

© Киселева Е.С., Мохова Ю.А., 2010

Е.С. Киселева, Ю.А. Мохова

ГРУДНОЕ МОЛОКО И ЕГО КОМПОНЕНТЫ: ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ РЕБЕНКА

ООО «Эбботт Лэбораториз», Москва

Авторы приводят обзор литературы о влиянии различных факторов грудного молока на иммунитет ребенка и обосновывают преимущество грудного вскармливания для становления иммунной системы в раннем возрасте.

Ключевые слова: дети раннего возраста, грудное вскармливание, грудное молоко, иммунная система.

Authors present literature data about influence of different factors in breast milk upon immunity of infant and prove advantages of breast feeding for immune system forming in infancy.

Key words: infants, breast feeding, breast milk, immune system.

Текст совместно разработанной ВОЗ и ЮНИСЕФ Глобальной стратегии по кормлению детей грудного и раннего возраста гласит: «Грудное вскармливание является наилучшим способом предоставления идеального питания для здорового роста и развития детей грудного возраста». Наряду с уникальным и динамичным составом пищевых веществ женское молоко (ЖМ) содержит широкий спектр биологически активных и защитных факторов [1].

После рождения младенца иммуномодулирующие факторы грудного молока (ГМ) в сочетании с воздействием патогенов окружающей среды обеспечивают развитие его иммунной системы и формирование активного и пассивного иммунитета (табл. 1) [2–4]. Наличие грудного вскармливания считается наиболее эффективной мерой, которая позволяет снижать смертность детей в возрасте до 5 лет [2].

Преимущества естественного вскармливания обусловлены главным образом уникальностью состава и свойств ЖМ, которое является не только источником всех необходимых ребенку пищевых веществ, но содержит также большое количество биологически активных соединений и защитных факторов. Однако по данным офици-

альной статистики Минздравсоцразвития России, показатели грудного вскармливания последние 10 лет оставались на низком уровне: в 2007 г. доля детей на грудном вскармливании в группе 3–6 месяцев составляла 40,3%, в 2008 г. – 40,8% [5, 6]. Соответственно более 50% детей получают заменители ГМ – искусственные смеси. Основной принцип создания «заменителей» – их максимальное приближение (адаптация) к составу и свойствам ЖМ и соответствие особенностям пищеварения и метаболизма ребенка первого года жизни [7].

На современном этапе коммерчески доступным является ряд компонентов ГМ с признанными иммуномодулирующими свойствами, добавление которых в детские смеси позволяет приблизить их свойства к свойствам ГМ – олигосахариды (ОС), нуклеотиды (НТ) и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК).

Олигосахариды грудного молока – это непевариваемые углеводы, состоящие из нескольких связанных моносахаридов (обычно 3–10 простых сахаров) [8]. ОС ЖМ представлены сложными соединениями в таких сочетаниях, которые не встречаются в молоке других млекопитающих [9]. Большая часть этих ОС содержит

Контактная информация:

Мохова Юлия Андреевна – к.м.н., медицинский советник ООО «Эбботт Лэбораториз»

Адрес: 141400 Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, 39, стр. 5

Тел.: (495) 258-42-70, E-mail: julia.mokhova@abbott.com

Статья поступила 2.06.10, принята к печати 30.09.10.

Таблица 1

Взаимодействие иммунной системы младенцев и компонентов грудного молока*

Влияние на иммунную систему	Компоненты грудного молока
Прямая компенсация медленного развития иммунной системы младенцев	Секреторный IgA, лактоферрин, лизоцим, интерферон γ и ацетилгидролаза тромбоцит-активирующего фактора (АТАФ)
Непрямая компенсация медленного развития иммунной системы младенцев	Олигосахариды, нуклеотиды
Стимуляция процессов, при рождении находящихся в относительной супрессии, таких как синтез специфических антител	Цитокины и антиидиотипические антитела
Адаптация функционирования желудочно-кишечного тракта младенцев после рождения	Эпителиальные ростовые факторы
Предупреждение развития воспаления	АТАФ, антиоксиданты, IL10 и трансформирующий ростовой фактор β
Увеличение продолжительности существования защитных факторов	Секреторный IgA, лактоферрин, лизоцим
Поддержание комменсальной микрофлоры	Ростовые факторы для комменсальных бактерий

* по данным [2].

лактозу в области восстанавливающего конца молекулы и фукозу или сиаловую кислоту на невозстанавливаемом конце [10, 11]. ОС ГМ могут быть представлены свободными или связанными (гликоконъюгаты) формами [11]. В гликоконъюгатах комплекс углеводных структур соединен через восстанавливающий конец с липидами, образуя гликолипиды, либо с макромолекулами, образуя гликопротеины, глюкозаминогликаны или муцины [12].

Содержание ОС в ГМ составляет около 8% от общего количества углеводов, примерно 5–13 г/л. Их концентрация в молозиве достигает 24 г/л [10].

Установлено, что ОС выполняют иммунологические или антиинфекционные функции, а также селективно стимулируют рост в кишечнике некоторых бактерий, которые положительно влияют на состояние здоровья, т. е. оказывают пребиотический эффект [11].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ОС не гидролизуются в верхних отделах тонкого кишечника. Основная масса ОС достигает толстого кишечника, где они становятся субстратом для бактериальных метаболических процессов, способствуя росту бифидо- (ББ) и лактобактерий (ЛБ) [9, 13]. ББ ферментируют ОС до короткоцепочечных жирных кислот и молочной кислоты, что позволяет снизить значение pH среды примерно до 5,7 (рис. 1). У детей, находящихся на искусственном вскармливании, это значение составляет примерно 7,0 [14].

В исследовании Voehm et al. [15] было продемонстрировано значительное увеличение числа ББ в фекалиях младенцев, получающих смесь, обогащенную ОС по сравнению с детьми, получавшими небогащенную смесь ($p < 0,008$) (рис. 2).

ОС и их соединения гликоконъюгаты также являются антимикробными компонентами ГМ [16]. Многие из них действуют как аналоги рецепторов, которые ингибируют связывание кишечных или легочных патогенных бактерий или их токсинов с эпителиальными клетками [17]. Химическая структура этих ОС определяет специфичность их связывания со структурными компонентами бактерий или бактериальных токсинов [2]. В одних случаях гликоконъюгаты, имея структуры, гомологичные клеточным рецепторам организма-хозяина, действуют как ловушки для бактерий, которые связываются с ними, а не с клеточными рецепторами организма. Другим вариантом является конкурентное связывание гликоконъюгатов с самими клеточными рецепторами организма-хозяина, что также приводит к ингибированию патогенов [11].

В литературе имеются указания, что гликоконъюгаты способны ингибировать широкий спектр патогенных бактерий, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, энтеропатогенные *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, а фукозилированные ОС – *Campylobacter jejuni*, холерный вибрион и стабильный токсин *E. coli* [17].

Данные свойства ОС были подтверждены результатами исследований, в которых наличие повышенного уровня специфических двух связанных фукозилгликанов в материнском молоке, ассоциировалось со снижением риска диареи, связанной с кампилобактериями, калицивирусами и стабильным токсином *E. coli*, а повышенный уровень всех двух связанных фукозилгликанов ассоциировался со снижением общего риска развития тяжелой диареи и диареи средней тяжести (рис. 3) [12, 18].



Рис. 1. Потенциальные или доказанные эффекты пребиотиков в желудочно-кишечном тракте*.

* по данным [8].

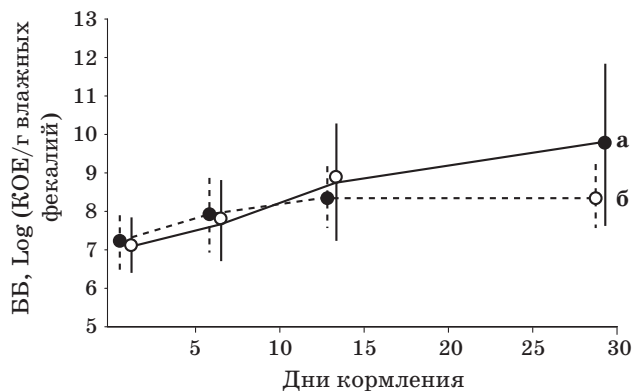


Рис. 2. Изменение количества ББ в зависимости от вида смеси (обогащенная ОС и необогащенная).

а – обогащенная смесь, б – контроль.

Инициальная бактериальная колонизация, в том числе колонизация бактериями, положительно влияющими на состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как ББ и ЛБ, является необходимым условием для нормального развития защитных механизмов иммунной системы. Преобладание «полезных» бактерий в микрофлоре кишечника у детей, находящихся на естественном вскармливании, обеспечивается, по крайней мере частично, метаболизмом комплекса ОС, присутствующих в ГМ [19, 20]. При этом у детей, находящихся на искусственном вскармливании, микрофлора более похожа на микрофлору, характерную для взрослых с присутствием *Enterobacteriaceae*, *Clostridium* и *Bacteroides* [21]. Нарушения колонизации кишечника, дисбиоз могут приводить

к повышению риска развития инфекционных и аллергических заболеваний, а также аутоиммунных нарушений в дальнейшем. Добавление должного количества пребиотиков в молочные смеси может стимулировать рост ББ и ЛБ в кишечнике и, таким образом, обеспечить положительное влияние на состояние здоровья [8, 22]. Обогащение детских смесей ОС является очередным шагом к компенсации в них недостатка некоторых комплексных молекул, которые присутствуют в ГМ [19].

Нуклеотиды – это эфиры фосфорной кислоты и нуклеозидов (соединение сахара пентозы с пуриновым или пиримидиновым основанием). Данные вещества являются мономерами дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот. НТ обладают широким спектром физиологических и метаболических функций,

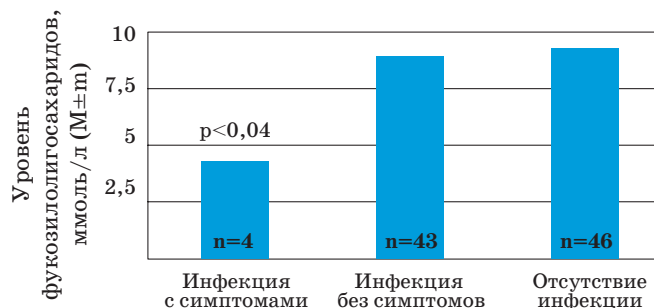


Рис. 3. Соотношение между уровнем фукозилгликанов и симптомами диареи у младенцев, находящихся на грудном вскармливании и инфицированных *E. coli*, продуцирующих стабильный токсин.

среди которых стимуляция функций иммунной системы, повышение биодоступности железа, модификация кишечной микрофлоры, изменения липидного профиля, активация роста и созревания кишечника [23–26].

НТ, поступающие с питанием, оказывают благоприятное влияние на иммунную систему путем стимуляции пролиферации лимфоцитов, увеличения активности клеток-киллеров, активации макрофагов и стимуляции продукции других иммуномодулирующих факторов, что подтверждено результатами клинических исследований [27–29] (табл. 2).

В исследовании Cordle С.Т. et al. [30] также была выявлена тенденция к увеличению числа и процентного содержания Т-клеток у детей, потреблявших соевую смесь, обогащенную НТ, по сравнению с детьми, потреблявшими небогащенную соевую смесь.

Данные, полученные при проведении исследования с участием более чем 300 здоровых младенцев, свидетельствуют о стимулирующем влиянии НТ, поступающих с питанием, на иммунные ответы, связанные с синтезом антител (рис. 4).

НТ помимо стимуляции активности клеток-киллеров, макрофагов, Т-хелперов повышают и активность цитокинов. Эти цитокины включают провоспалительные факторы (TNF, IL1 β и IL6), противовоспалительные факторы (TGF β и IL10), промоторы роста (эритропоэтин, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и колониестимулирующий фактор макрофагов), хемокины (IL8, также известный как CXCL8, и CCL5), промотирующие факторы Т-хелпер 1-типа ответа (IFN γ и

IL12), а также промотирующие факторы Т-хелпер 2-типа ответа (IL6 и IL10) [2].

Помимо этого, в опытах на животных было продемонстрировано благоприятное влияние НТ, поступающих с питанием, на иммунные свойства слизистых оболочек [27]. Также было показано, что в ранний период жизни младенца НТ и нуклеозиды оказывают влияние на десатурацию и элонгацию жирных кислот в процессе их синтеза, в том числе трансформацию линолевой и линоленовой кислот в ДЦПНЖК – предшественников про- и противовоспалительных эйкозаноидов [28, 31].

НТ признаны «условно незаменимыми» пищевыми веществами для новорожденных. Было показано, что обеспечение НТ только за счет их синтеза de novo и их эндогенной реутилизации является недостаточным [32]. Обоснованием для необходимости обогащения детских смесей НТ является значительное различие в содержании НТ в грудном и коровьем молоке [33].

Для изучения содержания НТ в ГМ были разработаны специфические аналитические методы с применением ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии), обладающие возможностью точной индикации количества и соотношения НТ и нуклеозидов, которые могут поступать в организм с молоком и всасываться в кишечнике. Данная совокупность НТ и нуклеозидов была названа TPAN (total potentially available nucleosides) – совокупность потенциально доступных нуклеозидов, содержащихся в молоке [34–36]. В исследовании Leach J.L. et al. [34] среднее значение TPAN в образцах ГМ составило 189 \pm 70 мкмоль нуклеозидов/л (72 мг/л). В более позднем исследовании Tressler et

Таблица 2

Активность клеток-натуральных киллеров и синтез IL2 периферическими мононуклеарами у младенцев, находящихся либо на грудном вскармливании, либо потребляющих обогащенную НТ смесь или небогащенную НТ смесь*

Показатели	Грудное вскармливание (ГрВ) (n=9)	Смесь, обогащенная НТ (НТ+) (n=13)	Смесь без НТ (НТ-) (n=15)	p		
				ГрВ по сравнению с НТ+	ГрВ по сравнению с НТ-	НТ+ по сравнению с НТ-
2 месяца						
Натуральные киллеры, % цитотоксичности*						
50:1	41,74 \pm 4,75	32,24 \pm 3,40	21,65 \pm 2,20	нет	0,01	0,05
25:1	21,05 \pm 3,20	19,48 \pm 2,51	13,48 \pm 1,67	нет	0,05	0,05
12,5:1	7,56 \pm 1,75	9,01 \pm 1,59	6,13 \pm 1,04	нет	нет	нет
IL2, Ед/мл	0,37 \pm 0,12	0,90 \pm 0,28	0,27 \pm 0,11	нет	нет	0,05
4 месяца						
Натуральные киллеры, % цитотоксичности*						
50:1	25,20 \pm 2,78	23,73 \pm 4,02	14,07 \pm 1,26	нет	0,05	нет
25:1	15,47 \pm 0,77	14,94 \pm 3,47	7,90 \pm 0,86	нет	0,01	нет
12,5:1	5,97 \pm 0,10	6,66 \pm 1,94	3,43 \pm 1,03	нет	нет	нет
IL2, Ед/мл	1,84 \pm 0,35	1,53 \pm 0,21	0,75 \pm 0,21	нет	нет	нет

*По данным [28]; значения представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего; *соотношение эффектор-мишень.

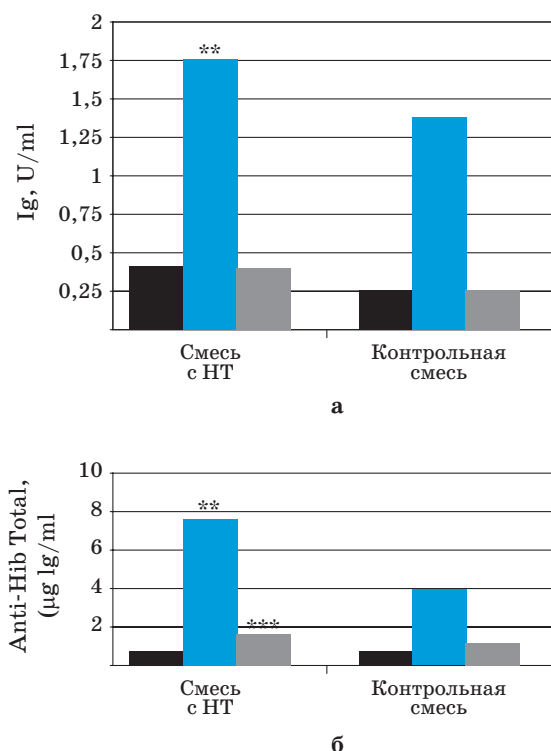


Рис. 4. Влияние НТ на иммунный ответ, связанный с синтезом антител, в течение 1-го года жизни: иммунный ответ (уровень антител) на вакцину, содержащую дифтерийный токсин (а) и конъюгированную вакцину *Haemophilus influenzae* тип В (б) у здоровых доношенных младенцев, рандомизированных в группы, получавших смеси с добавлением/или без добавления НТ*. 1-й столбик – 6 мес, 2-й столбик – 7 мес, 3-й столбик – 12 мес; * по данным [27]; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

ал. [37] было определено процентное соотношение отдельных НТ в ГМ: цитидин, уридин, гуанозин и аденозин монофосфаты – 44,5%, 23,1%, 16,5% и 16,1% от ТРАН соответственно.

Преыдушие традиционные методы исследования содержания НТ в ГМ были неспецифичны или позволяли определять только часть фракции РНК. Было установлено, что данные этих методов приводили к более чем 50% недооценке общего количества НТ, поступающих с ГМ. Однако, эти данные, несмотря на их неточность, были использованы для расчета количества НТ, вносимых в некоторые коммерческие смеси [34].

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты. Липиды ГМ обеспечивают 50% энергии, необходимой для младенцев. Кроме того, с ними поступают жирорастворимые витамины и эссенциальные жирные кислоты. Жирные кислоты семейств омега-3 и омега-6 играют значительную роль в модуляции функции иммунной системы. Содержание эссенциальной линолевой кислоты (семейства омега-6 кислот) составляет 0,4–0,5 г/100 мл, или 18% от суммы всех жирных кислот. Эта кислота необходима для становления

иммунной системы, она является предшественником арахидоновой кислоты, обеспечивает ее включение в состав цитомембран и синтез арахидоновой кислоты серии простагландинов и других эйкозаноидов. Также в ЖМ присутствуют небольшие количества ДЦПНЖК семейства омега-3: α -линоленовая кислота и ее производные – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, необходимые для образования головного мозга и сетчатки, а также для образования простагландинов, лейкотриенов и других эйкозаноидов [38].

Новорожденные способны синтезировать небольшие количества арахидоновой и докозагексаеновой кислот из жирных кислот-предшественников [39]. Однако уровень синтеза может быть недостаточен для обеспечения оптимального содержания этих кислот в организме, даже при наличии достаточного уровня предшественников ДЦПНЖК в питании.

По сравнению с ГМ, коровье молоко содержит относительно большее количество короткоцепочечных жирных кислот и меньшее – длинноцепочечных и полиненасыщенных жирных кислот [40]. Таким образом, смеси, изготовленные на основе коровьего молока, не могут обеспечить необходимое сбалансированное поступление и качество жирных кислот. Этот факт является обоснованием для обогащения таких продуктов ДЦПНЖК [41].

Докозагексаеновая и арахидоновая кислоты представлены в ГМ в относительно небольшом количестве. Однако существуют убедительные доказательства того, что эти вещества принимают важное участие в развитии иммунной системы [41, 42]. Предполагается также, что и конъюгаты линолевой кислоты, которые были обнаружены в различных количествах в ГМ, принимают участие в развитии иммунной системы [43].

Было показано, что у младенцев, потребляющих смеси, содержащие ДЦПНЖК, популяция лимфоцитов и продукция цитокинов в большей степени приближалась к значениям этих показателей у младенцев, находящихся на естественном вскармливании, чем у детей, потреблявших небогатенные ДЦПНЖК смеси [42].

Результаты более позднего исследования также продемонстрировали преимущества обогащения смесей ДЦПНЖК: распределение иммунных клеток у младенцев, потреблявших обогащенную ДЦПНЖК смесь (более высокий процент $CD3^+CD44^+$ и $CD4^+CD28^+$ клеток), профиль цитокинов не отличался от показателей, определенных у младенцев, получавших ГМ, по сравнению с показателями у младенцев, получавших небогатенную смесь. Кроме того, концентрация докозагексаеновой кислоты в плазме крови у младенцев, потреблявших смесь с ДЦПНЖК, была выше по сравнению с младенцами, потреблявшими небогатенную смесь (табл. 3) [44].

Таблица 3

Концентрация жирных кислот в фосфолипидах плазмы крови*

Жирные кислоты, мкг/мл	Грудное молоко (n=16)		Обычная смесь (n=14)		Смесь + ДЦПНЖК (n=15)	
	М	Sd	М	Sd	М	Sd
Линолевая	125 ^a	43	169 ^b	38	160 ^b	44
Линоленовая	1,5	0,5	1,6	0,8	1,5	0,5
Арахидоновая	58	24	40	15	56	27
Эйкозапентаеновая	1,4	0,6	3,8	7,0	1,6	0,8
Докозагексаеновая	15 ^{a,b}	8	11 ^b	6	21 ^a	12

*По данным [44]; М – среднее значение, Sd – стандартное отклонение. Значения, обозначенные разными буквами, имеют статистическую значимость различий ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о том, что раннее начало поступления ДЦПНЖК оказывает благоприятное влияние как на наличие специфических типов иммунных клеток, так и их функциональную способность [12].

Для детей первого года жизни получение пищевых веществ, обычно содержащихся в ГМ и обладающих иммуномодулирующей функцией, является особенно важным. Использование в последние годы

нового поколения адаптированных молочных смесей, максимально приближенных к составу ЖМ, позволило существенно уменьшить неблагоприятные эффекты искусственного вскармливания, в частности, касающиеся физического развития и заболеваемости младенцев [1]. Благодаря внесению в смеси иммуномодулирующих нутриентов, появилась реальная возможность благоприятного влияния на формирование и укрепление иммунного статуса детей первых лет жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковь И.Я., Гмошинская М.В. Состав и свойства женского молока. В кн.: Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Ковья. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 261–277.
2. Labbok MH, Clark D, Goldman AS. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nature reviews*. 2004; 4: 565–572.
3. M'Rabet L, Vos AP, Boehm G, Garssen J. Influence of Diet on Infection and Allergy in Infants Breast-Feeding and Its Role in Early Development of the Immune System in Infants: Consequences for Health Later in Life 1, 2. *J. Nutr*. 2008; 138: 1782S–1790S.
4. Newburg DS. Innate immunity and human milk. *J. Nutr*. 2005; 135: 1308–1312.
5. Абольян Л.В. Современные подходы к обоснованию национальной статистики по оценке уровня грудного вскармливания. *Вопр. дет. диетологии*. 2006; 7 (1): 57–63.
6. Федеральная служба государственной статистики. Показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения (сайт www.gks.ru).
7. Ковь И.Я., Сорвачева Т.Н. Классификация и характеристика основных видов заменителей женского молока. В кн.: Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Ковья. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 331–344.
8. Sherman PM, Cabana M, Gibson GR et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting. New York City. *J. Pediatr*. 2009; 155 (5): S61–70.
9. Engfer MB, Stahl B, Finke B et al. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract 1, 2, 3. *Am. J. of Clinical Nutrition*. 2009; 71 (6): 1589–1596.
10. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 465–473.
11. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Xi Jiang, Newburg DS. Human-Milk Glycans That Inhibit Pathogen Binding Protect Breast-feeding Infants against Infectious Diarrhea. *J. Nutr*. 2005; 135: 1304–1307.
12. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM et al. Innate protection conferred by fucosylated oligosaccharides of human milk against diarrhea in breastfed infants. *Glycobiology*. 2004; 14: 253–263.
13. Киселева Е.С., Жухарева Н.С. Олигосахариды-пребиотики в детском питании. *Рус. мед. журн*. 2003; 3 (11): 78–83.
14. Ogawa K, Ben RA, Pons S et al. Volatile fatty acids, lactic acid, and pH in the stools of breast-fed and bottle-fed infants. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992; 15: 248–252.
15. Boehm G, Lidestri M, Casetta P et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*. 2002; 86: F178–F181.
16. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J. Nutr*. 2005; 135: 1–4.
17. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu. Rev. Nutr*. 2005; 25: 37–58.
18. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breastfed infants. *J. Pediatr*. 2004; 145: 297–303.
19. Champ M, Hoebler C. Functional food for pregnant, lactating women and in perinatal nutrition: a role for dietary fibres? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2009; 12 (6): 565–574.
20. Киселева Е.С., Сорвачева Т.Н. Основы искусственного вскармливания. *Рус. мед. журн*. 2003; 20: 1119–1122.
21. Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection methods. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 61–67.
22. Пампура А.Н., Хавкина А.И., Киселева Е.С. Перспективы профилактики пищевой аллергии. *Рус. мед. журн*. 2003; 12 (16): 976–983.
23. Carver JD, Walker A. The role of nucleotides in human nutrition. *Nutr Biochem*. 1995; 6: 58–72.
24. Gil A, Uauy A. Nucleotides and related compounds in human and bovine milks. In: *Handbook of Milk Composition*. Ed. Jensen RG. Academic Press, San Diego, CA, 1995: 436–464.
25. Quan R, Barness L.A., Uauy R. Do infants need nucleotide supplemented formula for optimal nutrition? *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 11: 429–437.

26. *Uauy R*. Dietary nucleotides and requirements in early life. In: Textbook of Gastroenterology in Infancy. Ed. Leibelthal E. Raven Press, New York, 1989: 265–280.
27. *Aggett P, Leach JL, Rueda R, NacLean J*. Innovation in infant formula development: a reassessment in ribonucleotides. *Nutrition*. 2003; 19 (4): 375–384.
28. *Carver JD, Pimentel B, Cox WI, Barness LA*. Dietary nucleotide effect upon immune function in infants. *Pediatrics*. 1991; 88: 359–363.
29. *Vyh Yu*. Scientific rationale and benefits of nucleotide supplementation of infant formula. *J. Paediatr. Child Health*. 2002; 38: 543–549.
30. *Cordle CT, Winship TR, Schaller JP et al*. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: part 2: immune cell populations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 34: 145–153.
31. *Schlimme E, Martin D, Meisel H*. Nucleosides and nucleotides: natural bioactive substances in milk and colostrum. *Br. J. Nutr.* 2000; 84 (1): 59–68.
32. *Carver JD*. Advances in nutritional modifications of infant formulas. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 1550S–1554S.
33. *Gill BD, Indyk HE*. Determination of nucleotides and nucleosides in milks and pediatric formulas: a review. *J AOAC Int.* 2007; 90 (5): 1354–1364.
34. *Leach JL, Baxter JH, Molitor BE et al*. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61: 1224–1230.
35. *Schaller JP, Buck RH, Rueda R*. Ribonucleotides: Conditionally essential nutrients shown to enhance immune function and reduce diarrheal disease in infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007; 12 (4): 326–328.
36. *Thorell L, Sjoberg L-B, Hernell O*. Nucleotides in Human Milk: Sources and Metabolism by the Newborn Infant. *Pediatric Research*. 1996; 40 (6): 845–852.
37. *Tressler RL, Ramstack MB, White NR et al*. Determination of total potentially available nucleosides in human milk from Asian women. *J. of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1998; 26 (5): 598.
38. *Конь И.Я., Гмошинская М.В., Шилина Н.М.* Особенности состава женского молока. В кн.: Питание здорового и больного ребенка. Пособие для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня, Б.С. Каганова. М.: Издательский дом «Династия», 2007: 324.
39. *Heird WC*. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2001; 48: 173–188.
40. *Prentice A*. Regional variations in the composition of human milk. In: Handbook of Milk Composition. Ed. Jensens RG. New York: Academic Press, 1995: 115–221.
41. *Ganapathy S*. Long chain polyunsaturated fatty acids and immunity in children. *Indian Pediatrics*. 2009; 46: 785–790.
42. *Field CJ, Clandinin MT, Van Aerde JE*. Polyunsaturated fatty acids and T-cell function: implication for the neonate. *Lipids*. 2001; 36: 1025–1032.
43. *Jensen RG, Lammi-Keefe C*. The anticardiogenic conjugated fatty acids c9, t11-c18:2, or rumenic acid, in human milk: amounts and effects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 501: 153–156.
44. *Field CJ, Van Aerde JE, Robinson LE, Clandinin MT*. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br. J. Nutr.* 2008; 99 (1): 91–99.