



Заменители грудного молока на основе частично гидролизованных белков в питании недоношенных детей: обоснованность применения

Украинцев С.Е.¹,
Белоусова Т.В.²,
Дегтярева А.В.³,
Ипполитова Л.И.⁴,
Скворцова В.А.⁵,
Грошева Е.В.³,
Мебелова И.И.⁶,
Нефедов С.В.⁷

¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

⁵ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский перинатальный центр», Петрозаводск, Россия

⁷ БУ ХМАО–Югры «Сургутский клинический перинатальный центр», Сургут, Россия

В статье обсуждается целесообразность применения заменителей грудного молока на основе частично гидролизованных белков в стратегии нутритивной поддержки недоношенных детей. Приводятся данные о физиологии усвоения белков в желудочно-кишечном тракте недоношенных детей, о составе и особенностях усвоения белков грудного молока. Обсуждаются результаты исследований по использованию смесей на основе частично гидролизованных белков у детей, родившихся недоношенными, сформулированы выводы о возможных преимуществах этих смесей в питании недоношенных детей на этапе стационара.

Ключевые слова:

недоношенные дети, желудочно-кишечный тракт, частично гидролизованные белки, заменители грудного молока, питание, рост

Для цитирования: Украинцев С.Е., Белоусова Т.В., Дегтярева А.В., Ипполитова Л.И., Скворцова В.А., Грошева Е.В., Мебелова И.И., Нефедов С.В. Заменители грудного молока на основе частично гидролизованных белков в питании недоношенных детей: обоснованность применения // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 4. С. 27–34. doi: 10.24411/2308-2402-2019-14003

Статья поступила в редакцию 4.09.2019. Принята в печать 30.09.2019.

Partially hydrolyzed infant formulae for preterm infants: substantiation for their use

Ukraintsev S.E.¹, Belousova T.V.²,
Degtyareva A.V.³, Ippolitova L.I.⁴,
Skvortsova V.A.⁵, Grosheva E.V.³,
Mebelova I.I.⁶, Nefedov S.V.⁷

¹ Netsle Russia LLC, Moscow, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³ V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

⁵ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

⁶ Republican Perinatal Center, Petrozavodsk, Russia

⁷ Surgut Clinical Perinatology Center, Surgut, Russia

The article discusses the rationale for use partially-hydrolyzed infant formulae for nutritional support of preterm infants. Composition of breast milk proteins is highlighted along with some data on pathophysiology of proteolysis in the gastrointestinal tract of preterm infants. Results of the clinical trials and reviews on partially hydrolyzed infants formulae in preterm infants are also discussed with an attempt to define the advantages of the use of infant formulae based on partially hydrolyzed protein in preterm infants.

Keywords:

preterm infants, gastrointestinal tract, partially hydrolyzed protein, infant formulae, nutrition, growth

For citation: Ukraintsev S.E., Belousova T.V., Degtyareva A.V., Ippolitova L.I., Skvortsova V.A., Grosheva E.V., Mebelova I.I., Nefedov S.V. Partially hydrolyzed infant formulae for preterm infants: substantiation for their use *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 27–34. doi: 10.24411/2308-2402-2019-14003 (in Russian)

Received 4.09.2019. **Accepted** 30.09.2019.

Вскармливание недоношенных детей – один из важнейших разделов современной неонатологии. Его актуальность обусловлена, с одной стороны, важностью адекватной нутритивной поддержки в успешном выживании недоношенных детей, а с другой – большим количеством нерешенных вопросов в организации их питания. К таким вопросам относятся, в частности, потребность недоношенных детей в белке, уточнение оптимальных темпов и длительности «догоняющего» роста, продолжительность применения специализированных смесей после выписки из стационара.

Еще одним активно обсуждаемым в неонатальной нутрициологии вопросом являются целесообразность и обоснованность применения у недоношенных детей смесей на основе частично гидролизованного белка. При кажущемся очевидном преимуществе таких продуктов для вскармливания недоношенных в условиях общей морфофункциональной незрелости организма и, что особенно важно для обеспечения адекватности питания, незрелости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), метаболических процессов, заключения экспертов до сих пор неоднозначны и не подтверждают полностью ни преимущества применения таких смесей, ни их негативное влияние. Так, экспертное заключение специалистов Cochrane гласит: «Существующие научные данные позволяют предположить, что использование смесей на основе гидролизованного белка (в сравнении со стандартными смесями) у недоношенных на начальных этапах их пребывания в стационаре не несет в себе ни преимуществ,

ни рисков для ребенка. Вместе с тем настоящее заключение нельзя считать окончательным, поскольку требуется проведение большего числа клинических исследований, которые помогут врачам и семьям, в которых родился недоношенный ребенок, делать дифференцированный выбор» [1].

Авторами настоящей статьи предпринята попытка на основе анализа современной научной литературы уточнить причину неоднозначности заключений экспертов по этому вопросу и определить правильный вектор в вопросе о целесообразности использования смесей на основе частично гидролизованных белков в программе нутритивной поддержки недоношенных детей. Ниже представлены результаты этого анализа по основным позициям, которые, на наш взгляд, могут оказывать влияние на заключение.

Как известно, в процессе внутриутробного развития ЖКТ человека претерпевает существенные изменения, в частности его длина увеличивается с 5-й по 40-ю неделю гестации в 1000 раз, при этом в последние 15 нед гестации – удваивается. Параллельно происходит и функциональное созревание различных структур ЖКТ, в том числе и тех, которые обеспечивают эффективное усвоение нутриентов [2]. В связи с этим дети, рожденные преждевременно, находятся в зоне особого риска как по формированию непереносимости энтеральной нагрузки, так и собственно по усвоению нутриентов, в частности белков. Основные фазы протеолиза и утилизации белков в ЖКТ включают желудочную, тонкокишечную фазу щеточной каймы эпителия тонкой кишки, а также внутриклеточную фазу. Способность ребенка к усво-

ению определенного количества белка формируется очень рано: уже внутриутробно плод, заглатывая амниотическую жидкость, способен до определенной степени усваивать содержащиеся в ней белки. Начиная с 22-й недели гестации в щеточной кайме эпителия тонкой кишки у плода определяется активность таких ферментов, как гамма-глутамилтранспептидаза, олигоаминопептидаза, карбоксипептидаза и др., причем активность некоторых из них, например гамма-глутамилтранспептидазы, в кишечнике у плода даже выше, чем у доношенного новорожденного [3].

Первым этапом «переваривания» белка в организме новорожденного являются денатурация и частичный гидролиз в желудке. Оба этих процесса протекают максимально эффективно при достаточной секреции соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Это необходимо для поддержания низких показателей pH – в этих условиях пепсиноген переходит в активную форму (пепсин), осуществляя начальный этап расщепления цельных белковых молекул до крупных пептидов. Несмотря на то что париетальные клетки в слизистой оболочке желудка определяются уже с 13-й недели гестации, а способность к продукции соляной кислоты в желудке плода формируется в II триместре беременности, показатели pH в желудке у детей, родившихся преждевременно, выше, чем у родившихся в срок, особенно в первые 2 сут после рождения, и составляют в среднем 5,5–7,0 [4]. Это приводит как к уменьшению денатурации белка, так и к снижению трансформации пепсиногена в пепсин, что значительно снижает гидролиз белков. Необходимо помнить, что после кормления детской молочной смесью pH в желудке повышается (смеси обладают определенной буферной емкостью, защелачивая содержимое в желудке), что еще больше затрудняет процессы протеолиза в желудке. Пепсин, становясь активным при низких показателях pH, необратимо разрушается при pH 7,0 и выше, почти полностью прекращая гидролиз белков в желудке. Более высокие уровни pH в желудке у новорожденных по сравнению с детьми более старшего возраста благоприятны для детей на грудном вскармливании, так как в таких условиях сохраняется активность еще одного фермента грудного молока – липазы, а полноценному усвоению белков грудного молока (даже в случае снижения активности пепсина) будет способствовать наличие как пептидов, так и протеаз в самом грудном молоке. У детей, родившихся недоношенными, особенно вынужденных получать в качестве питания заменители грудного молока (детскую молочную смесь), этот механизм, вероятно, работает далеко не всегда. Теоретические предпосылки для снижения протеолитической активности в желудке недоношенных новорожденных нашли свое подтверждение и в ходе клинических исследований [5]. В аспиратах желудочного содержимого после кормления грудным молоком показатели протеолитической активности, измеряемые по концентрации свободных азотсодержащих концевых фрагментов белковых молекул, у недоношенных детей были ниже на 67,7% по сравнению с аналогичными показателями детей, родившихся в срок (рис. 1).

Вторым и, по-видимому, самым значимым этапом метаболизма белка в ЖКТ является тонкокишечная фаза, которая

в целом представляет собой цепь последовательной активации разных ферментов. На первом этапе под действием энтерокиназы, продуцируемой энтероцитами, происходит превращение трипсиногена в его активную форму – трипсин. Далее сам трипсин становится активатором химотрипсиногена, переводя его в активную форму – химотрипсин. Химотрипсиноген – не единственный зимоген, который активируется под действием трипсина. Прокарбоксипептидазы А и В, а также проэластаза также активируются трипсином, превращаясь в активные формы. Таким образом, ключевым ферментом, «запускающим» протеолиз в тонкой кишке, является энтерокиназа. Ее уровень у детей, родившихся недоношенными, составляет всего около 25% уровня, наблюдаемого у доношенных детей [6], что может приводить к низкой конверсии трипсиногена в трипсин, который, в свою очередь, является ключевым ферментом для активации остальных зимогенов (включая и собственный профермент трипсиноген). Что касается второго важнейшего фермента – трипсина, то еще в 1960-е гг. было установлено, что количество трипсина в кишечнике у недоношенных детей значительно ниже по сравнению с доношенными младенцами, и эти различия максимально выражены в первые 2–4 нед после рождения, т.е. в период, наиболее важный с точки зрения эффективного старта энтерального питания [7]. В таких условиях эффективное усвоение у недоношенного ребенка цельных белковых молекул из смесей может быть существенно затруднено, особенно в первые дни/недели жизни.

Различные активные ферменты в тонкой кишке расщепляют белковые молекулы в разных местах (например, карбоксипептидазы гидролизуют белковые молекулы с карбоксильного конца – там, где находится атом углерода). В итоге в тонкой кишке образуется пул олиго-, три- и дипептидов, которые далее под действием аминопептидаз, три- и дипептидаз щеточной каймы эпителия тонкой кишки гидролизуются до мелких пептидов и свободных аминокислот. Окончательное расщепление три- и дипептидов до свободных аминокислот происходит в самих энтероцитах, содержащих в своей цитоплазме предназначенные для этой цели пептидазы, а образованные в результате гидролиза свободные

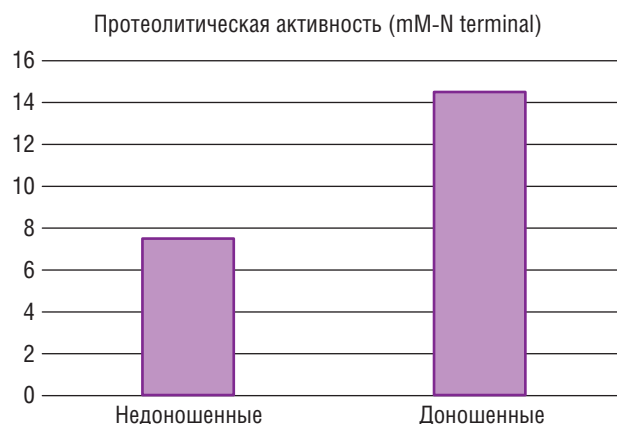


Рис. 1. Общая протеолитическая активность в желудке у недоношенных и доношенных детей (адаптировано из [5])

аминокислоты транспортируются в кровотоки через базолатеральную мембрану энтероцитов. В научной литературе представлено очень мало данных о состоятельности ферментных систем щеточной каймы эпителия и самих энтероцитов в ЖКТ детей, родившихся преждевременно. Данные о способности плода к усвоению белков уже внутриутробно (см. выше) позволяют предположить, что эти два этапа переваривания белков у родившихся недоношенными детей должны быть состоятельны – в отличие от желудочной и тонкокишечной фаз, где, по-видимому, сосредоточены основные проблемы в виде недостаточной концентрации и/или активности протеолитических ферментов. В процессе транспорта дипептидов и свободных аминокислот через апикальную и базолатеральную мембрану энтероцитов между основными группами дипептидов и свободных аминокислот существует конкуренция за транспортные системы. Это имеет особое практическое значение: образование дипептидов и свободных аминокислот в тонкой кишке должно происходить постепенно, чтобы конкуренция за транспортные системы не привела к замедлению поступления дипептидов и свободных аминокислот в системный кровоток [8]. Именно поэтому смеси на основе цельных и частично гидролизованных белков с точки зрения эффективности усвоения белка имеют преимущества в сравнении со смесями на основе высокогидролизованных белков или с аминокислотными смесями (это же является одной из причин более высокого содержания белка в двух последних вариантах смесей для доношенных детей по сравнению со смесями на основе цельных белков). Преобладающее большинство пептидов в белках с высокой степенью гидролиза обычно имеет молекулярную массу менее 1000 Да, в то время как средняя молекулярная масса пептидов в частично гидролизованных белках обычно находится в диапазоне около 2500 Да. Учитывая сниженную способность ЖКТ недоношенных детей к эффективной утилизации цельных белковых молекул, а также потенциальное снижение всасывания аминокислот из аминокислотных смесей и смесей на основе высокогидролизованных белков, смеси на основе частично гидролизованных белков становятся для них более оптимальным выбором в условиях недостатка или отсутствия грудного молока.

Одним из удивительных свойств грудного молока является наличие в нем не только макронутриентов, но и ферментов для усвоения некоторых из них. В частности, в грудном молоке присутствует целая система протеаз – ферментов, принимающих участие в расщеплении белков. Плазмин, эластаза, калликреин, химотрипсин, тромбин, трипсин и, возможно, другие ферменты присутствуют в грудном молоке. Предполагаются 3 основных источника этих ферментов: эпителиоциты молочной железы, иммунокомпетентные клетки и системный кровоток матери [9]. Учитывая наличие в грудном молоке протеаз, неудивительно, что наряду с цельными белковыми молекулами в его составе описано несколько сотен пептидов с различной молекулярной массой – большая часть в диапазоне 1400–2200 Да [10]. Часть этих пептидов, как предполагается, может иметь функциональные свойства (иммуномодулирующие, антимикробные и даже антиканцерогенные), роль других пока не выяснена [11].

Интересно, что в грудном молоке после преждевременных родов пептидов больше, чем в грудном молоке матерей, родивших ребенка в срок [10]. Возможно, это обусловлено более высоким содержанием протеаз в молоке после преждевременных родов, связанным с повышенной проницаемостью эпителиального барьера молочной железы для ферментов, находящихся в кровотоке сосудов молочной железы, – эпителиальный барьер в молочной железе становится полностью состоятельным лишь к 40-й неделе гестации [12]. Количество пептидов в грудном молоке изменяется и на протяжении лактации: больше всего их определяется в молозиве и переходном молоке, в зрелом молоке их концентрация постепенно снижается. Согласно данным ранее проведенных исследований, параллельно меняется и концентрация протеаз в грудном молоке: наибольшее их количество определяется в молозиве и переходном молоке, снижаясь на протяжении лактации [13]. Наряду с протеазами грудное молоко содержит антипротеазную систему, основная роль которой, по-видимому, состоит в предупреждении разрушения биологически активных пептидов (иммуноглобулины, лактоферрин и др.) с тем, чтобы они сохраняли свою активность в ЖКТ [14].

Очень интересен и тот факт, что активность протеаз в самом грудном молоке невелика, максимальную активность большинство протеолитических ферментов грудного молока приобретают в желудке ребенка [15], в то время как активность антипротеаз, в частности α_1 -антитрипсина, в желудке снижается [16]. Создается впечатление, что роль протеаз в грудном молоке заключается в помощи ЖКТ ребенка в усвоении белков, а содержание в грудном молоке частично гидролизованной фракции белков наряду с набором протеаз косвенно подтверждает целесообразность применения смесей на основе частично гидролизованного белка у новорожденных в условиях недостатка или отсутствия грудного молока. Это особенно важно для детей, родившихся недоношенными, учитывая, что их способность к протеолиту белков в ЖКТ значимо ниже по сравнению с новорожденными после срочных родов.

Принципы доказательной медицины стали рутинным методом в определении эффективности профилактических и лечебных мероприятий в современной медицине. На вершине иерархии доказательной медицины находятся систематический обзор и метаанализ. Метаанализ представляет собой обобщающий анализ рандомизированных контролируемых научных исследований, в ходе которых все авторы искали ответ на один и тот же вопрос в схожих популяциях пациентов.

Говоря об исследованиях, посвященных изучению эффективности применения смесей на основе гидролизованных белков у недоношенных детей, следует отметить, что в один из обзоров были включены исследования, в которых использовались смеси с разной степенью гидролиза белков (частичный и высокий), а также разные источники белка, а именно 100% сывороточный из «кислой» (подсырной) сыворотки, 100% сывороточный из «сладкой» сыворотки, различные комбинации сывороточных белков с казеинами – 51:49, 60:40, 78:22 соответственно [17]. В упомянутое в начале статьи заключение экспертов Cochrane [1] вклю-



Рис. 2. Прибавка массы тела (г/кг в сутки; ежедневная антропометрия, 507 наблюдений [20])

чено 11 исследований, в которых использовали смеси на основе как частично, так и высокогидролизированных белков, а также смеси с различным соотношением сывороточных белков и казеинов, включая гидролизат 100% казеина [18]. Такие различия при организации исследований, включавших различные по составу белкового компонента смеси, которые были взяты в аналитические и систематические обзоры, вероятно, и стали основой для неоднозначного заключения экспертов.

Кроме того, важно количество белка в смеси, даже в случае схожести качества белкового компонента. Так, международная группа ученых исследовала эффективность применения у недоношенных детей смесей на основе частично гидролизованного белка, отличавшихся содержанием белка: 3 г/100 и 3,6 г/100 ккал. В исследование были включены недоношенные новорожденные с массой тела при рождении менее 1500 г. По результатам исследования было установлено, что абсорбция азота была сравнима в обеих группах детей, однако ретенция азота была выше в группе детей, получавших смесь на основе частично гидролизованного белка с содержанием белка 3,6 г/100 ккал. У этих же детей наблюдались и более высокие уровни ретинол-связывающего белка, а также концентрация азота мочевины и аминокислот в плазме крови [19]. Эффективность и хорошая переносимость смеси на основе частично гидролизованного белка (preNAN Stage0, Nestle, Германия) в нутритивной поддержке недоношенных детей были продемонстрированы и в исследовании российских авторов (рис. 2) [20].

Таким образом, вскармливание недоношенного ребенка должно учитывать не только необходимость в обеспечении достаточных темпов роста, но и потенциальные возможности/ограничения ЖКТ ребенка к эффективному усвоению нутриентов. Белок является основным пластическим материалом для роста и развития ребенка, и от эффективности его усвоения во многом зависит успешность реализации стратегии нутритивной поддержки недоношенного младенца. Учитывая наличие пептидов в грудном молоке, а также набора ферментов, помогающих максимально полно усваивать белки грудного молока, применение у недоношенных детей смесей на основе частично гидролизованного белка представляется вполне рациональным и обоснованным, тем более что многочисленные научные публикации, посвященные использованию смесей на основе частично гидролизированных белков в питании недоношенных детей, не противоречат данному мнению. Обоснованность такого подхода также подтверждается приведенными в этой статье данными о сниженной концентрации и активности большинства ферментов, участвующих в расщеплении белков в ЖКТ именно у детей, родившихся недоношенными.

Неоднозначные заключения исследователей об эффективности применения у недоношенных детей смесей на основе гидролизированных белков могут быть обусловлены тем, что в обзоры включены исследования, где использовали заменители грудного молока с разной степенью гидролиза белка, различным количеством и качеством белков. Немаловажно и включение в указанные исследования недоношенных детей с большим диапазоном гестационного возраста и массы тела при рождении, что также неизбежно оказывает влияние на выводы метаанализа. В то же время наряду с работами зарубежных авторов, подтверждающих эффективность смесей на основе частично гидролизованного белка для недоношенных детей, существуют работы и российских исследователей, подтверждающих эффективность готовой к применению смеси на основе частично гидролизированных белков при вскармливании недоношенных детей. Применение этой смеси на этапе стационара характеризовалось хорошей переносимостью продукта и позволило обеспечить адекватные темпы постнатального роста детей, родившихся недоношенными.

Конфликт интересов. Украинцев С.Е. является сотрудником ООО «Нестле Россия».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Украинцев Сергей Евгеньевич (Ukrainetsev Sergey E.) – медицинский директор ООО «Нестле Россия», Москва, Россия

E-mail: sergey.ukrainetsev@ru.nestle.com

<https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Белюсова Тамара Владимировна (Belousova Tamara V.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

E-mail: belousovatv@ngs.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4234-9353>

Дегтярева Анна Владимировна (Degtyareva Anna V.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: annadmin@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0003-0822-751X>

Ипполитова Людмила Ивановна (Ippolitova Lyudmila I.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной и амбулаторной педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

E-mail: ippolitovaliuda@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6098-6778>

Скворцова Вера Алексеевна (Skvortsova Vera A.) – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: vera.skvortsova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>

Грошева Елена Владимировна (Grosheva Elena V.) – кандидат медицинских наук, заведующая по клинической работе отделения патологии новорожденных и недоношенных № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: evgrosheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4654-4869>

Мebelova Инесса Исааковна (Mebelova Inessa I.) – заместитель главного врача по неонатологии ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский перинатальный центр», Петрозаводск, Россия

E-mail: inmebelova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2275-0016>

Нефедов Сергей Вячеславович (Nefedov Sergey V.) – заместитель главного врача по педиатрической помощи БУ ХМАО – Югры «Сургутский клинический перинатальный центр», Сургут, Россия

E-mail: sn-mail@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5763-2568>

ЛИТЕРАТУРА

1. Ng D., Klassen J., Embleton N.D., McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 10. CD012412. doi: 10.1002/14651858.CD012412.pub2
2. Neu J., Li N. The neonatal gastrointestinal tract: developmental anatomy, physiology, and clinical implications // *NeoReviews.* 2003. Vol. 4, N 1. P. e7–e13.
3. Lebenthal E., Lee P.C., Heitlinger M.D. Impact of development of the gastrointestinal tract on infant feeding // *J. Pediatr.* 1983. Vol. 102, N 1. P. 1–9.
4. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding // *Early Hum. Dev.* 2007. Vol. 83. P. 767–775.
5. Demers-Mathieu V. et al. Premature infants have lower gastric digestion capacity for human milk proteins than term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66. P. 816–821.
6. Antonowicz I., Lebenthal E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharide activities in the human fetus // *Gastroenterology.* 1977. Vol. 72, N 6. P. 1299–1303.
7. Borgstrom B., Lindquist B., Lundth G. Enzyme concentration and absorption of protein and glucose in duodenum of premature infants // *AMA J. Dis. Child.* 1960. Vol. 99. P. 338–343.
8. Caspary W.F. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption // *Am. J. Clin. Nutr.* 1992. Vol. 55. P. 299S–2308S.
9. Dallas D.C., Murray N.M., Gan J. Proteolytic systems in milk: perspectives on the evolutionary function within the mammary gland and the infant // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2015. Vol. 20. P. 133–147.
10. Wan J. et al. Peptidome analysis of human skim milk in term and preterm milk // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. Vol. 438. P. 236–241.
11. Lopez-Exposito I., Recio I. Protective effect of milk peptides: antibacterial and antitumor properties // *Bioactive Components of Milk (Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol. 606) / ed. Z. Bösze. New York, NY : Springer, 2008.
12. Nguyen D.-A.D., Neville M.C. Tight junctions regulation in the mammary gland // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 1998. Vol. 3, N 3. P. 233–246.
13. Lindberg T., Ohlsson K., Westrom B. Protease inhibitors and their relation to protease activity in human milk // *Pediatr. Res.* 1982. Vol. 16, N 6. P. 479–483.
14. Dallas D., Guerrero A., Khadi N. et al. Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides // *J. Proteome Res.* 2013. Vol. 12, N 5. P. 2290–2304.
15. Holton T.A. et al. Following the digestion of milk proteins from mother to baby // *J. Proteome Res.* 2014. Vol. 13. P. 5777–5783.
16. Demers-Mathieu V. et al. Changes in proteases, antiproteases and bioactive proteins from mother's breast milk to premature infant stomach // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66, N 2. P. 318–324.
17. Senterre T., Rigo J. Hydrolyzed proteins in preterm infants // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2016. Vol. 86. P. 39–49.
18. Ng D., Klassen J., Embleton N.D., McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 10. CD012412. doi: 10.1002/14651858.CD012412.pub2
19. Cooke R., Embleton N., Rigo J. et al. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status and growth // *Pediatr. Res.* 2006. Vol. 59. P. 265–270.
20. Мебелова И.И., Пруткин М.Е. и др. Использование частично гидролизованного белка в питании недоношенного ребенка. Результаты клинической апробации // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017. № 2. С. 68–75.

REFERENCES

1. Ng D., Klassen J., Embleton N.D., McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10: CD012412. doi: 10.1002/14651858.CD012412.pub2
2. Neu J., Li N. The neonatal gastrointestinal tract: developmental anatomy, physiology, and clinical implications. *NeoReviews.* 2003; 4 (1): e7–13.
3. Lebenthal E., Lee P.C., Heitlinger M.D. Impact of development of the gastrointestinal tract on infant feeding. *J Pediatr.* 1983; 102 (1): 1–9.
4. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 767–75.
5. Demers-Mathieu V., et al. Premature infants have lower gastric digestion capacity for human milk proteins than term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 816–21.
6. Antonowicz I., Lebenthal E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharide activities in the human fetus. *Gastroenterology.* 1977; 72 (6): 1299–303.
7. Borgstrom B., Lindquist B., Lundth G. Enzyme concentration and absorption of protein and glucose in duodenum of premature infants. *AMA J Dis Child.* 1960; 99: 338–43.
8. Caspary W.F. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 299S–2308S.
9. Dallas D.C., Murray N.M., Gan J. Proteolytic systems in milk: perspectives on the evolutionary function within the mammary gland and the infant. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2015; 20: 133–47.
10. Wan J., et al. Peptidome analysis of human skim milk in term and preterm milk. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 438: 236–41.
11. Lopez-Exposito I., Recio I. Protective effect of milk peptides: antibacterial and antitumor properties. In: Bösze Z. (ed.). *Bioactive Components of Milk* (Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 606). New York, NY : Springer, 2008.
12. Nguyen D.-A.D., Neville M.C. Tight junctions regulation in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1998; 3 (3): 233–46.
13. Lindberg T., Ohlsson K., Westrom B. Protease inhibitors and their relation to protease activity in human milk. *Pediatr Res.* 1982; 16 (6): 479–83.
14. Dallas D., Guerrero A., Khadi N., et al. Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides. *J Proteome Res.* 2013; 12 (5): 2290–304.
15. Holton T.A., et al. Following the digestion of milk proteins from mother to baby. *J Proteome Res.* 2014; 13: 5777–83.
16. Demers-Mathieu V., et al. Changes in proteases, antiproteases and bioactive proteins from mother's breast milk to premature infant stomach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66 (2): 318–24.
17. Senterre T., Rigo J. Hydrolyzed proteins in preterm infants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016; 86: 39–49.
18. Ng D., Klassen J., Embleton N.D., McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10: CD012412. doi: 10.1002/14651858.CD012412.pub2
19. Cooke R., Embleton N., Rigo J., et al. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status and growth. *Pediatr Res.* 2006; 59: 265–70.
20. Mebelova I.I., Prutkin M.E., Pavlyuck E.A., Galbay O.V. Using of a partially hydrolyzed protein to feeding preterm infants. Clinical trial results. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2017; (2): 68–75. (in Russian)