

# ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Нетребенко О.К., 2005

О.К. Нетребенко

## ПИТАНИЕ ГРУДНОГО РЕБЕНКА И КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА

Нестле Фуд, Москва

Организм человека находится в тесном взаимодействии с микробной флорой, колонизирующей желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Состояние здоровья человека и резистентность к целому ряду заболеваний зависит во многом от характера кишечной микрофлоры (КМ) и ее активности. На протяжении многих лет микробиологи изучали роль КМ в процессах пищеварения и защиты организма — КМ участвует в процессах всасывания отдельных нутриентов, секреции электролитов и воды, депонировании и выделении остатков пищи. КМ играет важную роль в тканевом гомеостазе, так как при ферментации непереваренных сложных углеводов образуются компоненты с полезными или вредными для организма человека свойствами.

К настоящему времени сложилось представление о том, что КМ является своеобразным органом, состоящим из разнообразных бактериальных клеток, который выполняет целый ряд функций в организме. Характер КМ может влиять на защитные и пищеварительные функции кишечника посредством модуляции экспрессии генов [1]. Различные бактерии индуцируют активацию различных генов и таким образом осуществляют свое влияние на процессы метаболизма в организме [2]. В настоящее время убедительно доказана защитная роль нормальной КМ, ее влияние на иммунный статус, формирование пищевой толерантности у детей [3—5]. Суммируя данные проведенных исследований, можно отметить, что основные функции КМ включают 3 центральных направления [6—8]:

1) метаболическая функция — ферментация непереваренных остатков пищи и эндогенной слизи; сохранение энергии в форме короткоцепочечных жирных кислот, продукция витамина К, абсорбция йонов;

2) трофическая функция — контроль пролиферации и дифференциации клеток; развитие и гомеостаз иммунной системы;

3) защитные функции — барьерный эффект в кишечнике, защита от патогенных бактерий.

Известно, что изменение состава КМ может происходить при патологических состояниях, таких, как

кишечные инфекции, антибиотикотерапия, антацидная или иммуносупрессивная терапия. Кроме того, состав КМ зависит от характера питания, возраста и некоторых других факторов.

Разные отделы кишечника населяют различные бактерии, и механизм контроля организма за составом КМ пока остается неизвестным. Основным местом перманентной колонизации бактерий ЖКТ человека является толстая кишка. Это связано с анатомическими и физиологическими особенностями кишечника человека. Верхние отделы ЖКТ характеризуются кислой средой желудка, низким рН, коротким временем ретенции и быстрой эвакуацией пищеварительного субстрата, составляющим для тонкой кишки 1—2 ч. В верхних отделах тонкой кишки количество жизнеспособных бактерий обычно не превосходит  $10^4$  и представлено в основном грамположительными факультативными анаэробами и такими видами, как стрептококк, стафилококк и лактобактерии. Продвижение пищеварительного субстрата через толстую кишку занимает 60—70 ч. Таким образом, наличие достаточного количества нутриентов и замедленная их эвакуация являются основными факторами, определяющими максимальную колонизацию толстой кишки. Проксимальные отделы толстой кишки (слепая, восходящая) отличаются в микробиологическом аспекте от дистальных отделов (нисходящая, сигмовидная кишка). Проксимальные отделы являются местом наибольшей микробной активности благодаря большому количеству субстрата для роста, поступающего из тонкой кишки. В дистальных отделах количество субстрата значительно снижается, увеличивается скорость транзита, и рост бактерий замедляется. Большая часть бактерий дистальных отделов обладает высокой адгезивной способностью [9].

### *Колонизация кишечника у детей, находящихся на разных видах вскармливания*

Колонизация кишечника начинается сразу после рождения и зависит от ряда факторов — наличия и вида бактерий окружающей среды, микрофлоры

матери, способа родоразрешения, использования отдельных препаратов, а также характера вскармливания ребенка после рождения и в первые месяцы жизни. Важным источником бактерий новорожденного ребенка является кишечная и вагинальная микрофлора матери [10]. Еще в начале 70-х годов было продемонстрировано, что 70% новорожденных в роддоме имеют, по крайней мере, один материнский штамм кишечной палочки [11].

В зависимости от гигиенических условий и способа родоразрешения новорожденный ребенок может получить большую часть микробов не от матери, а из окружающей среды. В любом случае в первый день жизни кишечник младенца населяется энтеробактериями в количестве  $10^9$  КОЕ/г фекалий [12]. По данным Venno с соавт. [13], уже в первый день жизни, помимо энтеробактерий, в кишечнике обнаруживаются стрептококки, энтерококки и стафилококки, в то время как анаэробы — бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды — обычно отсутствуют.

В последующие несколько дней количество бактерий, населяющих кишечник, быстро увеличивается под влиянием нескольких факторов, важнейшим из которых является характер вскармливания ребенка. У здоровых доношенных детей, получающих исключительно грудное вскармливание, к 4-му дню жизни появляются бифидобактерии (БФ) [14]. Однако, по данным других исследований, у большинства детей вне зависимости от вида вскармливания в первые дни жизни микрофлора гетерогенна [15].

В конце первой недели жизни грудное вскармливание создает в кишечнике благоприятную для роста БФ среду, и к 6—7-му дню жизни БФ, по некоторым данным, становятся доминантной флорой кишечника. Некоторые исследователи считают, что в первую неделю жизни у детей нет преобладания БФ [16]. Тем не менее к концу первого месяца жизни у большинства детей, получающих грудное вскармливание, КМ представлена в основном БФ и создается впечатление, что рост других бактерий подавляется [17—19].

У детей, получающих детские молочные смеси, КМ отличается большим разнообразием, во многих случаях также преобладают БФ, однако количество БФ у детей на грудном вскармливании практически в 10 раз выше по сравнению с детьми, получающими молочные смеси [20]. БФ составляют 80—95% микрофлоры ребенка, получающего материнское молоко (до введения прикорма), и 20—25% — микрофлоры взрослого человека.

#### **Факторы, влияющие на рост бифидобактерий**

БФ впервые описал Tissier в 1899 г., когда при микроскопии фекалий грудного младенца обнаружил грамположительные зубчатые палочки. Долгое время БФ относили к классу лактобацилл, однако последующее изучение их микробиологических особенностей к середине 60-х годов XX века позволило выделить БФ в отдельный класс. На протяжении

последующих 40 лет проведены сотни исследований, посвященных роли БФ, факторов, способствующих их росту, влиянию БФ на развитие иммунитета и защиту от патогенных микроорганизмов у младенцев.

БФ являются строго анаэробными микроорганизмами, хотя отдельные штаммы отличаются чувствительностью к кислороду. БФ и лактобациллы относят к микроорганизмам, безусловно, благоприятным для здоровья человека [21]. Свойства БФ, обычно доминирующих в кишечнике детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, активно изучались многими исследователями. Суммируя результаты этих исследований, можно привести следующие благоприятные для ребенка свойства БФ.

Конечными продуктами метаболизма БФ являются сильные кислоты — молочная и уксусная, которые снижают pH кишечного содержимого и обладают в связи с этим антибактериальными свойствами [22]. БФ способны экскретировать в качестве конечных продуктов метаболизма вещества, обладающие способностью ингибировать напрямую целый ряд грамположительных и грамотрицательных патогенных бактерий [23, 24]. По данным Lievin и соавт. [25], некоторые штаммы БФ продуцируют специфический антимикробный фактор, защищающий кишечник от инвазии летальной *S. typhimurium* С5.

Продуцируемые кислоты взаимодействуют с токсичными аминами и превращают их в безвредный газ. Кроме того, БФ не участвуют, в отличие от других бактерий, в продукции токсичных субстанций.

БФ продуцируют витамины в основном группы В и некоторые ферменты, такие как казеин-фосфатаза и лизоцим [21, 22].

Некоторые компоненты клеток БФ действуют в качестве иммуномодуляторов, так как они усиливают иммунный ответ на злокачественные клетки и патогены [26].

БФ, используемые в качестве пробиотиков, способны восстанавливать нормальный баланс кишечной микрофлоры после проведения антибиотикотерапии [27].

Исследования последних лет демонстрируют новые возможности БФ. По данным Mengheri и соавт. [28], БФ защищают кишечник в случае дефицита цинка в организме, способствуют пролиферации энтероцитов и увеличению активности дисахаридаз. Ранняя колонизация кишечника может повлиять на развитие аллергических заболеваний и формирование пищевой толерантности. Исследования Bjorksten и соавт. [29] и Kalliomaki и соавт. [30] выявили различия в количестве и характере БФ у младенцев с признаками атопии и здоровых.

По этим причинам, по-видимому, было бы благоприятным увеличить число и активность БФ в кишечнике у детей.

Для оптимального роста БФ необходимы редуцирующие субстанции, такие как аскорбиновая кислота, цистеин. БФ способны утилизировать лактозу, глюкозу, галактозу, лактулозу, олигосахариды, гидролизованный крахмал [31]. Цистеин считается эссенциальной аминокислотой, необходимой для роста БФ на селективных средах. В грудном молоке большое количество цистеина содержится в иммуноглобулиновой фракции, которая устойчива к энзиматическому гидролизу в верхних отделах ЖКТ и может служить источником цистина для роста БФ [32].

На протяжении ряда лет были предприняты многочисленные попытки изменить состав детской смеси таким образом, чтобы обеспечить наибольшие возможности для роста БФ. На первых этапах этих исследований в продукты вводили дополнительные количества лактозы, иногда лактулозы. Однако эти сахара не являются специфичными для роста БФ, а стимулируют также рост кишечной палочки, бактероидов, клостридий [31]. Попытки ввести гидролизованный крахмал также не увенчались значительным успехом.

Для выявления факторов, влияющих на рост БФ, обычно исходят из сравнения КМ младенцев, получающих грудное молоко и детские молочные смеси. Первый глубокий анализ различий этих продуктов с выявлением возможных факторов влияния провели Bullen и Willis [33] (рис. 1). Грудное молоко, обладающее низкой буферной емкостью, благодаря низкому уровню фосфора и белка позволяет быстро снизить pH кишечного содержимого и тем самым способствует росту БФ и подавляет рост микрофлоры, неспособной размножаться в кислой среде. Молочная смесь обычно содержит более высокий уровень белка и фосфора и обладает высокой буферной емкостью, что снижает продукцию кислоты и оставляет стабильным pH кишечного содержимого [33].

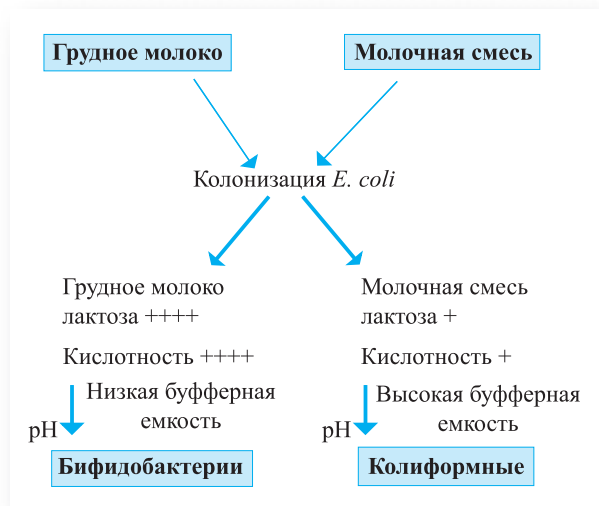


Рис. 1. Влияние характера вскармливания на состав кишечной микрофлоры (Bullen, Willis, 1973).

Увеличится ли рост БФ при снижении уровня фосфора в смесях? Этот вопрос изучался сразу в нескольких лабораториях. F. Mantz [34] из Дортмунда провел анализ уровня фосфора в грудном молоке и пришел к выводу, что грудное молоко характеризуется чрезвычайно низким уровнем фосфора (120—160 мг/л), который в несколько раз ниже уровня фосфора в коровьем молоке (900—980 мг/л) [35]. Сопоставление уровня фосфора с концентрацией белка позволяет считать грудное молоко продуктом с самым низким содержанием фосфора. Ребенок получает с грудным молоком минимально допустимый уровень фосфора в соответствии с потребностями. Можно предположить, что столь низкое потребление фосфора является эволюционным механизмом, необходимым для оптимального развития младенца. Низкий уровень фосфора в кишечном содержимом замедляет ротацию β-лактозы в α-лактозу. В тонкой кишке β-лактоза намного медленнее гидролизуется β-галактозидазой и абсорбируется намного медленнее, чем α-лактоза. Поэтому при низком содержании фосфора в рационе больше лактозы поступает в толстую кишку, что способствует росту БФ, расщепляя лактозу, продуцируют молочную кислоту и таким образом способствуют дальнейшему снижению pH, предотвращая рост энтеробактерий. Относительно высокий уровень фосфора, часто наблюдаемый в детских молочных смесях, может быть неблагоприятным для новорожденного ребенка, так как при этом нарушается метаболизм кальция, увеличивается уровень фосфора в плазме крови с негативным влиянием на процессы минерализации костной ткани, снижается всасывание железа и цинка, увеличивается буферная емкость и нарушается рост БФ.

Клинические исследования здоровых доношенных детей, получавших грудное молоко или смеси с разным содержанием фосфора, показали снижение pH стула у детей на грудном вскармливании и при кормлении смесью с пониженным содержанием фосфора и достоверно более высокий уровень БФ по сравнению с группой детей, получавших стандартные смеси с более высоким содержанием фосфора (рис. 2) [36].

#### Белковый компонент смесей и бифидобактерии

Другим компонентом смесей, влияющим на рост БФ, является количество и качество белка. Как уже упоминалось ранее, высокий уровень белка в детских смесях (на 40—60% превышающий уровень белка в грудном молоке) повышает буферную емкость продукта и не позволяет снизить pH до уровня, благоприятного для роста БФ. Кроме того, повышенный уровень белка благоприятен для пролиферации не БФ, а бактерий с протеолитическими свойствами.

На протяжении последних 10 лет проведено несколько работ, изучающих влияние различных фракций белка на рост БФ. Ряд исследователей считают,

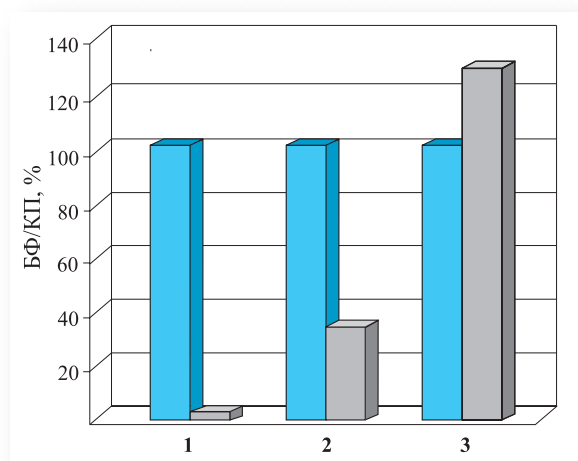


Рис. 2. Влияние уровня фосфора в молочных смесях на состав кишечной микрофлоры.

1 — грудное молоко, 2 — НАН (смесь с низким содержанием фосфора), 3 — смесь с высоким содержанием фосфора, 1-й столбик — бифидобактерии (БФ), 2-й столбик — кишечная палочка (КП).

что более благоприятным является казеиновая фракция и, следовательно, казеин-преобладающие смеси [19], другие утверждали, что сывороточные белки обладают бифидогенными свойствами, а казеины препятствуют росту БФ [31, 37]. Возможно, полученные различия связаны с методиками анализа микрофлоры.

В последние годы появились данные о том, что существующая ранее стандартная техника исследования состава КМ, включающая посев на среды, микроскопию, позволяет выделить только 40% обитающих в кишечнике бактерий. Действительно, огромное число штаммов анаэробных бактерий не культивируются даже в селективной среде [38]. Поэтому большое число микроорганизмов кишечника остается малоизученным. В 1998 г. в Университете Кронингена был изобретен новый метод изучения КМ [39], так называемый FISH метод (флуоресцентная гибридизация *in situ*). Основой нового метода явилось обнаружение специфичного для каждого вида бактерий участка РНК (rRNA), содержащего определенную последовательность нуклеотидов [39]. Этот участок может быть выделен с помощью флуоресцентного красителя и дает точную информацию о наличии или отсутствии тех или иных бактерий КМ.

Одновременное использование нового метода со стандартным в исследовании КМ у грудных детей показало, например, 1000-кратное различие в количестве бактериоидов, что говорит о сложности культивирования этих бактерий и невозможности определения точного распределения бактерий КМ с помощью старых методов исследования [39].

Одно из последних исследований с использованием новой методики FISH позволило продемонстрировать, что у детей 1-го месяца жизни, полу-

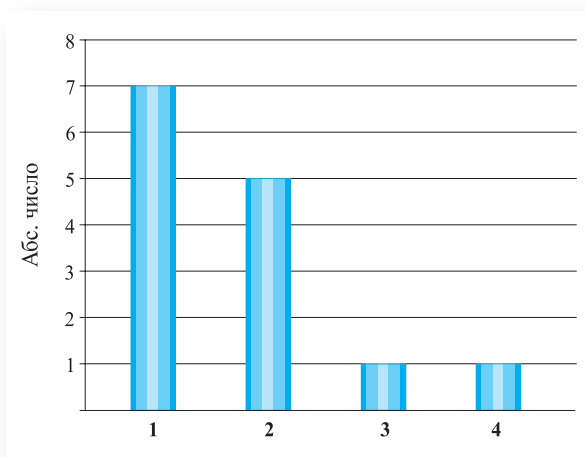


Рис. 3. Число эпизодов диареи у новорожденных обезьян после введения *E. coli O127* [44].

1 — стандартная молочная смесь (СМС), 2 — СМС+казеин-гликомакропептид, 3 — СМС+лактальбумин, 4 — грудное молоко.

чающих стандартную молочную смесь с преобладанием сывороточных белков, в составе КМ преобладали бактериоиды, в отличие от детей, находившихся на грудном вскармливании, в КМ которых доминировали БФ [40]. Новый метод помог также определить, какой белок детских смесей способствует росту БФ у грудных детей.

Основным белком грудного молока является  $\alpha$ -лактальбумин (ЛА), составляющий 25—35% общего белка грудного молока [41]. В коровьем молоке, на основе которого изготавливаются детские молочные смеси, уровень ЛА составляет только 2—5% общего содержания белка. ЛА обладает рядом физиологических свойств, очень важных в раннем грудном возрасте. Прежде всего, в ЛА содержится необычно высокий уровень особенно важных для грудного ребенка аминокислот (триптофан — 4—5%, лизин —

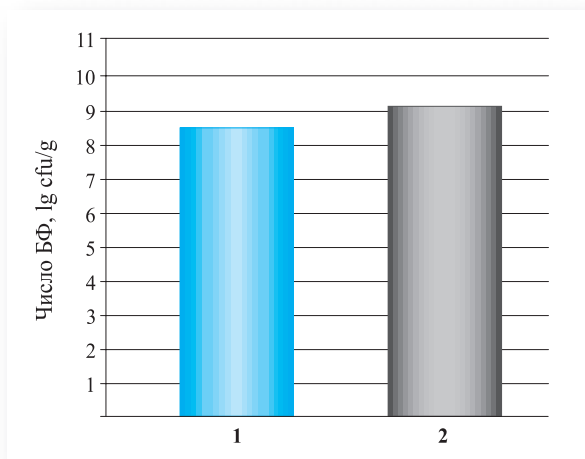


Рис. 4. Число бифидобактерий у детей, получающих смесь с лактальбумином (Fish метод) [45]. 1 — грудное молоко, 2 — НАН.

11%, цистеин — 6%), причем гомологическое совпадение аминокислотного состава грудного и коровьего ЛА составляет 74%. ЛА обладает способностью связывать кальций и цинк и ускоряет их всасывание. При переваривании ЛА образуются пептиды с антибактериальными и иммуностимулирующими свойствами, которые влияют на процессы апоптоза и ускоряют пролиферацию клеток слизистой оболочки кишечника [42, 43].

В ряде последних исследований было показано, что ЛА способствует росту БФ в кишечнике у детей. Одно из первых экспериментальных исследований влияния ЛА на уровень БФ было проведено в 2003 г. W. Bruck и соавт. [45]. В этой работе на модели младенцев обезьян проверялась гипотеза о том, что обогащение смеси ЛА улучшает состав КМ и может предотвратить развитие инфекции, вызываемой энтеропатогенной кишечной палочкой (*E. coli* O<sub>127</sub>). В данной работе использовался метод FISH со специфической RNA (рис. 3). 4 группы новорожденных обезьян с рождения до 5 мес жизни получали стандартную молочную смесь или смеси, обогащенные казеин-гликомакропептидом или ЛА. Контрольная группа получала материнское молоко. Далее всем обезьянам вводили патогенную кишеч-

ную палочку и проводили анализ КМ и клиническое наблюдение. У животных, получавших грудное молоко или смесь, обогащенную ЛА, не было признаков диареи, и в КМ доминировали БФ. В группах животных, получавших стандартную смесь или обогащенную казеин-гликомакропептидом, развилась острая диарея. По мнению авторов, обогащение современных смесей ЛА может улучшить защитные свойства КМ и предотвратить развитие острых инфекций, вызванных кишечной палочкой [44].

Впервые смесь, разработанная на основе новейших научных данных, обогащенная  $\alpha$ -лактальбумином и содержащая приближенный к грудному молоку уровень белка и фосфора, была разработана в научно-исследовательском центре компании Нестле [45]. Клинические исследования смеси НАН (Нестле), проведенные с использованием самого современного метода FISH, показали, что уровень БФ в кишечнике у младенцев, получающих новую смесь или грудное молоко, практически не отличается (рис. 4).

Новая смесь является первым продуктом, обладающим и защитными, и питательными свойствами, полученными благодаря внедрению новых разработок ученых и технологов научно-исследовательского центра Нестле.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 7.

## РЕФЕРАТЫ

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ ОТЧАСТИ ОБУСЛОВЛЕНА ГЕНЕТИЧЕСКИ

Функциональные расстройства пищеварения (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника) встречаются у 10—15% гастроэнтерологических пациентов. При этом данная группа больных также страдает от депрессий и различного рода фобических

состояний. Специалисты установили, что во многих случаях причиной патологии является GNB-3 ген, а проявления заболевания связаны с действием условий окружающей среды или других генетических факторов.

*Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P. 971—979.

1. Hopper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al. // *Science*. — 2001. — P. 881—884.
2. Schiffrin E.J., Blum S. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 56. — Suppl. 3. — P. 560—564.
3. Murch S. // *Allergic disease and environment*. / Eds. E. Isolauri, W.A. Walker. — NNW Series, 2003. — Vol. 53. — P. 133 — 152.
4. Hanson L.A., Dahlman-Hoglund A., Karlsson M. et al. // *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora*. / Eds. L. Hanson, R. Yolken. — NNW Series, 1999. — Vol. 42. — P. 217 — 227.
5. Cunningham - Rundles S. // *Curr. Opin. Gastroent.* — 2001. — Vol. 17. — P. 171 — 176.
6. Macfarlan G.T., Gibson G.R., Cummings J.H. et al. // *Appl. Bacteriol.* — 1992. — Vol. 72. — P. 57 — 64.
7. Conly J.M., Stein K., Worobets L. et al. // *Am. J. Gastroent.* — 1994. — Vol. 89. — P. 915 — 923.
8. Cunningham - Rundles S., Macfarlane G.T. // *Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 16. — P. 3 —11.
9. Macfarlan G.T., Macfarlan S. // *Allergic disease and environment*. / Eds. E. Isolauri, W.A. Walker. — NNW Series, 2003. — Vol. 53. — P. 179 —198.
10. Adlerberth I. // *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora*. / Eds. L. Hanson, R. Yolken. — NNW Series, 1999. — Vol. 42. — P. 69 — 78.
11. Bettleheim K.A., Lenox-King S.M. // *Infection*. — 1976. — Vol. 4. — P. 174 — 179.
12. Goldman A.S. // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 4265 — 4315.
13. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. // *Microbiol. Immunol.* — 1984. — Vol. 28. — P. 975 — 986.
14. Orrhage K., Nord C.E. // *Acta Ped.* — 1999. — Vol. 430. — P. 47— 57.
15. Chierici R., Sawatzki G., Thurl S. et al. // *Acta Ped.* — 1997. Vol. 86. — P. 557 — 563.
16. Roberts A. // *Hum. Nutr. Appl. Nutr.* — 1986. — Suppl. — A. 1 — 40.
17. Stark P.L., Lee A. // *J. Med. Microbiol.* — 1982. — Vol. 15. — P. 189 — 203.
18. Yoshioka H., Iseki K., Fujita K. // *Pediatrics*. — 1983. — Vol. 72. — P. 317 — 321.
19. Klessen B., Bunke H., Tovar K. et al. // *Acta Ped.* 1995. Vol. 84. — P. 1346 — 1356.
20. Nanthakumar N., Walker A. // *Allergic disease and environment*. / Eds. E. Isolauri, W.A. Walker. — NNW Series, 2003. — Vol. 53. — P. 153 — 178.
21. Gibson G., Roberfroid M. // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 1401 — 1412.
22. Kawase K. // *Jap. J. Dairy Food Sc.* — 1982. — Vol. 31. — A241 - A243.
23. Gibson G., Wang X. // *J. Appl. Bacter.* — 1994. — Vol. 77. — P. 412— 498.
24. Bernet M.F., Brassart D., Neeser J.R. et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1993. — Vol. 12. — P. 4121— 4128.
25. Lievin V., Peiffer I., Hudault S. et al. // *Gut*. — 2000. —Vol. 47. — P. 646 — 652.

26. Sekine K., Toida T., Saito M. et al. // *Cancer Res.* — 1985. — Vol. 45. — P. 1300 — 1307.
27. Saavedra J.M., Tschernia A. // *Br. J. Nutr.* — 2002. — Vol. 87, № 5. — Suppl. 2. — P. 5241 — 5246.
28. Mengheri E., Nobili F., Vignolini F. et al. // *J. Nutr.* — 1999. — Vol. 129. — P. 2251 — 2257.
29. Bjorksten B., Sepp E., Julge K. et al. // *J. All. Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 516 — 520.
30. Kalliomaki M., Kirjjanainen Eerola E. et al. // *J. All. Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 129—134.
31. Heine W., Mohr C., Wutzke K. // *Progress in Food and Nutrition Science.* — 1992. — Vol. 16. — P. 181 —197.
32. Prentice A. // *Acta Ped. Scand.* — 1987. — Vol. 76. — P. 592 — 598.
33. Bullen C.L., Willis A.T. // *Br. Med. J.* — 1971. — Vol. 111. — P. 338 —343.
34. Mantz F. // *Monts. Kinder.* — 1992. — Vol. 140. — Suppl. — P. 535 — 539.
35. Fomon S., Nelson S. // *Nutrition of normal infants.* / Ed. S. Fomon. — Mosby, 1993. — P. 192 — 218.
36. Zinin T. // *Clinical trial of Nan low phosphate: pH level and bacterial count. Clinical trial reports* — Nestec, 1991. — P. 17—19.
37. Petshow B., Talbott R. // *J. Clin. Microbiol.* — 1990. — Vol. 2. — P. 287— 292.
38. Tannock G.W. // *Gut flora, nutrition, immunity and health.* / Eds. R. Fuller, G. Perdigon. — Blackwell Publishing, 2003. — P. 1 —15.
39. Franks A.H., Harmsen H.J., Raangs G.C. et al. // *Appl. and Environ. Microbiol.* — 1998. — Vol. 64. — P. 3336 — 3345.
40. Harmsen H.J., Wildeboer-Veloo A.C., Raangs G.C. et al. // *J. Ped. Gast. Nutr.* — 2000. — Vol. 30. — P. 61— 67.
41. Montagne P., Cuilliere M.L., Mole C. et al. // *J. Ped. Gastroent. Nutr.* — 1999. — Vol. 29. — P. 75 — 80.
42. Lien E.L. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 77. — Suppl. — P. 1555 — 1585.
43. Lonnerdal B., Lien L.L. // *Nutritional and physiologic significance of  $\alpha$ -lactalbumin in Infants.* — ILSI, 2003. — P. 295 — 305.
44. Bruck W.M., Kelleher S.L., Gibson G.R. et al. // *J. Ped. Gastroent. Nutr.* — 2003. — Vol. 37. — P. 273 — 280.
45. Hager J.C., Grathwohl D., van Hof M.A. Growth and metabolism of infants fed a whey-based formula with reduced protein content with probiotic, prebiotic and cymbiotic (Prof. Fazzolari, Palermo study). — 99.01.INF.2002. — P. 1—65. — Nestle Research Center.