

ЛИПИДОМ ГРУДНОГО МОЛОКА С ПОЗИЦИЙ КОНЦЕПЦИИ «ПИЩЕВОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ»

Мачнева И.В.¹, Афонина С.Н.¹, Лебедева Е.Н.¹, Карнаухова И.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России», Оренбург, e-mail: machnewa2017@yandex.ru

Согласно концепции пищевого программирования, здоровье ребенка в будущем во многом зависит от адекватного питания в первые годы жизни, когда формируются пищевые пристрастия, рацион питания человека. В статье представлены данные о качественном и количественном составе липидных нутриентов грудного молока. Охарактеризованы жировая глобула, состав ее мембраны (МЖГМ) и липидного ядра. В составе ядра находится 95–98% триацилглицеринов (ТАГ). Остальные 2–5% глобулы представлены липидно-белковой мембраной, включающей также небольшое количество минорных соединений: ферментов, витаминов, нуклеиновых кислот, минеральных веществ. Компоненты мембраны незаменимы для полноценного развития ребенка. Показана роль липидов мембраны в созревании и функционировании ЦНС, желудочно-кишечного тракта, в регуляции работы клеток и систем организма, в формировании иммунитета. Дана характеристика жирно-кислотного состава грудного молока, играющего ведущую роль в процессах развития нервной системы младенцев, становлении зрительного анализатора и системы иммунитета, регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций. Приведены литературные данные, свидетельствующие о роли отдельных представителей липидной фракции грудного молока в предупреждении метаболического синдрома, структурных и функциональных нарушений со стороны ЦНС.

Ключевые слова: пищевое программирование, грудное молоко, липидом, липидная глобула, холестерол, ТАГ, ганглиозиды, цереброзиды, глицерофосфолипиды, когнитивные функции, эпигенетическая регуляция.

BREAST MILK LIPIDOME FROM THE POSITION OF THE «FOOD PROGRAMMING» CONCEPT

Machneva I.V.¹, Afonina S.N.¹, Lebedeva E.N.¹, Karnaukhova I.V.¹

¹FGBOU VO «Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation», Orenburg, e-mail: machnewa2017@yandex.ru

According to the concept of food programming, the health of a child in the future largely depends on adequate nutrition in the first years of life, when food preferences and the human diet are formed. The article presents data on the qualitative and quantitative composition of the lipid nutrients of breast milk. The fat globule, the composition of its membrane (MFGM) and the lipid nucleus are characterized. The core contains 95–98% triacylglycerols (TAG). The remaining 2–5% of the globule is represented by a lipid-protein membrane, which also includes a small number of minor compounds: enzymes, vitamins, nucleic acids, and minerals. The components of the membrane are indispensable for the full development of the child. The role of membrane lipids in the maturation and functioning of the central nervous system, the gastrointestinal tract, in the regulation of cells and body systems, and in the formation of immunity is shown. The characteristic of the fatty acid composition of breast milk, which plays a leading role in the development of the nervous system, is given.

Keywords: food programming, breast milk, lipidome, lipid globule, cholesterol, TAG, gangliosides, cerebroside, glycerophospholipids, cognitive functions, epigenetic regulation.

Концепция пищевого программирования предусматривает, что питание ребенка в первые годы жизни может оказать влияние на его метаболизм и здоровье в будущем, во взрослой жизни. Лучшей пищей для ребенка в неонатальном и грудном возрасте является материнское молоко, которое содержит весь набор необходимых для его роста и развития нутрицевтиков в оптимальных, сбалансированных количествах. В связи с этим грудное

молоко выступает как ведущий фактор в формировании метаболического и иммунологического программирования здоровья младенца [1].

Цель исследования: теоретический анализ данных об участии липидов грудного молока в программировании метаболизма ребенка.

Материалы и методы исследования: проведен анализ имеющихся данных в научной литературе по информационным базам PubMed и Medline за последние 10 лет.

Результаты исследования и их обсуждение. Одним из важнейших компонентов грудного молока являются липиды. Липидом (lipidome) представляет собой полный профиль липидов в клетке, ткани или организме и является частью метаболома. Применительно к женскому молоку говорят о липидоме грудного молока [2]. Липиды грудного молока являются структурным материалом для растущего организма, важным источником энергии, жирорастворимых витаминов и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Концентрация липидов в грудном молоке составляет в среднем 40–45 г/л [3]. 47% калорийности женского молока обеспечивается за счет липидов. Липидная фракция является самой динамичной по составу. Содержание липидов в грудном молоке увеличивается в период кормления в несколько раз при переходе от переднего к заднему молоку. Основными компонентами жировой составляющей грудного молока являются триацилглицерины (ТАГ), фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин. Потребность в липидах высока уже во внутриутробном периоде развития. У новорожденных дневная энергетическая потребность на 35–50% покрывается за счет липидов.

Структурной единицей липидной фракции грудного молока является жировая глобула [3]. Это гетерогенная структура, ядро которой составляет 95–98% липидной капли и состоит из триацилглицеринов, окруженных мембраной. Мембрана жировых глобул (MFGM) имеет три слоя (рис. 1).

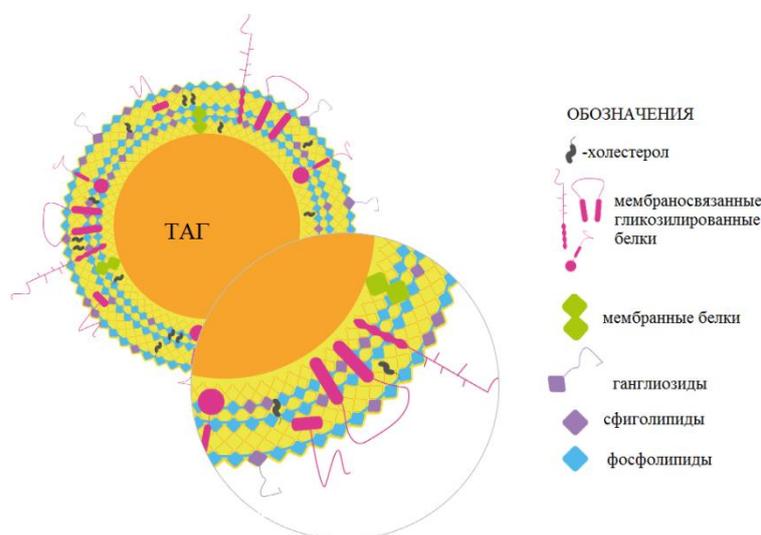


Рис. 1. Компоненты жировой глобулы [3]

В процессе синтеза лактоцитами жировых капель молока происходит их накопление между наружным и внутренним фосфолипидным слоем. На долю МЖГМ приходится до 5% общего жира глобулы. Внешний слой МЖГМ является белково-липидным, который на 60% состоит из мембранного белка, на 30% – из липидов, таких как фосфолипиды, ганглиозиды, цереброзиды, холестерин, 10% приходится на минорные компоненты, такие как ферменты и нуклеиновые кислоты. С внутренней стороны МЖГМ находится монослой цитоплазматического листка гладкой эндоплазматической сети. Затем происходит формирование третьего слоя мембраны благодаря перемещению капелек жира на апикальную поверхность клетки. Вместе с этим глобула обволакивается мембраной и вытягивается вместе с ней. Образовавшаяся жировая глобула диаметром 3–6 мкм становится окруженной фосфолипидным слоем и в таком виде поступает в просвет протока молочной железы.

МЖГМ – это наиболее богатый источник фосфолипидов, на ее долю приходится самая большая часть фосфолипидов грудного молока. Соотношение липидов к белкам в МЖГМ составляет 1:1. В составе мембраны идентифицировано более 100 белков, на долю которых приходится 1–4% всех белков молока. Все они синтезируются эпителиальными клетками молочной железы и устойчивы к действию протеолитических ферментов, что имеет важное значение, поскольку такие белки, как муцин и лактоадерин, важны для развития кишечника: они помогают стимулировать слизистую кишечного эпителия, проявляющего противовирусную и антибактериальную активность.

Наибольший интерес вызывает липидный компонент МЖГМ, в составе которого присутствуют практически все основные классы липидов. Так, на долю фосфолипидов приходится 30% общей липидной массы глобулы, преимущественно представленной фосфатидилэтаноламином, фосфатидилхолином и фосфатидилсеринем. Важной составляющей мембраны глобулы являются гликолипиды, а именно ганглиозиды и цереброзиды, которые играют важную роль в развитии мозга. Холестерин в мембране присутствует в количестве 10%, он определяет такие свойства мембраны, как текучесть и жесткость, а также участвует в синтезе гормонов, витаминов, метаболизме головного мозга и формировании иммунитета [4]. Включение в состав смесей для детского питания компонентов мембраны жировой глобулы приводит к уменьшению различий в когнитивном развитии детей на искусственном и грудном вскармливании [5].

Последние исследования показали, что жировые глобулы грудного молока различаются по своему липидному составу в зависимости от размеров. Были выделены особые структуры, которые назвали лактосомами. Лактосомы – это липидно-белковые наноконплексы, которые по строению похожи на ЛПВП. В них отсутствуют ТАГ, по строению они более однородны, чем жировые глобулы, а по размеру на порядок меньше их (25–30 нм).

Основными компонентами лактосом являются углеводы, белки. В связи с этим они играют защитную роль, участвуют в процессах клеточной регуляции, формировании иммунитета.

Основным компонентом жира грудного молока являются жирные кислоты (ЖК), входящие в состав триацилглицеринов. На их долю приходится до 98% всех липидов женского молока. В состав липидов женского молока входят ЖК, содержащие от 4 до 22 атомов углерода. В грудном молоке в составе ТАГ обнаружено 18 ЖК, их количественное соотношение во многом определяется особенностями питания и регионом проживания женщины [6]. Среди ЖК преобладают олеиновая (до 35%), пальмитиновая (18–23%), линолевая (8–18%), в то время как доли докозагексаеновой и арахидоновой кислот значительно меньше [7]. В материнском молоке практически отсутствуют короткоцепочечные ЖК, а содержание насыщенных ниже, чем в коровьем, а преобладающими являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), концентрация которых значительно выше, чем в молоке млекопитающих животных [8]. ПНЖК являются незаменимыми факторами питания для ребенка: синтез данных веществ не происходит, в то время как они абсолютно необходимы для осуществления важнейших пластических и метаболических функций организма. Особое значение для детей раннего возраста имеют такие ЖК, как линолевая и линоленовая. Важным условием эффективного метаболизма ПНЖК является их благоприятное соотношение, особенно ω -6 к ω -3 кислотам. Такое соотношение и наблюдается в грудном молоке (от 10:1 до 7:1), что, в свою очередь, препятствует взаимному ингибированию метаболических процессов, в которые вовлечены данные незаменимые нутриенты. ПНЖК (особенно с длиной цепи более 16 углеродных атомов) необходимы для нормальных процессов развития мозга, зрения, иммунных и противовоспалительных реакций, а также общей регуляции метаболизма [9, 10]. ПНЖК класса ω -3 играют особую роль в созревании и функционировании ЦНС у младенцев в первые месяцы жизни, стимулируя нейрогенез, синаптогенез, миграцию нейронов, участвуя в процессе миелинизации нервных волокон. Эти ПНЖК необходимы для формирования головного мозга и нейросетчатки глаза, они обеспечивают нормальное развитие сенсорных, моторных, поведенческих функций за счет концентрации в синаптических мембранах и модуляции нейротрансмиссии [11].

Питание является одним из основных факторов, влияющих на развитие головного мозга с точки зрения не только морфологии, но и нейрохимии и нейрофизиологии [12]. Предполагается, что жирные кислоты грудного молока играют ключевую роль в этом отношении. Как показывают современные исследования, нервно-психические и когнитивные возможности могут быть улучшены с помощью раннего обеспечения организма ребенка длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦПНЖК) семейства ω -3 через материнское молоко или диету, обогащенную этими нутриентами [13]. Таким образом,

очевидна необходимость как можно более раннего обеспечения ребенка оптимальным и наиболее физиологичным видом питания – материнским молоком [14].

Грудное молоко выступает как эпигенетический фактор в профилактике ожирения у предрасположенных к нему лиц и оказывает защитное действие при развитии метаболических нарушений в более позднем возрасте даже у людей, которые генетически предрасположены к этим заболеваниям [15]. Рецептор PPAR γ 2 представляет собой фактор транскрипции, который экспрессируется в жировых клетках и регулирует чувствительность к инсулину. В работах зарубежных авторов показано, что подростки – носители полиморфизма PPAR γ 2 Pro12Ala (rs1801282), которые не находились на грудном вскармливании в раннем возрасте, имели повышенные ИМТ, окружность талии и толщину кожной складки по сравнению с теми, кто находился на грудном вскармливании независимо от его продолжительности [16]. Точно так же вариации в гене PPAR γ 2 были связаны с высоким риском развития ожирения во взрослом возрасте [17]. Возможно, профилактическая роль грудного вскармливания определяется тем, что в грудном молоке присутствуют естественные лиганды белка PPAR γ 2, такие как простагландин J₂, арахидоновая кислота и ее производные, которые и обуславливают компенсаторный эффект ГМ у носителей Ala12-аллеля, имеющего более низкую транскрипционную активность PPAR γ 2 (при частоте минорного аллеля ~10% у европеоидов). Кроме того, было обнаружено, что дефицит PPAR γ 2 способствует повышению уровня ферментов β -окисления в лактирующей молочной железе, а у потомства матерей, лишенных этого гена, наблюдались высокие уровни окисленных свободных жирных кислот [18].

В исследованиях при использовании комплексных подходов молекулярной генетики, биохимии, геномного и метаболического профилирования продемонстрировано, что материнский PPAR γ играет ключевую роль в поддержании качества молока, подавляя выработку воспалительных липидов в процессе лактации. Дефицит PPAR γ у матери приводил к повышенной экспрессии ферментов окисления липидов в лактирующей молочной железе, выработке «воспалительного» молока, что, в свою очередь, вызывало воспаление и задержку роста у потомства. Эти результаты раскрывают новую роль PPAR γ в постнатальном взаимодействии матери и потомства через молочную железу и еще раз подтверждают идею о том, что липиды молока обеспечивают не только калории, но и образование сигнальных молекул, которые регулируют развитие новорожденных [18].

В состав липидной фракции женского молока входят фосфолипиды. Фосфолипиды МЖГМ являются источником холина. За счет грудного молока ребенок получает до 17% необходимого количества этого нутриента, участвующего в различных биологических

процессах, главным образом в обмене веществ, а также в построении мембран в головном мозге и нервной ткани [19]. Считают, что 130 мг холина в день – это адекватное потребление холина в течение первых шести месяцев жизни [3]. Недостаточное потребление холина в первой половине беременности напрямую коррелирует с задержкой когнитивного развития ребенка.

Около половины сложных липидов в МЖГМ составляют сфинголипиды. При переваривании основного сфинголипида грудного молока – сфингомиелина – образуются церамиды, сфингозин и сфингозин-1-фосфат с многочисленными сигнальными функциями, эффекты которых связаны с регуляцией клеточного роста, дифференцировки, апоптоза и миграции иммунных клеток [3].

Сфингомиелин является ключевым компонентом миелиновой оболочки, которая изолирует аксоны и осуществляет передачу нервных импульсов. Он повышает функциональную активность клеток нервной системы, обеспечивает интеллектуальное развитие ребенка, формирует поведенческие функции, внимание. Сфингомиелин также участвует в подавлении микроорганизмов, микробных токсинов и вирусов [19]. Сфингомиелин грудного молока оказывает регулирующее влияние на апоптоз, пролиферацию клеток, течение воспалительных процессов и абсорбцию холестерина в кишечнике. Другим представителем сложных липидов женского молока являются ганглиозиды, которые по химическому строению относятся к гликофосфолипидам. Это группа гликолипидов, локализованная на синаптической мембране нейронов, обеспечивающая процессы нейротрансмиссии и синаптогенеза [13]. Установлено, что содержание ганглиозидов с периода внутриутробного развития и до 5-летнего возраста увеличивается в 3 раза [14]. Основным источником ганглиозидов для ребенка является молоко матери, что обусловлено их способностью проникать через плацентарный барьер. Ганглиозиды грудного молока оказывают позитивное влияние на когнитивное развитие ребенка в возрасте от 0 до 6 месяцев [5]. Они играют важную роль в нейрогенезе, миграции нейронов, синаптогенезе и миелинизации, обеспечивают иммуномодулирующий эффект [17].

Холестерин присутствует в грудном молоке в достаточно высоких концентрациях – 160–200 мг/л. Он участвует в построении клеточных мембран, в синтезе половых гормонов, желчных кислот, в метаболизме жирорастворимых витаминов. Результаты исследований показали, что высокое потребление холестерина с грудным молоком ассоциируется с его низким уровнем в крови у взрослых [6]. Авторы объясняют это тем, что при кормлении грудным молоком снижается эндогенный синтез холестерина путем даун-регуляции печеночной гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы. Эти исследования доказывают профилактический эффект грудного вскармливания в отношении сердечно-сосудистых

заболеваний [19]. Снижение содержания холестерина в нейронах приводит к снижению активности нейронов и нейротрансмиссии, а также к дегенерации дендритных выростов и синапсов, вызывает развитие структурных и функциональных нарушений со стороны ЦНС, что может привести к таким заболеваниям, как болезнь Нимана–Пика или Альцгеймера [14].

Естественное вскармливание ребенка – это удовлетворение его потребности во всех необходимых компонентах пищи, что обеспечит профилактику алиментарных заболеваний и успех в адаптации организма к условиям внеутробного существования. Обеспечение ребенка адекватным питанием в раннем детском возрасте – это основа его здоровья на протяжении всей жизни. Качество молока влияет на здоровье потомства, так как не только регулирует его постнатальное развитие, но и воздействует на склонность к развитию хронических заболеваний во взрослом возрасте. Последние исследования показывают, что материнские генетические или диетические дефекты могут привести к нарушению регуляции метаболизма липидов в молочной железе во время лактации и секреции «токсичного молока» с аномальным составом липидов молока, что вызывает различные расстройства у новорожденных. Понимание генетических и биохимических механизмов, обеспечивающих адекватный состав молока, позволит по-новому взглянуть на физиологию и болезни человека.

Список литературы

1. Сукало А.В., Прилуцкая А.В., Солнцева А.В., Уварова А.Е. Современные представления о роли адипоцитокинов в программировании гормонально-метаболических процессов у маловесных к сроку гестации детей // Педиатрия. Восточная Европа. 2015 № 1. С. 130-141.
2. Gouabau M., Moyon T., Cariou V. Breast Milk Lipidome Is Associated with Early Growth Trajectory in Preterm Infants Br. Nutrients. 2018. Vol. 10. P. 164. DOI: 10.3390/nu10020164.
3. Brink L.R., Lonnerdal B. Milk fat globule membrane: the role of its various components in infant health and development. Journal of Nutritional Biochemistry. 2020. Vol. 85. P. 108465 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108465.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей // Вопросы практической педиатрии. 2010. № 54. С. 52-57.
5. Anjos T., Altmae S., Emmett P., Tiemeier H. Nutrition and neurodevelopment in children: Focus on NETRIMEN THE project. Eur. J. Nut. 2013. vol. 52. P. 1825-1842.
6. Wymann M.P., Schneiter R. Lipid signaling in disease. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2008. Vol. 9 (2). P. 162-176.
7. Simmer K., Patole S.K., Rao S.C. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in

infants born at term. Cochrane Database Syst Rev. 2011. P. 12.

8. Украинцев С.Е., McJarrow P. Питание и развитие мозга: современные представления и взгляд в будущее // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 1. С. 102-106.
9. Timby N., Hernell O., Vaarala O. Infections in Infants Fed Formula Supplemented With Bovine Milk Fat Globule Membranes. JPGN. 2015. Vol. 60 (3). P. 384-389.
10. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня // Российский вестник перинатальной педиатрии. 2015. № 6. С. 15-20.
11. Campoy C., Escolano - Margarit M. V., Anjos T., Szajewska H. Omega 3 fatty acids on child growth visual acuity and neurodevelopment. Br. J. Nutr. 2012. Vol. 107. P. 85-106.
12. Ballard O., Morrow A. L. MSc. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. Pediatr. Clin. North Am. 2013. Vol. 60 (1). P. 49-74.
13. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня // Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня. 2016. С. 35-40/
14. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э. Нутритивная эпигенетика и эпигенетические эффекты грудного молока // Вопросы питания. 2015. № 5. С. 4-15.
15. Breast-Feeding Modulates the Influence of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPARG2) Pro12Ala Polymorphism on Adiposity in Adolescents. B.D. Mitchell et al. Diabetes Care. 2010. Vol. 33 (1). P. 190-196.
16. Alabduljabbar S., Zaidan S.A., Lakshmanan A.P., Terranegra A. Personalized Nutrition Approach in Pregnancy and Early Life to Tackle Childhood and Adult Non-Communicable Diseases. Life. 2021. Vol. 11. P. 467. DOI: 10.3390/life11060467.
17. Campoy C., Escolano - Margarit M. V., Anjos T., Szajewska H. Omega 3 fatty acids on child growth visual acuity and neurodevelopment. Br. J. Nutr. 2012. vol. 107. P. 85-106.
18. Yang D., Huynh H.D., Wan Y. Milk lipid regulation at the maternal-offspring interface. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2018. Vol. 81. P. 141-148.
19. Конь И.Я., Шилина Н.М., Глюшинская М.В. Грудное вскармливание и ожирение // Педиатрия. 2016. Т. 95. № 4. С. 92-98.