольном каркасе такую же, как и в грудном молоке, sn-2-позицию. Таким образом, смесь Kabrita® 1 GOLD содержит жировой комплекс Digestex, где доля пальмитиновой кислоты составляет 42%. Именно вторая позиция пальмитиновой кислоты оказывает влияние на консистенцию стула, является условием мягкого стула у детей. Поэтому смесь с липидным комплексом DigestX® может быть рекомендована детям с нарушением характера стула.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Мальчик 3,5 мес., жалобы на нарушение характера стула, чередование запоров и поносов последние 1,5 мес. (после курса АБТ). Ребенок от матери с хрониче-

ским воспалением урогенитального тракта (хронический пиелонефрит, аднексит). Беременность вторая, получала АБТ (амоксиклав) по поводу обострения хронического пиелонефрита, полижинакс (кандидозный вагинит). Роды в срок, вес 3 300 г, рост 52 см. На грудном вскармливании до 3 нед., срыгивает 4–5 раз в день, 5–10 мл, в весе прибавляет удовлетворительно.

В 2 мес. – острая респираторная инфекция, двухсторонний гнойный средний отит, получал антибактериальную терапию. При осмотре кожа, слизистые – чистые. Живот вздут, пальпация безболезненная. Беспокоят колики интенсивные, продолжительные, проходят после опорожнения кишечника. Стул жидкий, запах резкий, желто-зеленый, без патологических примесей. В копрограмме pH – 7,8, кокки, дрожжеподобные грибы в большом количестве.

Диагноз: «функциональные нарушения ЖКТ: синдром срыгивания. Антибиотико-ассоциированная диарея (с учетом недавнего курса антибактериальной терапии)?».

У ребенка от матери с хроническим заболеванием урогенитальной системы, ранним переходом на искусственное вскармливание наиболее вероятно нарушение формирования кишечной микробиоты. Дополнительный негативный фактор на кишку и ее микробиоту оказала антибактериальная терапия, которая проводилась по поводу острого двухстороннего гнойного отита в течение полутора месяцев эпизода ухудшения стула. По совету педиатра в рацион питания введена смесь Kabrita® 1 GOLD, которая оказывает благотворное влияние на функциональное состояние кишки благодаря своему составу. В состав смесей Kabrita® 1 GOLD входят пребиотики – олигосахариды ГОС и ФОС, благодаря наличию которых обеспечивается формирование оптимальной микробиоты, снижая риск развития младенческих колик. К числу важных функциональных компонентов молочных смесей, оказывающих влияние на кишечную микробиоту, относят олигосахариды. Известно, что в грудном молоке находится порядка 1 000 различных видов олигосахаридов и только 200 из них изучены [23]. У каждой женщины свой уникальный состав олигосахаридов в молоке в зависимости от возраста, расовой принадлежности, генетических факторов, периода лактации и др. Самая высокая концентрация олигосахаридов в молозиве (до 20 г/л), в зрелом молоке их концентрация снижается и составляет от 5 до 15 г/л. Идеальная молочная смесь должна копировать не только количество, но и виды, следовательно, и функции ОС. Смеси могут быть обогащены такими пребиотиками, как ГОС и ФОС, однако они обладают иной структурой, в которой отсутствует конечная фукоза или остатки сиаловой кислоты, что означает и отсутствие некоторых преимуществ олигосахаридов грудного молока [24].

В козьем молоке присутствуют 14 видов олигосахаридов, причем 5 из них идентичны олигосахаридам грудного молока. Прежде всего, отмечено структурное сходство таких олигосахаридов, как 2'-FL, β-3'-

галактозиллактоза, β -6'-галактозиллактоза, лактоза-N-гексаоза, 6'-N-ацетилнеураминиллактоза и 3'-N-ацетилнейраминиллактоза [25]. В козьем молоке содержится самое большое (по сравнению с другими видами молока млекопитающих) количество олигосахаридов. Так, по сравнению с коровьим, в козьем молоке содержится в 4–5 раз большее количество олигосахаридов (в козьем молоке – 0,25–0,3 г/л, в коровьем молоке – 0,03–0,04 г/л). Преимущества смесей на основе козьего молока для микробиоты кишечника изучались в клинических исследованиях и показали, что микробиота кишечника младенцев, вскармливаемых смесями на основе козьего молока, сходна с таковой младенцев, находившихся на ГМ [26]. Как показали тесты, олигосахариды козьего молока стимулируют рост бифидобактерий и лактобацилл, препятствуют адгезии *E. coli* и *S. typhimurium* к стенкам кишечника [27]. Олигосахариды выполняют роль пребиотиков, с трудом перевариваются в верхних отделах ЖКТ, но усваиваются бактериями в толстой кишке. Олигосахариды способствуют развитию и росту облигатной микрофлоры – бифидобактериям и лактобациллам. В процессе метаболизма олигосахаридов бактериями кишечника образуются короткоцепочечные жирные кислоты [28]. Установлено, что при грудном вскармливании олигосахариды грудного молока стимулируют формирование

сбалансированной микробиоты кишечника. Это возможно за счет большого разнообразия олигосахаридов грудного молока [24]. Кроме того, олигосахариды ингибируют рост патогенных бактерий [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, смеси Kabrita® Gold соответствуют всем стандартам, принятым для детских молочных смесей с преимуществами козьего молока. Благодаря запатентованному комплексу DigestX®, смесь является продуктом функционального питания. Смесей Kabrita® Gold отличаются высоким содержанием β -пальмитата, что способствует улучшению энергообмена, пищеварения, формированию более мягкого стула, снижая вероятность развития запоров у младенцев. В состав смесей входят пребиотики – олигосахариды ГОС и ФОС, благодаря которым формируется оптимальный состав микробиоты, снижая частоту развития младенческих коликов. Смесь Kabrita® Gold на основе козьего молока можно рекомендовать детям с функциональными нарушениями ЖКТ, находящимся на искусственном вскармливании.

Поступила / Received 07.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2021

Принята в печать / Accepted 23.09.2021

Список литературы / References

- Boutrou R., Gaudichon C., Dupont D., Jardin J., Airinei G., Marsset-Baglieri A. et al. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1314–1323. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.055202>.
- Jarmolowska B., Sidor K., Iwan M., Bielkowicz K., Kaczmarek M., Kostyra E., Kostyra H. Changes of b-casomorphin content in human milk during lactation. *Peptides.* 2007;28:1982–1986. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.08.002>.
- Wasilewska J., Kaczmarek M., Kostyra E., Iwan M. Cow's-milk-induced infant apnoea with increased serum content of bovine b-casomorphin-5. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):772–775. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318204bbcc>.
- Kost N.V., Sokolov O.Y., Kurasova O.B., Dmitriev A.D., Tarakanova J.N., Gabaeva M.V. et al. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides.* 2009;30(10):1854–1860. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.06.025>.
- Курасова О.Б., Гуменюк П.В., Соколов О.Ю. Активность энкефалиндеградирующих ферментов у здоровых детей первого года жизни на разных видах вскармливания. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2002;(1):106.
- Kurasova O.B., Gumenyuk P.V., Sokolov O.Yu. Enkephalin-degrading enzymes activity in healthy infants of the first year of life on different types of feeding. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University.* 2002;(1):106. (In Russ.)
- Михеева И.Г., Курасова О.Б., Верещагина Т.Г., Соколов О.Ю., Кост Н.В., Зозуля А.А. Роль опиоидных пептидов эндогенного происхождения и бета-казоморфинов в питании детей первых месяцев жизни. *Вопросы детской диетологии.* 2004;4(2):21–25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9508698>.
- Micheeva I.G., Kurasova O.B., Vereshagina T.G., Sokolov O.Yu., Kost N.V., Zozulia A.A. Role of endogenous opioid peptides and β -casomorphines in the diet of infants of the first months of life. *Voprosy detskoy diyetologii = Pediatric Nutrition.* 2004;4(2):21–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9508698>.
- Aadland E., Fagerhol M.K. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(8):823–825. <https://doi.org/10.1097/00042737-200208000-00002>.
- Pal S., Woodford K., Kukuljan S., Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients.* 2015;7(9):7285–7297. <https://doi.org/10.3390/nu7095339>.
- Chia J.S.J., McRae J.L., Kukuljan S., Woodford K., Elliott R.B., Swinburn B., Dwyer K.M. A1 beta-casein milk protein and other environmental predisposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2017;7:e274. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.16>.
- Kamiński S., Cieslińska A., Kostyra E. Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. *J Appl Genet.* 2007;48(3):189–198. <https://doi.org/10.1007/BF03195213>.
- Cade R., Wagemaker H., Privette R.M., Fregly M., Rogers J., Orlando J. The effect of dialysis and diet on schizophrenia. *Psychiatry: A World Perspective.* 1990;1:494–500.
- Sokolova O., Kosta N., Andreeva O., Korneeva E. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity. *Peptides.* 2014;56:68–71. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.007>.
- Jenness R. Composition and Characteristics of Goat Milk: Review 1968–1979. *J Dairy Sci.* 1980;63:1605–1630. Available at: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(80\)83125-0/pdf](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(80)83125-0/pdf).
- Bevilacqua C., Martin P., Candalh C., Fauquant J., Piot M., Roucayrol A.M. et al. Goat's milk of defective alpha (sl)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res.* 2001;68(2):217–227. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504386/>.
- Maathuis A., Havenaar R., He T., Bellmann S. Protein digestion and quality of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2017;65(6):661–686. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001740>.
- Haenlein G. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res.* 2004;51:155–163. Available at: <https://www.amalattea.com/documenti/8-latte-di-capra-e-nutrizione-umana.pdf>.
- Xu M., Wei L., Dai Z., Zhang Y., Li Y., Wang J. Effects of goat milk-based formula on development in weaned rats. *Food Nutr Res.* 2015;59:28610. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.28610>.
- Park Y.W., Juárez M., Ramosc M., Haenlein G.F.W. Physico chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research.* 2007;68:88–113. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.013>.
- Zou L., Pande G., Akoh C.J. Infant formula fat analogs and human milk fat: new focus on infant developmental needs. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016;7:139–165. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033120>.

20. Breckenridge W.C., Marai L., Kuksis A. Triglyceride structure of human milk fat. *Can J Biochem.* 1969;47(8):761–769. <https://doi.org/10.1139/o69-118>.
21. Mattson F.H., Volpenhein R.A. The specific distribution of fatty acids in the glycerides of vegetable fats. *J Biol Chem.* 1961;236:1891–1894. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13768327/>.
22. Iwasaki Y., Yamane T. Enzymatic synthesis of structured lipids. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2004;90:151–171. <https://doi.org/10.1007/b94196>.
23. Thurl S., Munzert M., Boehm G., Matthews C., Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017;75(11):920–933. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux044>.
24. Zuurveld M., van Witzenburg N.P., Garssen J., Folkerts G., Stahl B., van't Land B., Willemsen L.E.M. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology.* 2020;11:801. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00801>.
25. Meyrand M., Dallas D.C., Caillat H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize α s1-casein. *Small Rumin Res.* 2013;113(2–3):411–420. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.03.014>.
26. Tannock G.W., Lawley B., Munro K., Gowri Pathmanathan S., Zhou S.J., Makrides M. et al., Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Applied and Environmental Microbiology.* 2013;79(9):3040–3048. <https://doi.org/10.1128/AEM.03910-12>.
27. Lara-Villoslada F., Debras E., Nieto A., Concha A., Gálvez J., López-Huertas E. et al. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin Nutr.* 2006;25(3):477–488. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.11.004>.
28. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159–166. <https://doi.org/10.1038/nm.3444>.
29. Quinn E.M., Joshi L., Hickey R.M. Symposium review: Dairy-derived oligosaccharides- Their influence on host-microbe interactions in the gastrointestinal tract of infants. *J Dairy Sci.* 2020;103(4):3816–3827. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17645>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; narine6969@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics at the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; narine6969@mail.ru



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 613.221:637.144:

И.Н. ХОЛОДОВА¹, Т.А. ТИТОВА², Л.Р. КУДАЯРОВА², Г.А. КУЛАКОВА³, В.В. НЕЧАЕВА⁴, Т.Г. ФЕТИСОВА⁵, М.А. ЖЕЛТУХИНА⁶¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 с. 1²Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3/100³Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49⁴Детская городская поликлиника №122, филиал 1, ДЗМ, 105077, г. Москва, Измайловский бульвар, д. 61⁵Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18⁶Центральная городская клиническая больница №18, 420025, г. Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А

Смеси на основе козьего молока: возможно ли их использование в питании детей первых месяцев жизни

Холодова Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, тел. (495) 496–52–38, e-mail: chin5@yandex.ru

Авторы обсуждают вопрос о свойствах и роли козьего молока в питании детей первого года жизни. Представлены данные мультицентрового открытого рандомизированного исследования, в котором показано, что применение смесей на основе козьего молока для здоровых доношенных детей обеспечивало профилактику функциональных расстройств ЖКТ, снижало вероятность воспаления слизистой кишечника, способствовало росту метаболической активности микрофлоры кишечника, имело ряд преимуществ по отношению к смесям на коровьем молоке.

Ключевые слова: младенцы, грудное вскармливание, свойства козьего молока, смеси на основе козьего и коровьего молока, функциональные нарушения, фекальный кальпротектин, КЖК.

I.N. KHOLODOVA¹, T.A. TITOVA², L.R. KUDAYAROVA², G.A. KULAKOVA³, V.V. NECHAEVA⁴, T.G. FETISOVA⁵, M.V. ZHELTUKHINA⁶¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1 Barrikadnaya Str., building 1, Moscow, Russian Federation, 123995²Bashkir State Medical University, 3/100 Lenin Str., Ufa, Russian Federation, 450000³Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012⁴Moscow Children's Clinic №122 (branch 1), 61 Izmaylovskiy bl., Moscow, Russian Federation, 105077⁵Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya Str., Kazan, Russian Federation, 420008⁶Central City Clinical Hospital №18, 2A Rikhard Zorge Str., Kazan, Russian Federation, 420058

Formulae based on goat's milk: their possible use in feeding infants during the first months of life

Kholodova I.N. — D. Med. Sc., Professor of the Pediatrics Department, tel. (495) 496–52–38, e-mail: chin5@yandex.ru

The authors discuss the properties and role of goat's milk in nutrition of babies in the first year of life. The article presents the results of an open multicenter randomized research. The results show that feeding healthy full-term babies with goat's milk substitute formula provided prevention of GIT functional disorders, reduced the likelihood of inflammation in gut lining, and enhanced the growth of metabolic activity of intestinal microflora. The breast milk substitute formulae from goat's milk had a number of advantages over feeding babies with cow's milk formula.

Key words: infants, breastfeeding, properties of goat's milk, goat's milk and cow's milk substitute formulas, functional disorders, fecal calprotectin, SCFAs.

Самым лучшим питанием ребенка первого года жизни является грудное молоко. Его комфортное переваривание и сбалансированный по пищевым ингредиентам состав позволяют малышу хорошо расти и развиваться. К сожалению, женщина не всегда может кормить своего младенца грудным молоком в силу различных причин. При отсутствии или недостатке грудного молока у матери в качестве основного или дополнительного питания для детей раннего возраста применяются адаптированные молочные смеси. Обычно используются смеси на основе коровьего молока. Однако в 2012 г. Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) опубликовало заключение о допустимости использования козьего молока в качестве источника протеинов для начальных и последующих формул [1]. В августе 2013 г. данное разрешение было окончательно внесено в Directive 2006/141/EC [2]. С тех пор использование козьего молока при производстве детских молочных смесей приобрело законодательную основу.

Необходимо подчеркнуть, что выработка козьего и женского молока характеризуется сходным типом секреции — апокриновым. При таком типе секреции происходит частичное разрушение клетки молочной железы, и в млечные протоки попадает ее содержимое: биологически активные вещества и другие клеточные компоненты. Коровье молоко, напротив, продуцируется мерокриновым типом секреции, при котором все клетки молочной железы остаются целыми. Поэтому содержание биологически активных веществ в коровьем молоке значительно меньше, чем в козьем [3-5].

Содержащиеся в женском и козьем молоке биологически активные вещества (нуклеотиды, полиамины, свободные аминокислоты, факторы роста, лизоцим и др.), бета-лактоза и белки мембран жировых глобул осуществляют защитную и восстановительную функции в отношении слизистой оболочки кишечника, способствуют его нормальному функционированию и здоровому состоянию, а также улучшают усвоение питательных веществ [3-5].

Существует также разница в составе и структуре белков козьего и коровьего молока. Основной казеиновой фракцией козьего и грудного молока является бета-казеин, а основной сывороточной фракцией — альфа-лактальбумин [6, 7]. В то время как в коровьем молоке большая часть казеиновых белков представлена альфа-s1-казеином, а сывороточных — бета-лактоглобулином [6]. В экспериментальных работах S. Clark [8] показано, что альфа-s1-казеин является трудноперевариваемым белком и его количество положительно коррелирует с плотностью и твердостью творожистого сгустка. Поэтому переваривание белков козьего молока с низким содержанием альфа-s1-казеина сопровождается образованием рыхлого творожистого сгустка, легко доступного для взаимодействия с протеолитическими ферментами [6, 9].

Исследования *in vivo* и *in vitro* показывают, что скорость гидролиза бета-лактоглобулина козьего молока значительно выше скорости гидролиза бета-лактоглобулина коровьего молока [6, 10-12]. Кроме того, бета-казеин козьего молока представлен только вариантом белка A2-бета-казеин и, в отличие от коровьего, не содержит генетического варианта белка A1-бета-казеина, характерного для коровьего молока. В процессе переваривания A1-бета-казеина под действием ферментов ЖКТ, образуются биологически активные опиоидные пептиды

БКМ-7 (бета-казоморфины-7), провоцирующие воспаление в кишечнике и замедляющие прохождение пищи по ЖКТ [13]. Все это еще раз подтверждает более легкое переваривание белкового компонента козьего молока, особенно значимое для профилактики функциональных расстройств у детей первого полугодия жизни [14].

В Университете Гранады (Испания) в Институте Питания и Пищевых технологий изучалась биодоступность макро- и микронутриентов при употреблении козьего и коровьего молока. Результаты лабораторных испытаний *in vivo* (крысы) показали лучшую абсорбцию и удержание Fe, Ca, Cu, P, Zn, Se при употреблении в диете козьего молока по сравнению с коровьим. Такие результаты авторы объясняют высокой активностью казеин-кальций-фосфатного комплекса, лактоферрина и других структурных элементов козьего молока [15, 16].

Таким образом, козье молоко лучше переваривается и способствует более комфортному пищеварению. При употреблении продуктов на основе козьего молока у детей реже встречаются функциональные и дефицитные расстройства [14, 17].

В доступной литературе широко дискутируется вопрос о возможности использования козьего молока при аллергии на белок коровьего молока. Согласно протоколу ESPGHAN (2012) и данным исследований, проведенных в разных странах мира, использование козьего молока при аллергии на белок коровьего молока запрещено [19-22].

Несмотря на положительные свойства козьего молока и некоторые его сходства с женским, цельное козье молоко не может быть использовано в качестве основного питания детей первого года жизни. Перед применением в питании детей первого года жизни состав козьего молока должен быть адаптирован по белковому, жировому, углеводному, витаминно-минеральному профилю и энергетической ценности в соответствии с пищевыми потребностями ребенка. Поэтому в питании детей грудного возраста можно использовать только специализированные продукты детского питания на основе козьего молока, в т.ч. адаптированные молочные смеси.

В последние годы на российском рынке появились смеси Мамакó® на основе козьего молока (ILAS S.A., Испания), которые полностью соответствуют всем российским и международным стандартам, регламентирующим состав заменителей женского молока.

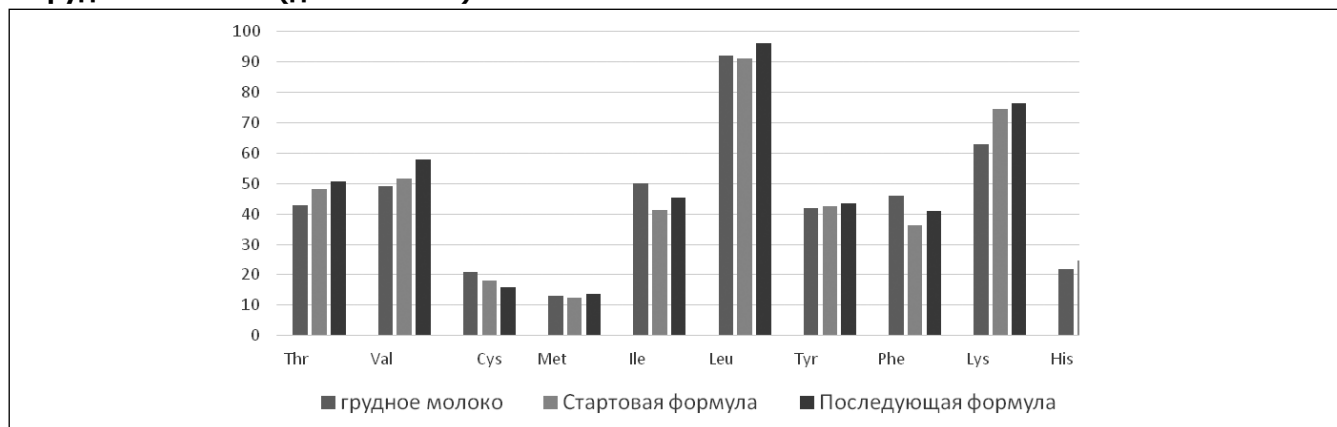
Данные смеси изготовлены на основе адаптированного козьего молока европейских фермерских хозяйств. Для лучшего соответствия аминокислотному профилю грудного молока белковый компонент смесей адаптирован посредством добавления сывороточных белков козьего молока (например, соотношение сывороточных и казеиновых белков в стартовой формуле 1:1 по 0,74 г на 100 мл смеси каждого), что приближает его усвояемость к усвояемости белков грудного молока (рис. 1).

Углеводный компонент смесей характеризуется наличием лактозы и олигосахаридов, оказывающих положительное влияние на микрофлору и на абсорбцию минеральных веществ. Известно, что олигосахариды присутствуют в значимых концентрациях только в женском молоке (в зрелом молоке 10-15 г/л) и практически отсутствуют в коровьем и козьем молоке [23]. Сегодня олигосахариды женского молока рассматриваются как важнейший компонент, который обеспечивает становление



Рисунок 1.

Сравнение аминокислотного профиля стартовой и последующей исследуемых формул смесей и грудного молока (данные ВОЗ)



Примечание: данные получены путем хроматографического анализа кислотных гидролизатов стартовой и последующей исходных формул образцов молочных смесей в НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ

нормальной микрофлоры кишечника ребенка, препятствует адгезии патогенов к кишечной стенке, моделирует иммунный ответ, снижает риск развития некротизирующего энтероколита и обеспечивает множество других функций [24]. Исследования G. Мого (2002 г.) показали, что комплекс галакто- и фруктоолигосахаридов обладает бифидогенным эффектом, обеспечивая разнообразие кишечной микробиоты схожее с микробным пейзажем детей на грудном вскармливании. При этом наблюдается прямая зависимость бифидобактерий от концентрации и соотношения пребиотиков в смеси (оптимальное соотношение ГОС/ФОС 9:1) [25]. 1 и 2 формулы исследуемой смеси содержат комплекс пребиотиков ГОС и ФОС (в соотношении 9/1). Третья формула содержит пробиотик *Bifidobacterium lactis* (штамм, характерный для детей раннего возраста).

Смеси также обогащены оптимальным количеством ДПНЖК, нуклеотидами, L-карнитином, витаминами и микроэлементами. Все три формулы смесей содержат адекватные количества кальция, железа и йода для профилактики алиментарно-дефицитных состояний (рахита, железодефицитной анемии и йододефицита) в соответствии с возрастными потребностями ребенка (табл. 1). Источником кальция в смесях служит его легкоусвояемая форма — цитрат кальция.

Смеси Мамакó® рекомендуются:

- Для искусственного и смешанного вскармливания здоровых детей;
- Для профилактики ФН ЖКТ (колики, запоры, метеоризма);
- Для профилактики алиментарно-дефицитных состояний;
- Для детей с недостаточной прибавкой в весе;
- Для естественного формирования иммунитета.

Противопоказаниями к назначению смесей являются аллергия на белок коровьего и козьего молока, непереносимость лактозы.

Для того, чтобы оценить эффективность назначения данных смесей и их отличие от смесей на основе коровьего молока было проведено мультицентровое открытое рандомизированное исследование в городах Москва, Казань и Уфа.

Под наблюдением находилось 76 здоровых доношенных младенцев в возрасте от 1 до 6 мес., кото-

рые вследствие гипогалактии у матерей получали искусственную смесь. Все дети были разделены на 3 группы: 1 группа — 38 детей, которые получали смесь Мамакó®1 на основе козьего молока; 2 группа (группа сравнения) — 18 младенцев, которых кормили стандартной смесью на основе коровьего молока с пребиотиками (Малютка-1); 3 контрольную группу составили 20 малышей, которые находились на грудном вскармливании.

Критерии включения: здоровые дети в возрасте от 1 до 6 мес. Критерии исключения: дети старше 6 мес., дети с признаками пищевой аллергии, с соматической и неврологической патологией. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, весу, росту, состоянию здоровья. Средний возраст, когда дети брались под наблюдение, составил: 1 группа — 2,6±0,2 мес.; 2 группа — 2,6±0,2 мес.; 3 группа — 2,7±0,2 мес., (p≥0,05). У всех младенцев оценивались: переносимость смеси, наличие функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), прибавка массы тела и роста, кроме этого изучались показатели копрологического анализа фекалий, уровень фекального кальпротектина и содержание в фекалиях короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) до начала исследования и через 1 месяц после. В дальнейшем дети продолжали наблюдаться клинически и получать смеси до введения им прикорма.

Результаты исследования

После одного месяца вскармливания было отмечено, что дети всех групп хорошо переносили питание, прибавляли в весе и росте. Однако дети 1 группы лучше прибавляли в весе и росли (p<0,05) (табл. 2). Вероятно, это объясняется более высоким содержанием белка в смесях на основе козьего молока, чем в смесях на коровьем молоке и грудном, а также хорошей его усвояемостью (содержание белка в 100 мл смеси Мамакó-1 — 1,48 г; Малютка-1 — 1,3 г; зрелое грудное молоко — 0,9-1,3). Такое содержание белка в смесях на козьем молоке соответствует нормативным показателям, так как согласно Техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) рекомендуются следующие концентрации белка в адаптированных

Таблица 1.
Сравнительная характеристика микро-, макроэлементного и витаминного состава (в 100 мл грудного молока или смеси)

Показатель	Мамакó®1 (на основе козьего молока)**	Зрелое женское молоко*	Малютка-1 (на основе коровьего молока)**
Витамин А, мкг	67.5	55,0	54
Витамин D3, мкг	0,972	0,1-7,6	1,2
Витамин Е, мг	0,783	0,4	1,1
Витамин К, мкг	5.4	0,9	4,4
Витамин С, мг	12,1	6,2	9,2
Витамин В1, мкг	81.0	20	50,0
Витамин В2, мкг	114.7	60	116
Витамин В6, мкг	56.7	20	40
Витамин В12, мкг	0.176	0,05	0,18
Ниацин, мкг	675	200	430
Фолиевая кислота, мкг	10.8	1,4	13
Пантотеновая кислота, мкг	405	500	330
Биотин, мкг	2.7	0,5	1,5
Холин, мг	12.6	5-14	10,0
Инозит, мг	4,48	-	3,4
Са, мг	47,2	25,5	47,0
Р, мг	27	13,0	26
Отношение Са:Р	1.75:1	2:1	1,7:1
Mg, мг	5.78	3,0	5,1
Fe, мг	0,77	0,04	0,53
Zn, мг	0,67	0,14	0,5
Mn, мкг	13,5	0,3	7,5
Se, мкг	2.4	1,5	1,5
I, мкг	10.8	0,2-10	12
Na, мг	21.6	18,0	17
K, мг	58.7	45,5	65
F	-	0,5-10	0,53

Примечание: * — <http://badiga.ru/deti/deti-do-2-x-let/sostav-grudnogo-moloka-zhenshhiny/>; ** — данные официальной инструкции

Таблица 2.
Прибавка массы тела и роста у детей различных групп за 1 месяц

Группа	Масса тела, г	Рост, см
1 (смесь на основе козьего молока)	873±41	3,3±0,3
2 (смесь на основе коровьего молока)	735±75	2,7±0,5
3 (грудное вскармливание)	738±65	3,1±0,4

смесях для детского питания — 1,2-1,7 белка на 100 мл готовой смеси для детей 0-6 мес., 1,2-2,1 белка на 100 мл готовой смеси — для детей старше 6 мес.

Для анализа частоты функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИН) была разработана и использована условная шкала, где 0 — отсутствие признака; 1 — редкая встречае-

мость признака, 2 — умеренная частота признака; 3 — высокая частота признака. До начала приема смесей и на грудном вскармливании частота ФГИН была примерно одинаковая во всех группах: колики и срыгивания встречались во всех группах — редко или умеренно. Через 1 месяц в 1 группе детей произошло значительное уменьшение частоты встречаемости колик по отношению к детям 2 и 3

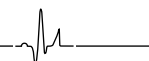


Рисунок 2.
Частота ФГИН у детей в 3-х группах (а – колики, б – срыгивания)

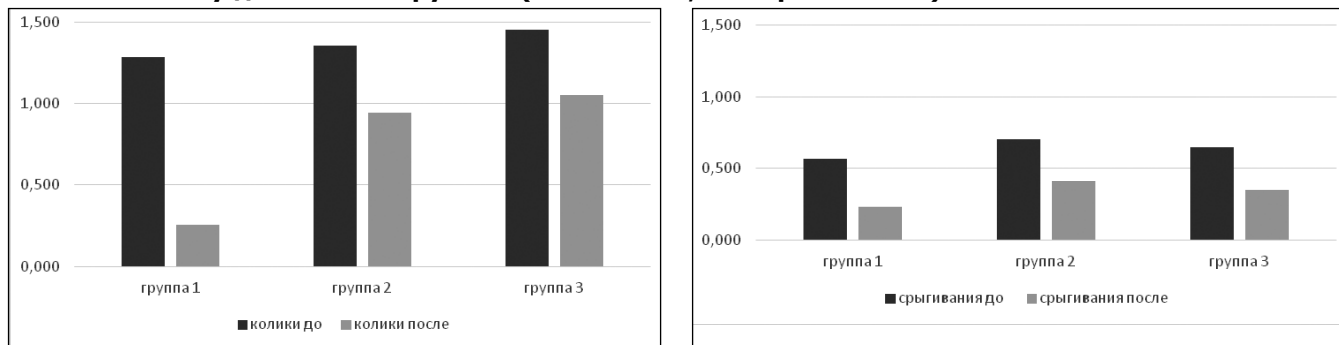


Рисунок 3.
Количественные изменения в копрологическом анализе фекалий у детей различных групп

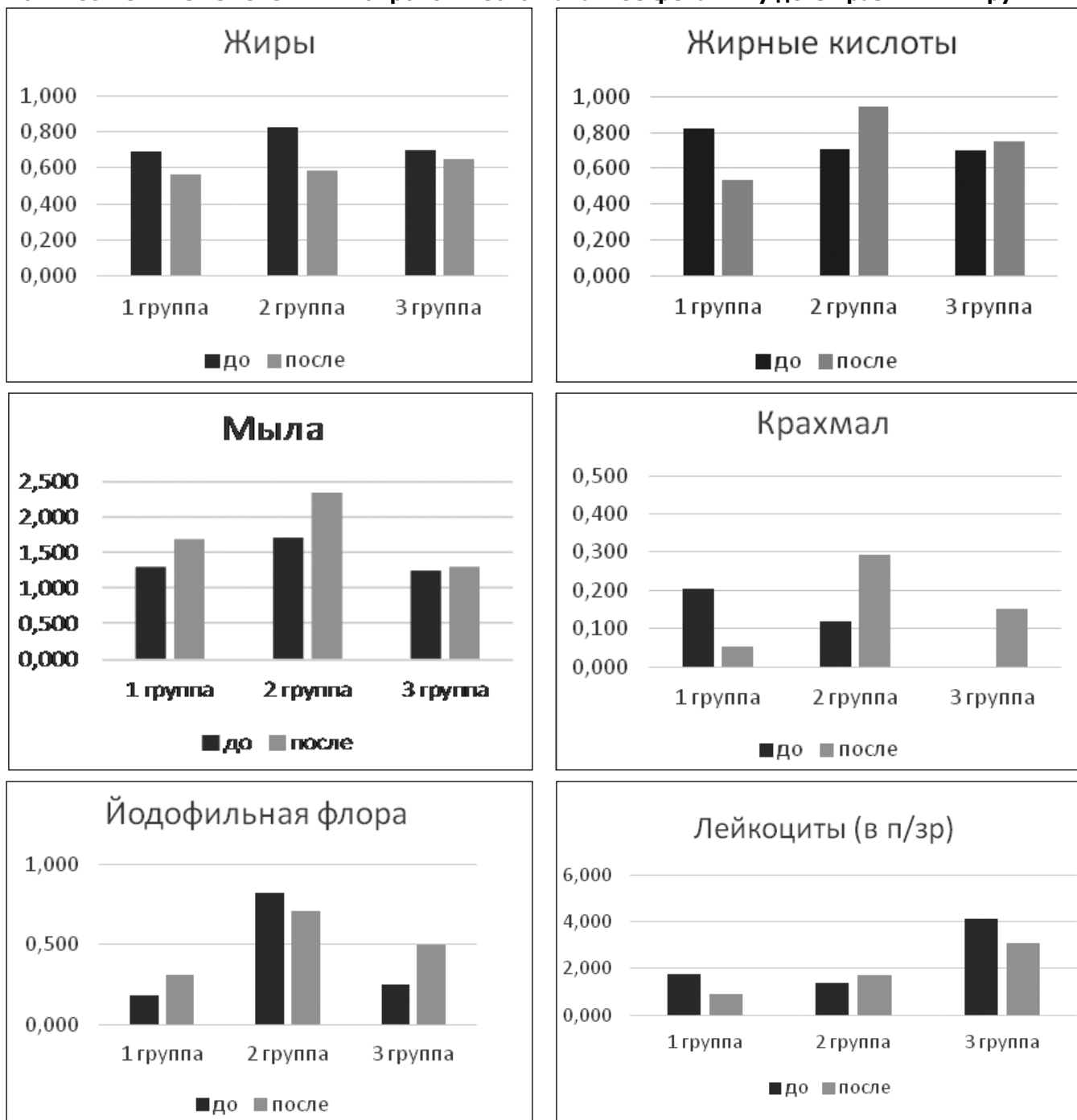
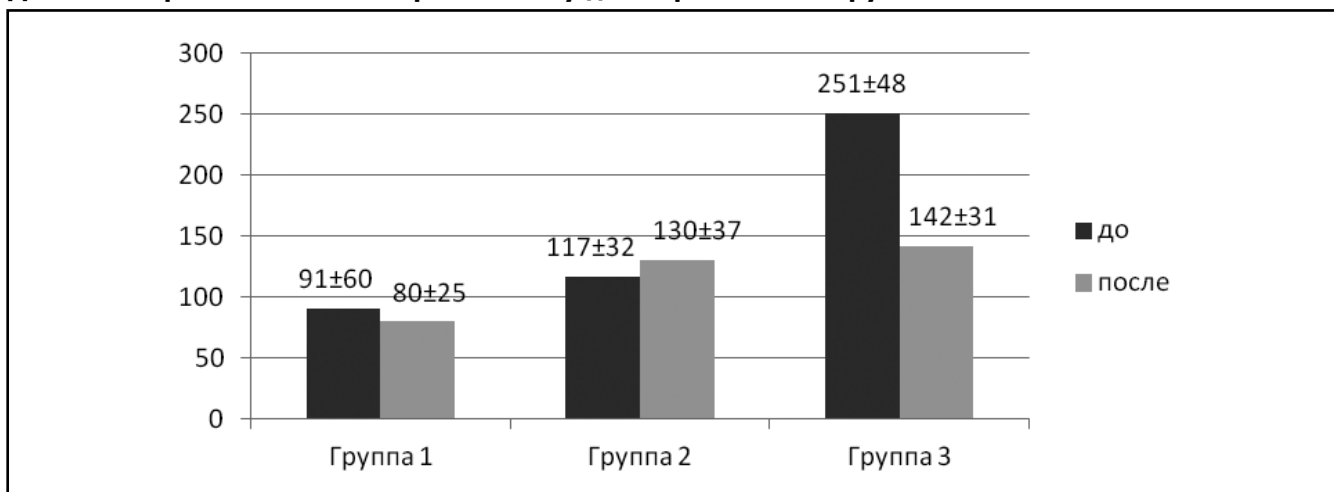


Рисунок 4.
Динамика фекального кальпротектина у детей различных групп



групп, что косвенно свидетельствует об улучшении процесса переваривания пищи у них ($p < 0,05$). Так, колики в 1 группе до приема смеси отмечены у 28 детей (73,7%), после — у 9 детей (23,4%); во 2-й группе — 15 малышей (83,3%) и 12 (66,7%) соответственно; в 3 группе — количество детей до и после было 14 (70%). Полученные данные о высокой частоте колик у детей на грудном вскармливании полностью совпадают с данными литературы [27], причем отмечено, что у детей, получающих искусственное вскармливание, как правило, после 8 недель колики уменьшаются, а у детей на грудном вскармливании возрастают. На рисунке 3 показана интенсивность колик у детей различных групп (среднее значение), оцененная по разработанной шкале: показано, что на фоне приема исследуемой смеси на основе козьего молока уменьшалась не только частота колик, но и их интенсивность.

При анализе частоты срыгиваний получена достоверная разница в их исчезновении у детей всех групп ($p < 0,05$). Так, до приема смеси в 1 группе срыгивания регистрировались у 15 детей (39,5%), после — у 11 (28,9%); во 2 группе — 10 детей (55,6%) и 6 (33,4%); в 3 группе — 11 детей (55%) и 7 (35%), соответственно. Интенсивность срыгиваний уменьшалась во всех группах (рис. 2).

Оценка показателей копрологического анализа фекалий также велась по условной шкале, где за 0 обозначалось отсутствие признака, 1 — «мало», 2 — «умеренно», 3 — «много». При анализе динамики количества нейтрального жира в ходе клинического исследования было обнаружено, что у детей всех групп не происходило значимого снижения его частоты: так, до приема смеси нейтральный жир обнаруживался у 18 детей (47,4%), а после — у 17; во второй группе — 8 (44,4%) против 7; в 3 группе — 9 (45,0%) против 7. Однако уменьшалось количественное содержание нейтральных жиров (рис. 3). Это опровергает данные о том, что смеси на основе козьего молока более жирные и не усваиваются детьми (содержание жира в Мамакó®1 — 3,2 г в 100 мл смеси и в Малютке-1 — 3,4 г).

У детей 1 группы наблюдалось снижение и уровня жирных кислот (до — 18 детей (47,8%) и после — 13 малышей (34,2%)) (рис. 3), что свидетельствует об улучшении процессов всасывания в кишечнике и лишний раз подтверждает легкое усвоение жирового компонента смеси, в то время как у

детей 2 группы наблюдалась тенденция к их увеличению, как по частоте, так и по количеству: до приема смеси на основе коровьего молока во 2 группе жирные кислоты в кале были обнаружены у 8 младенцев (44,4%), после — 9 (50%); при грудном вскармливании — до — у 7 детей (35%) и через 1 месяц — 9 (45%) детей. Анализ частоты выявления мылов в кале показал: 1 группа — 28 (100%) и 28 детей (100%); 2 группа — 17 (94,4%) и 18 (100%); 3 группа — 7 (35%) и 9 (45%), однако их количество возрастало во всех группах, но более выраженное увеличение отмечено во 2 группе (смеси на основе коровьего молока). Выявление крахмала (редкое обнаружение у детей всех групп) у детей 1 группы данный показатель снижался по частоте с 4 (10,5%) до 2 (5,3%), у детей 2 группы возрастал с 2 детей (11,1%) до 4 (22,2%) и увеличивался качественно (возможно, это связано с ферментопатией). Тогда, как у детей 3 группы отмечено уменьшение частоты признака с 4 (25%) человек до 1 (5%), но увеличение ее количественной характеристики (рис. 3).

Такие показатели, как слизь и лейкоциты, отражающие склонность к аллергии и воспалению слизистой, снижались у детей 1 и 2 групп и увеличивались, хоть и незначительно, у детей 3 группы. Йодофильная флора — маркер нарушения формирования микрофлоры кишечника, имела тенденцию к снижению у детей 2 группы по количественному признаку, а у детей 1 и 3 групп незначительно нарастал, хотя достоверной разницы в этих показателях во всех 3-х группах получено не было ($p \geq 0,05$). По частоте обнаружения признака отмечена низкая его встречаемость в 1 группе (1 группа — до — 5 человек (13,2%), после — 5 детей; 2 группа — 8 (44,4%) против 8; третья группа — 7 (35,0%) против 8 (40%).

Таким образом, анализ изменений копрограммы обнаружил, что у детей из 1 группы практически все показатели приближались к показателям детей, находящихся на грудном вскармливании. Более выраженное уменьшение слизи и лейкоцитов в копрологии у детей 1 и 3 групп может говорить в пользу уменьшения риска воспаления слизистой у этих младенцев. У детей, получавших смеси на основе коровьего молока, показатели копрологического анализа фекалий в целом были хуже, что косвенно свидетельствовало о нарушениях процессов метаболизма и о влиянии на слизистую кишечника.



Таблица 3.
Значение КЖК у детей различных групп. $p \leq 0,05$ (достоверность более 95%) для всех результатов

КЖК	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	до	после	до	после	До	после
Уксусная кислота C2	3,88±0,6	3,99±0,8	2,7±1,3	3.07±0,84	2,14±0,62	3,4±1
Пропионовая кислота C3	0,75±0,2	0,71±0,14 ¹	0,47±0,17	0,56±0,21	0,65±0,62	0,42±0,2 ¹
Масляная кислота C4	0,39±0,2	0,41±0,08 ^{1,3}	0,23±0,13	0,24±0,13 ^{2,3}	0,08±0,02	0,1±0,02 ^{1,2}
Индекс изокислотности isoCn (abs)	0,30±0,1	0,27±0,06 ¹	0,19±0,042	0,22±0,17 ²	0,1±0,04	0,08±0,02 ^{1,2}
Анаэробный индекс Ai	-0,29±0,06	-0,31±0,04 ¹	-0,31±0,063	-0,33±0,21	-0,1±0,02	-0,15±0,62 ¹
Σ (C2-C6)	5,35±1,2	5,7±1,0 ^{1,3}	3,4±1,7	4,1±1,3 ³	2,48±0,83	4±1,25 ¹

Примечание: 1 — различие показателей в группе 1 и группе 3 достоверны и существенны; 2 — различие показателей в группе 2 и группе 3 достоверны и существенны; 3 — различие показателей в группе 1 и группе 2 достоверны и существенны

Наше предположение подтвердилось изменением значений фекального кальпротектина, который определялся до начала и через 1 месяц приема смеси у всех детей (рис. 4). Полученные данные позволяют предположить, что у детей, получавших смесь на основе козьего молока, не только улучшается процесс переваривания пищи, но и уменьшается воспалительный процесс в кишечнике, о чем косвенно свидетельствовали снижение копрологических показателей слизи и лейкоцитов, а также снижение фекального кальпротектина (с 91 мг/кг до 80 мг/кг) ($p < 0,05$). Данное предположение требует дальнейшего изучения. В 3 группе детей, находящихся на грудном вскармливании, происходило значительное уменьшение этого показателя с 251 мг/кг до 141 мг/кг, ($p < 0,01$); а вот во 2 группе, получавших смеси на основе коровьего молока, данный показатель увеличивался (со 117 мг/кг до 130 мк/кг), ($p < 0,05$).

Доказано, что анаэробные полезные бактерии гидролизуют простые углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) — уксусной, пропионовой и масляной — ацетата, пропионата, бутирата. КЖК быстро всасываются в кровь и являются основным источником энергии для клеток слизистой толстого кишечника. Они стимулируют рост и обновление клеток слизистой, образование слизи, кровотока в слизистой, увеличивают всасывание воды и солей, регулируют кислотно-щелочной баланс, поддерживают микробное равновесие. КЖК — главный источник дыхательного субстрата и ацетил-коэнзима А, необходимых для метаболизма в клетках слизистой, для синтеза липидов и строительства клеточных мембран, для сохранения целостности клеток слизистой и регенерации клеток тканей. Секретированные в просвет кишечника жирные кислоты регулируют pH (создают слабокислую среду) и тем обеспечивают колонизационную резистентность. Тормозится рост и размножение патогенных штаммов бактерий, которые в большинстве питаются белковыми субстратами — обладают протеолитическим метаболизмом. Это способствует подавлению гнилостных процессов и уменьшению

образования аммиака, сульфидов, эндогенных канцерогенов, ароматических аминов. Очень важный механизм — участие КЖК в регуляции кишечной моторики, поддержание активной перистальтики, что способствует и осуществлению дезинтоксикационной функции — выведению продуктов метаболизма белков, токсинов, канцерогенов. Кишечник обладает собственной лимфоидной тканью, доказана роль КЖК в активации местного и системного иммунитета. Выраженным антимикробным эффектом обладают молочная, уксусная, масляная, пропионовая кислоты в отношении: клебсиелл, протеев, псевдомонад, грамотрицательных энтеробактерий, других патогенных микроорганизмов [28, 29].

У детей всех обследованных групп детей в целом отмечен рост метаболической активности микрофлоры кишечника, в среднем общий уровень КЖК возрос (табл. 3). Во всех группах выявлена тенденция к повышению AI (аэробного индекса), что может свидетельствовать об увеличении популяций индигенной флоры, т.е. о становлении нормальной микробиоты. У детей всех групп отмечена также активизация синтеза бутирата (масляной кислоты) — наиболее важного продукта жизнедеятельности микрофлоры кишечника, регулирующего процессы пролиферации слизистой кишечника и являющегося естественным онкопротектором [30]. Во 2 группе детей отмечалась тенденция к увеличению содержания пропионовой кислоты, что свидетельствует о гиперколонизации анаэробной флорой с пропионовокислым брожением при обнаруженном избытке крахмала в копрологии у этих детей (ферментопатия). В то время как у детей 1 и 3 групп данный показатель уменьшался (изменение показателей в группе 1 и 2 можно считать достоверно значимыми по сравнению с группой 3). Важным является отсутствие роста разветвленных изоформ КЖК у детей 1 и 3 групп. Такая динамика КЖК свидетельствует об улучшении метаболизма кишечной микрофлоры, при этом функциональная активность микрофлоры кишечника улучшается за счет сахаролитической микрофлоры, а неблагоприятный путь метаболизма по протеолитическому пути не активируется [30].

В то время как у детей 2 группы этот показатель увеличивался.

Таким образом, все вышесказанное позволяет рекомендовать адаптированные смеси на основе козьего молока, например, смеси Мамако®, для здорового питания детей в случае гипогалактии у их матерей. Применение смесей на основе козьего молока для здоровых доношенных детей обеспечивает комфортное пищеварение, профилактику функциональных расстройств ЖКТ, снижает вероятность воспаления слизистой кишечника, имеет ряд преимуществ по отношению к назначению смесей на основе коровьего молока и приближается по эффективности к показателям детей, получающих грудное вскармливание.

ЛИТЕРАТУРА

- Suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae // *EFSA Journal*. — March 2012. — Vol. 10, Is. 3. — P. 2603.
- Commission directive 2013/46/EU of 28 August 2013 amending Directive 2006/141/EC with regard to protein requirements for infant formulae and follow-on formulae // *Official Journal of the European Union* L 230. — 29.8.2013. — P. 16-19.
- Боровик Т.Э. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании // *Вопросы современной педиатрии*. — Т. 12, №1. — С. 12.
- Prosser C. Characteristic and benefits of goat milk as a base for infant formula. Paper presented at the Korean Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Conference, Seoul. — Korea, Apr. 2004
- Prosser C.G. Bioactive components of goat milk compared to human milk. Poster paper presented at the Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Conference. — Adelaide, Australia, March, 2005.
- Булатова Е.М. Эффективность использования специализированных продуктов на основе козьего молока для вскармливания детей раннего возраста. Методические рекомендации для врачей. Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. — СПб, 2006.
- Тутельян В.А. Детское питание. Руководство для врачей. — МИА, 2015. — С. 309-311.
- Clark S. Alpha_{s1}-casein, milk composition and coagulation properties of goat milk // *Small Ruminant Research*. — 2000.
- Asresie A. Bioactive Properties of Goat Milk: It's Hypoallergenic, Nutritional and Therapeutic Significance: A Review // *Global Journal of Animal Scientific Research*. — 2014. — 2 (4). — P. 315-320.
- Lara-Villoslada F., et al. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy // *Journal of Pediatric Gastroenterology*. — 2004. — 39. — P. 354-60.
- Pintado M.E. Hydrolysis of ovine, caprine and bovine whey proteins by trypsin and pepsin // *Bioprocess Engineering*. — 2000. — 23. — P. 275-82.
- Prosser C. Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula. Abstract of poster paper // *Paediatric Society of New Zealand 56th annual meeting*. — Quenstown, 26-29 August 2003.
- Кузьменко Н.Б. Роль β-казеина в питании детей первых лет жизни // *Лечащий врач*. — 2016. — №1. — С. 16-19.
- Захарова И.Н., Холодова И.Н., Нечаева В.В. Сmesi на основе козьего молока: есть ли преимущества? // *Медицинский совет*. — 2016. — №16. — С. 22-27.
- Inmaculada LÓPEZ-ALIAGA. Javier Diaz Castro A review of the nutritional and health aspects of goat milk in cases of intestinal resection // *Dairy Sci. Technol.* — 2010. — 90. — P. 611-622.
- Trancoso I., et al. Validation and quality assurance applied to goat milk chemical composition: Minerals and trace elements measurements // *Dairy Sci. Technol.* — 2009. — 89. — P. 241-56.
- Prosser C. Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula. Abstract of poster paper // *Paediatric Society of New Zealand 56th annual meeting*. Quenstown, 26-29 August 2003.
- Meyrand M., et al. *Small Rumin Res.* — 2013. — 113 (2-3). — P. 411-20.
- Ah-Leung S., Bernard H., Bidat E. et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk // *Allergy*. — 2006. — 61. — P. 1358-1365.
- Tavares B., Pereira C., Rodrigues F. et al. Goat's milk allergy // *Allergol. Immunopathol.* — 2007. — 35. — P. 113-116.
- Rodriguez del Rio P., Sanchez-Garcia S., Escudero C. et al. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy // *Pediatric Allergy and Immunology*. — 2012. — 23. — P. 128-132.
- Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., и др. Козье молоко в питании детей с аллергическими заболеваниями: мифы и реалии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 4, №3. — С. 47-54.
- Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Сmesi для искусственного вскармливания. Педиатрия. Карманные рекомендации / Под ред. И.Н. Захаровой. — М., 2017. — С. 359-371.
- Lars Bode. Human milk oligosaccharides: every baby needs asugar mama // *Glycobiology*. — 2012, Sep. — 22 (9). — P. 1147-62.
- Moro G. et al. Dosage-Related Bifidogenic Effects of galacto- and Fructooligosaccharides in Formula-Fed Term infants // *Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition*. — March, 2002. — 34. — P. 291-295.
- <http://biohimik.net/koze-moloko>
- Lucas A., St James-Roberts I. Crying, fussing and colic behaviour in breast- and bottle-fed infants. — 1998 Nov. — 53 (1). — P. 9-18. PMID: 10193923.
- Кондракова О.А., Затевалов А.М., Затевалова Е.А., Холодова И.Н. и др. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне (метод газожидкостной хроматографии). Пособие для врачей. — М.: ГОУ МНИИЭМ им. Габричевского МЗ РФ, 2004.
- Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Свинцицкая В.И., и др. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего BIFIDOBACTERIUM BB-12, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA-5 и фруктоолигосахарид // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — 90 (3). — С. 118-124.
- Mariadason J.M., Velcich A., Wilson A.J. et al. Resistance to butyrate-induced cell differentiation and apoptosis during spontaneous Caco-2 cell differentiation // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 889-899.