

Реферат

Введение: основным белковым компонентом коровьего молока является β -казеин. Наиболее частыми видами казеина у молочных стад являются А1 и А2. Недавние исследования показали, что молоко, содержащее β -казеин А1, способствует воспалению кишечника и усугубляет желудочно-кишечные симптомы. Тем не менее острые желудочно-кишечные эффекты β -казеина А1 не исследовались. В этом исследовании сравнивали желудочно-кишечные эффекты молока, содержащего оба типа β -казеина (А1 и А2), с молоком, содержащим только β -казеин А2, у взрослых китайцев с самостоятельно сообщенной непереносимостью лактозы.

Методы: в настоящем рандомизированном перекрестном двойном слепом исследовании с 3-дневным периодом вымывания молочных продуктов в исходной временной точке, участники были рандомизированы в группы потребления 300 мл молока, содержащего β -казеин А1 и А2 (соотношение 58:42; обычное молоко) или только β -казеин А2; участники исследования потребляли второй тип молочного продукта после 7-дневного периода вымывания. Галактозу в моче измеряли исходно после проведения лактозной нагрузки в дозе 15 г. Участники заполняли 9-точечные визуальные аналоговые шкалы для оценки желудочно-кишечных симптомов (урчание, метеоризм, вздутие живота, боли в животе, частота стула и консистенция стула) в начале исследования и через 1, 3 и 12 ч после потребления молока.

Результаты: в общей сложности в исследование были включены 600 участников. Все шесть балльных оценок симптомов через 1 и 3 часа были достоверно ниже после потребления молока, содержащего β -казеин А2, по сравнению с обычным молоком (все $P < 0,0001$). Через 12 ч сохранялись статистически значимые различия по показателям вздутия живота, боли в животе, частоты стула и консистенции стула (все $P < 0,0001$). Балльные оценки симптомов были неизменно ниже при потреблении β -казеина А2 как у лиц с нормальной абсорбцией лактозы (уровень галактозы в моче $\geq 0,27$ ммоль/л), так и у лиц с мальабсорбцией лактозы (уровень галактозы в моче $< 0,27$ ммоль/л).

Выводы: молоко, содержащее β -казеин А2, уменьшало острые желудочно-кишечные симптомы непереносимости молока, в то время как обычное молоко, содержащее β -казеин типа А1, снижало активность лактазы и усиливало желудочно-кишечные симптомы по сравнению с молоком, содержащим β -казеин А2. Таким образом, у некоторых людей связанные с молоком желудочно-кишечные симптомы могут возникать в результате приема β -казеина А1, а не лактозы.

Регистрационные данные исследования: NCT02878876, зарегистрировано 16 августа 2016 г. Исследование зарегистрировано ретроспективно.

Ключевые слова: бета-казеин, лактаза, лактоза, непереносимость

* Адрес для корреспонденции: uxyang@263.net

- 4 Департамент пищевых продуктов и питания, Национальный институт питания и здравоохранения, Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний, Пекин, Китай
- 5 Китайское общество питания, ул. Гуан Ан Мен Ней №6, площадь Фэнхуа, здание А, блок 5, комната 1601/1602, район Ксуанву, Пекин 100053, Китайская Народная Республика. Полная информация об авторах приведена в конце статьи

Краткая информация

β -казеин является основным белковым компонентом коровьего молока, в литературе описаны его многочисленные варианты, включая типы A1 и A2. Типы A1 и A2 различаются аминокислотой в положении 67, которая представлена гистидином в β -казеине A1 и пролином в типе A2. Присутствие гистидина в типе A1 повышает способность белка к отщеплению предыдущих семи аминокислот с образованием β -казоморфина-7 (BCM-7) - экзорфина с умеренной агонистической активностью по отношению к μ -рецепторам [1–3]. Знание о том, что β -казеин A1 может образовывать функционально активный экзорфин, позволило исследовать, влияют ли β -казеин типа A1 и BCM-7 на функцию желудочно-кишечного тракта и вызывают/усугубляют ли желудочно-кишечное воспаление в моделях клеток/животных [4–9] и у людей с непереносимостью молока или лактозы [10, 11].

Тем не менее пока очень немногие исследования сравнивали влияние β -казеина A1 и A2 на желудочно-кишечный тракт у людей. В одном из недавних исследований Jianqin et al. 45 взрослых китайцев с самостоятельно сообщенной непереносимостью молока были рандомизированы для получения молока, содержащего либо β -казеин A2, либо молока, содержащего β -казеин A1 и A2 (соотношение 40:60, обычное молоко), в двойном слепом, перекрестном 2×2 исследовании с 2-недельным периодом вымывания до начала исследования и между фазами [11, 12]. В этом исследовании потребление обычного молока было ассоциировано с усилением симптомов дискомфорта в пищеварительном тракте после потребления молока и более длительным временем транзита по желудочно-кишечному тракту по сравнению с молоком, содержащим только β -казеин A2. Потребление обычного молока также было связано с более выраженным воспалением тонкой кишки и повышенными уровнями воспалительных биомаркеров сыворотки, а также с повышением концентрации BCM-7 в сыворотке. Кроме того, когда участники были разделены в зависимости от активности лактазы на основе анализа галактозы в моче, пациенты с дефицитом лактазы сообщали о более выраженных желудочно-кишечных нарушениях после потребления обычного молока по сравнению с участниками с нормальной активностью лактазы и ни одна подгруппа не сообщала об усугублении симптомов при потреблении молока, содержащего β -казеин A2. Дефицит лактазы подтверждался на основании ухудшенной способности метаболизировать лактозу.

Результаты этого исследования поддержали гипотезу о том, что острые симптомы непереносимости молока (в том числе самостоятельно сообщаемой непереносимости лактозы) у некоторых людей могут быть связаны с наличием β -казеина A1 в коровьем молоке и что устранение β -казеина A1 поможет избежать этих симптомов. Таким образом, настоящее исследование было разработано для дальнейшей оценки результатов исследования Jianqin et al. [11, 12], со включением гораздо большей выборки участников с самостоятельно сообщенной непереносимостью молока. Наша основная цель состояла в том, чтобы сравнить острые эффекты молока, содержащего только β -казеин A2, или оба типа β -казеина (A1 и A2; обычное молоко), в отношении желудочно-кишечных симптомов у участников с самостоятельно сообщенной непереносимостью лактозы и желудочно-кишечным дискомфортом. Наша дополнительная цель состояла в том, чтобы проверить, коррелировали ли эти симптомы с активностью лактазы или способностью этих участников метаболизировать лактозу.

Методы

Этические аспекты

Это трехцентровое двухстороннее, в параллельных группах, перекрестное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (1996), принципами Надлежащей клинической практики и применимыми нормативными требованиями. Протокол был одобрен центральным Экспертным советом организации Общества питания Шанхая. Все участники предоставляли письменное информированное согласие до начала участия в исследовании. Исследование было зарегистрировано в Clinical-Trials.gov с идентификатором NCT02878876.

Участники

Участников набирали в исследование через Национальное общество питания Китая в трех центрах (в Пекине, Гуанчжоу и Шанхае). Мужчины или женщины в возрасте 20-50 лет с самостоятельно сообщаемой непереносимостью лактозы и дискомфортом пищеварительного тракта после потребления традиционного молока считались подходящими для участия в исследовании. Кандидаты исключались из исследования, при наличии одного из следующего: любое расстройство пищевого поведения, метаболическое и/или хроническое заболевание, которое потенциально могло помешать оцениваемым во время исследования показателям, за исключением непереносимости лактозы; острая инфекция или гастроэнтерит во

время включения в исследование; желудочно-кишечные заболевания, которые потенциально могли повлиять на результаты исследования, такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника или болезнь Крона; известная аллергия на продукты из коровьего молока; диагностированный врачом иммунодефицит и любое тяжелое заболевание. Поскольку распространенность непереносимости лактозы меняется с возрастом, мы планировали включить примерно одинаковое количество участников двух возрастных групп: 20–35 и 36–50 лет.

Исследуемые продукты

Молоко, содержащее β -казеин A1 и A2 (обычное молоко), или только β -казеин A2, было предоставлено компанией «a2 Milk Компани» (The a2 Milk Company) (Шанхай, Китай) Оба продукта были идентичны по составу (таблица 1), за исключением содержания β -казеина. Соотношение β -казеина A1 к β -казеину A2 в обычном молоке составляло 58:42. Содержание β -казеина A1 и A2 в исследуемом молоке измерялось независимой лабораторией («Аналитика Лабораториз») (Analytica Laboratories), Руакура, Новая Зеландия с использованием ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором и tandemной масс-спектрометрией.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. После периода скрининга подходящим участникам проводили анализ на галактозу в моче и предлагали заполнить визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки основных желудочно-кишечных симптомов [13]. Затем участники были рандомизированы в одну из двух последовательностей приема продукта, в рамках которой в день 1 они получали обычное молоко, а в день 8 - молоко, содержащее β -казеин A2, или наоборот.

Таблица 1. Пищевой состав двух видов молока

Питательный компонент (на 100 мл)	Молоко A2	Молоко A1
Энергия (кДж)	278	270

Белки (г)	3,3	3,3
Жиры (г)	3,7	3,5
Насыщенные жиры (г)	2,4	2,1
Углеводы (г)	5	4,8
Натрий (мг)	37	45
Кальций (мг)	117	120
Лактоза	5	4,8

A1, обычное молоко, содержащее β -казеин A1 и A2; A2, молоко содержащее β -казеин A2

Рандомизация проводилась с использованием сгенерированного компьютером списка, подготовленного в центре. Участники были стратифицированы по возрастным группам (20-35 лет/36-50 лет) в последовательность 1 (A1/A2→A2) или последовательность 2 (A2→A1/A2) в соответствии с присвоенными рандомизационными номерами, подготовленными в запечатанных конвертах. Список распределения был создан с использованием статистического программного обеспечения SAS («САС Инститьют») (SAS Institute), Кери, штат Северная Каролина, США).

Участники приходили в исследовательский центр в день 1 после 3-дневного периода вымывания молочных продуктов и 12-часового ночного голодания. Участникам было дано указание избегать употребления молочных продуктов во время периода вымывания, но им не было предоставлено никаких не молочных продуктов на это время. В центре проведения исследования участники предоставляли образец мочи и принимали 300 мл назначенного типа молока в соответствии с графиком распределения.

Все молочные продукты были назначены двойным слепым методом, и участники использовали дневник учета продуктов питания для регистрации потребления молока и соблюдения требований каждого вмешательства. В Пекине исследуемые продукты были подготовлены и переупакованы специалистами, назначенными главным исследователем В других центрах исследуемые продукты были подготовлены спонсором. Все продукты были одинаково упакованы и маркированы только идентификационным номером участника.

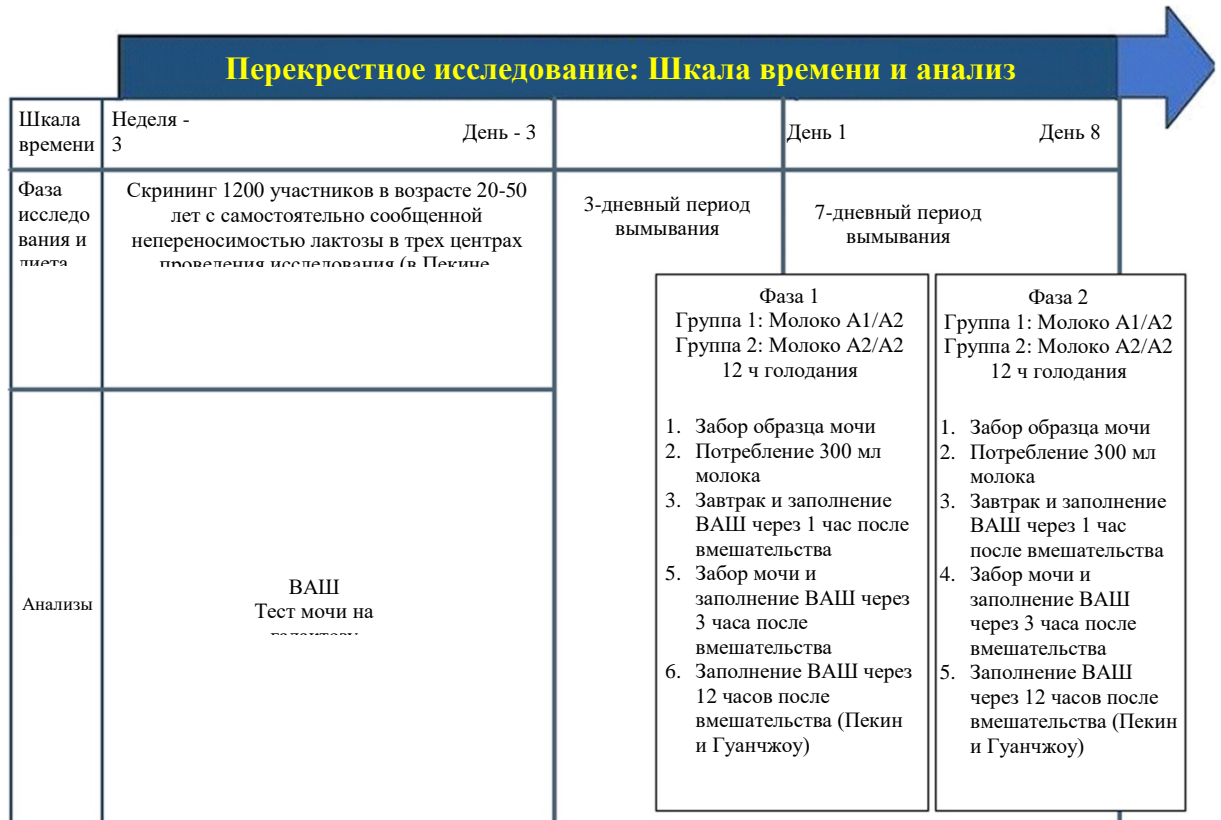


Рис. 1 Дизайн исследования. ВАШ, визуальная аналоговая шкала

Через 1 ч после потребления молочного продукта участники завтракали и заполняли ВАШ для оценки желудочно-кишечных симптомов. На завтрак давалась рисовая каша и булочка, приготовленная на пару в Пекине, и жареная курица, рисовая каша и хлеб в Шанхае и Гуанчжоу. Через 3 ч участники предоставляли образец мочи и заполняли ВАШ для оценки желудочно-кишечных симптомов. После проведения этих оценок участники покидали центр проведения исследования. Через 12 часов участники в Пекине и Гуанчжоу заполняли ВАШ для оценки желудочно-кишечных симптомов. ВАШ заполнялась во время телефонного звонка. Оценка спустя 12 часов в Шанхае была невозможна из-за ограниченности в ресурсах и материально-техническом обеспечении.

Участники продолжали соблюдать безмолочную диету в течение 7 дней, а в день 8 они возвращались в центр проведения исследования, чтобы повторить процедуры исследования, и в этот раз потребляли другой молочный продукт. Участникам также было предложено заполнить опросник частоты приемов пищи, чтобы оценить соблюдение режима питания.

Цели

Основная цель заключалась в том, чтобы сравнить влияние потребления молока, содержащего только β -казеин А2, с обычным молоком, содержащим β -казеин А1 и А2, при острой самостоятельной сообщенной непереносимости лактозы и желудочно-кишечном дискомфорте, возникающем в течение нескольких часов после потребления молока. Таким образом, основной конечной точкой являлись показатели желудочно-кишечных симптомов, оцениваемые по ВАШ. Вторичные цели включали: (1) сравнить влияние обоих молочных продуктов на активность лактазы, которая оценивалась по уровню галактозы в моче после пероральной лактозной нагрузки; (2) сравнить/противопоставить сдвиги в активности лактазы, индуцированные типом β -казеина, с самостоятельно сообщенными симптомами непереносимости лактозы; и (3) определить, коррелировал ли возраст с симптомами непереносимости молока или уровнем галактозы в моче, для этого участники также были разделены на две возрастные группы (20-35 лет и 36-50 лет). Следовательно, уровень галактозы в моче как суррогатный маркер активности лактазы был включен в качестве вторичной конечной точки.

Балльная оценка желудочно-кишечных симптомов

Исходные желудочно-кишечные симптомы оценивались до потребления продукта, предлагая участникам оценить свои симптомы в последний раз, когда они потребляли молоко. Затем, желудочно-кишечные симптомы оценивались при помощи ВАШ: урчание, метеоризм, вздутие живота, боли в животе, частота стула и консистенция стула. Каждый симптом оценивали по 9-балльной шкале, где 0 = совсем отсутствует, а 9 = очень тяжелый. Уменьшение желудочно-кишечных симптомов после потребления молока, содержащего β -казеин А2, по сравнению с обычным молоком, затем классифицировали следующим образом: отсутствие симптомов; значительное уменьшение симптомов (снижение балла на ≥ 4 для этого симптома); небольшое уменьшение симптомов (снижение балла на от 1 до ≤ 3 для этого симптома); или никакой разницы или усугубление симптомов (без изменения балла или увеличение балла).

Опросник частоты приема пищи

Участникам было предложено заполнить вопросники частоты приема пищи (дополнительный файл 1: таблица S1) для регистрации соблюдения режима безмолочной диеты в течение 3-дневного и 7-дневного периодов вымывания. Заполнение опросников проводилось с помощью исследователя в дни 1 и 8 в каждом центре. В опроснике было зафиксировано потребление пищи за предыдущие 24 часа. Участники также должны были подтвердить, что они не употребляли молочные продукты в течение периода вымывания.

Галактоза в моче

Уровень галактозы в моче измерялся в качестве индикатора дефицита лактазы с использованием метода спектрального флуоресцентного анализа. Для оценки влияния мальабсорбции лактозы на желудочно-кишечные симптомы участники были разделены на две подгруппы в зависимости от изменения уровня галактозы в моче через 3 часа после приема 15 г лактозы в начале исследования (300 мл обычного молока). Критерием мальабсорбции лактозы считается концентрация галактозы в моче $< 0,9$ ммоль/л после приема 50 граммов лактозы внутрь [14, 15]. Поэтому мы использовали $0,9 * (15/50) = 0,27$ ммоль/л в качестве порога для различения участников с нормальной абсорбцией лактозы и мальабсорбцией.

Нежелательные явления

Нежелательные явления, происходящие в любое время между включением в исследование и на протяжении до 30 дней после проведения последней оценки, должны были быть зарегистрированы. Участникам было предложено сообщать о нежелательных явлениях по телефону или на каждом визите. Нежелательные явления классифицировались с точки зрения серьезности и взаимосвязи с исследуемым продуктом по мнению исследователя.

Статистический анализ

Размер выборки

Основываясь на нашем клиническом опыте, а также на опубликованных данных предыдущих исследований, было решено включить приблизительно 630 участников (по 210 на каждом участвующем центре), чтобы достичь в общей сложности 600 участников, с учетом возможного выбывания 5%. Размер выборки оценивали на основании предыдущих исследований [11], сообщающих о пределе достоверности $p < 0,05$ для воспаления верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и было установлено, что большой размер выборки нашего исследования был достаточен для изучения симптомов желудочно-кишечного тракта, предположительно связанных с потреблением молока. Включение участников было прекращено после достижения запланированного размера выборки.

Анализ данных

Исходные характеристики и нежелательные явления были обобщены описательно с точки зрения среднего и стандартного отклонения, а также количества (%) участников. Желудочно-кишечные симптомы анализировали с использованием обобщенных оценочных уравнений (GEE) для порядковых повторных измерений с фиксированными эффектами исследуемого продукта (A1 или A2), визита исследования (1 или 2) и возрастной группы (20-35 или 36-50 лет), случайный эффект участника был вложен в последовательность приема продуктов (A1→A2 или A2→A1) и скорректирован для исходных баллов по симптомам. Для сравнения средних для каждого продукта были проведены противоположные тесты. Концентрации галактозы в моче анализировали с использованием дисперсионного анализа с фиксированными эффектами исследуемого продукта (A1 или A2), визита исследования (1 или 2) и возрастной группы (20-

35 или 36-50 лет), случайный эффект участника был вложен в последовательность приема продуктов (A1→A2 или A2→A1) и скорректирован для исходных баллов по симптомам. Критерии III типа для фиксированных эффектов были использованы для проверки влияния исследуемых продуктов. Для сравнения средних для каждого продукта были проведены противоположные тесты. Различия в желудочно-кишечных симптомах и концентрациях галактозы в моче анализировали с использованием критерия Краскела-Уоллиса и дисперсионного анализа, соответственно.

Учитывая географические (экологические и связанные с образом жизни) различия между этими тремя центрами, а также то, что ВАШ для оценки желудочно-кишечных симптомов не заполнялась через 12 часов в Шанхае, планировалось проанализировать данные по всем трем центрам отдельно, а затем по всем трем центрам в совокупности.

Графики остатков для всех переменных ВАШ не выявили нарушений нормальности данных через 1 и 3 часа, хотя во временной точке через 12 часов наблюдалась определенная асимметрия. Соответственно, все баллы по ВАШ представлены в качестве медианных показателей (диапазон).

Результаты

Участники

Первый участник исследования был включен 18 января 2016 г. (в Шанхае), а последний участник завершил исследование 19 апреля 2016 г. (в Пекине). В общей сложности 1200 участников были первоначально скринированы и 642 начали участие в исследовании, 230 в Пекине, 210 в Гуанчжоу и 202 в Шанхае. В Пекине 13 человек прекратили участие в исследовании, а опросники не были заполнены 17 участниками. Кроме того, 10 участников в Гуанчжоу и 2 в Шанхае выбыли из исследования. Таким образом, данные были доступны для 600 субъектов (по 200 на центр). Характеристики участников приведены в таблице 2. Все участники потребляли молоко нерегулярно и не потребляли молоко по меньшей мере в течение 1 месяца до включения в исследование. Тем не менее, некоторые пациенты сообщили, что они потребляли йогурт до двух раз в неделю (120 мл за раз). Результаты опросника частоты приема пищи показали, что все участники, которые завершили исследование, продемонстрировали приверженность безмолочной диете во время периодов вымывания.

Таблица 2 Характеристики участников исследования

Место проведения исследования	Пекин				Гуанчжоу				Шанхай			
	A1→A2 (n=100)		A2→A1 (n=100)		A1→A2 (n=100)		A2→A1 (n=100)		A1→A2 (n=100)		A2→A1 (n=100)	
Последовательность	n/среднее	%/CO	n/среднее	%/CO	n/среднее	%/CO	n/среднее	%/CO	n/среднее	%/CO	n/среднее	%/CO
Мужчины	56	56%	48	48 %	39	39%	41	41%	52	52%	43	43%
Возраст (годы)	37,2	8,3	35,5	8,5	36	7,6	36,3	7,6	35	8,9	35	9,3
20–35 лет	50	50%	50	50%	50	50%	50	50%	50	50%	50	50%
36–50 лет	30	4,6	28,3	4,2	39,8	4,4	30,1	4,3	27,3	5	26,9	4,1
	50	50%	50	50%	50	50%	50	50%	50	50%	50	50%
Масса тела (кг)	44,3	3,7	42,7	4,8	42,2	4,2	42,5	4,4	42,6	3,8	43,2	4,6
Рост (см)	69,7	11,5	68,7	11,3	60,1	10,4	60,4	11,2	62,7	12,1	63,5	11,3
	171,1	10	168,7	9,6	164,5	7,0	163,6	7,4	166,9	7,9	164,2	12

Место проведения исследования	Все центры			
	A1→A2 (n=300)		A2→A1 (n=300)	
Последовательность	n/среднее	%/CO	n/среднее	%/CO
Мужчины	147	49%	132	44%
Возраст (годы)	36	8,3	35,6	8,5
20–35 лет	150	50%	150	50%
36–50 лет	29	4,8	28,4	4,4
	150	50%	150	50%
Масса тела (кг)	43	4	42,8	4,6
Рост (см)	64,2	12	64,2	11,7
	167,5	8,8	165,5	10,1

A1, обычное молоко, содержащее β-казеин A1 и A2; A2, молоко, содержащее β-казеин A2

Желудочно-кишечные симптомы

Статистически значимое влияние визита или возрастной группы на балльную оценку симптомов отсутствовало (дополнительный файл 1: таблица S2). Поэтому данные группируются в соответствии с полученным типом продукта. Балльные оценки желудочно-кишечных симптомов по ВАШ обобщены в соответствии с потребляемым продуктом в таблице 3. Как указано в этой таблице, балльная оценка для всех шести симптомов была неизменно ниже при потреблении молока, содержащего β -казеин А2, по сравнению с обычным молоком через 1 и 3 часа после потребления (все $P < 0,0001$). Различия в балльной оценке симптомов между двумя продуктами также наблюдались во всех трех центрах по отдельности (дополнительный файл 1: таблица S3). Различия в баллах по симптомам были все еще очевидны через 12 ч для вздутия живота, боли в животе, частоты стула и консистенции стула в Пекине, а также для боли в животе, частоты стула и консистенции стула в Гуанчжоу.

Статистически значимые различия между группами в отношении желудочно-кишечных симптомов наблюдались также через 1 и 3 часа между этими двумя группами, когда данные из всех трех центров были объединены (все $P < 0,0001$) (таблица 3). Через 12 ч наблюдались статистически значимые различия по показателям вздутия живота, боли в животе, частоты стула и консистенции стула (все $P < 0,0001$), но не по

показателям метеоризма ($P=0,059$) или урчания ($P=0,458$). Эти данные показывают, что молоко, содержащее β -казеин А2, ассоциировалось с менее выраженными желудочно-кишечными симптомами в течение 1-12 часов после потребления по сравнению с обычным молоком.

Мы также классифицировали показатели желудочно-кишечных симптомов в соответствии с направлением изменения через 1, 3 и 12 ч по сравнению с исходными показателями как «отсутствие симптомов», «значимое уменьшение», «незначительное у» и «отсутствие различий». Как показано в дополнительном файле 1: таблица S4 (участники каждого центра проведения исследования отдельно) и таблица 4 (все участники), наблюдалась более выраженная тенденция к незначительному уменьшению симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, когда участники потребляли молоко, содержащее β -казеин А2, по сравнению с потреблением обычного молока.

Влияние возраста на желудочно-кишечные симптомы

Было изучено влияние возраста на желудочно-кишечные симптомы. Как показано в дополнительном файле 1: таблицы S2 и S5, возрастная группа не оказала статистически значимого влияния на желудочно-кишечные симптомы при оценке с использованием анализа GEE или критерия Краскела-Уоллиса.

Таблица 3 Балльная оценка желудочно-кишечных симптомов (все центры проведения исследования)

Переменная	Время	Визит 1 (исходный уровень)				Визит 2				GEE анализ		
		A1 (n=300) ^a		A2 (n=300) ^a		A1 (n=300) ^a		A2 (n=300) ^a		Продукт (A2 по сравнению с A1)	Ст.Ош.:	P
		Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон			
Урчание	1 ч	3	0-6	2	0-6	3	0-6	2	0-6	1,327	0,097	<0,0001
	3 ч	3	0-6	2	0-6	3	0-6	2	0-5	1,912	0,103	<0,0001
	12 ч	0	0-2	0	0-2	0	0-2	0	0-2	0,134	0,180	0,458
Метеоризм	1 ч	2	0-6	2	0-5	3	0-6	1	0-5	1,516	0,098	<0,0001
	3 ч	3	0-6	2	0-5	3	0-6	2	0-4	1,869	0,101	<0,0001
	12 ч	0	0-3	0	0-3	0	0-3	0	0-2	0,245	0,130	0,059
Вздутие живота	1 ч	2	0-6	1	0-6	3	0-6	1	0-5	1,474	0,098	<0,0001
	3 ч	3	0-6	2	0-5	3	1-6	2	0-4	1,922	0,096	<0,0001
	12 ч	2	0-5	1	0-4	2	0-4	1	0-3	0,883	0,126	<0,0001
Боль в животе	1 ч	0	0-5	0	0-5	1	0-5	0	0-3	0,714	0,082	<0,0001
	3 ч	2	0-5	1	0-4	2	0-6	0	0-3	1,903	0,101	<0,0001
	12 ч	2	0-4	1	0-3	2	0-5	1	0-3	1,887	0,124	<0,0001
Частота стула	1 ч	0	0-5	0	0-4	0	0-5	0	0-3	0,749	0,088	<0,0001
	3 ч	2	0-5	0	0-3	2	0-5	0	0-3	2,276	0,110	<0,0001
	12 ч	1	0-2	0	0-2	1	0-3	0	0-2	1,778	0,156	<0,0001
Консистенция стула	1 ч	0	0-5	0	0-4	0	0-5	0	0-2	0,799	0,092	<0,0001
	3 ч	2	0-5	0	0-4	2	0-5	0	0-2	2,375	0,115	<0,0001
	12 ч	1	0-3	0	0-2	1	0-3	0	0-2	2,051	0,149	<0,0001

A1, обычное молоко, содержащее β -казеин А1 и А2; А2, молоко, содержащее β -казеин А2; GEE, обобщенное оценочное уравнение; Ст.Ош., стандартная ошибка

^an=400 (ВАШ не заполнялась через 12 часов в Шанхае)

Таблица 4 Процент участников с уменьшением желудочно-кишечных симптомов после потребления молока, содержащего β -казеин типа A2, по сравнению с молоком, содержащим β -казеин типа A1 (все центры исследования)

Измерение	Уменьшение симптомов	Урчание		Метеоризм		Вздутие живота		Боль в животе	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1 ч (n=600)	Нет симптомов	50	8,3%	61	10,2%	112	18,7%	119	19,8%
	Значимое уменьшение	9	1,5%	9	1,5%	6	1,0%	1	0,2%
	Незначительное уменьшение	310	51,7%	314	52,3%	279	46,5%	88	14,7%
	Отличий нет	231	38,5%	216	36,0%	203	33,8%	392	65,3%
3 ч (n=600)	Нет симптомов	33	5,5%	29	4,8%	62	10,3%	240	40,0%
	Значимое уменьшение	8	1,3%	9	1,5%	5	0,8%	6	1,0%
	Незначительное уменьшение	362	60,3%	341	56,8%	338	56,3%	131	21,8%
	Отличий нет	197	32,8%	221	36,8%	195	32,5%	223	37,2%
12 ч (n=400) ^a	Нет симптомов	51	12,8%	102	25,5%	83	20,8%	121	30,3%
	Значимое уменьшение	0	0,0%	0	0,0%	1	0,3%	0	0,0%
	Незначительное уменьшение	4	1,0%	24	6,0%	105	26,3%	140	35,0%
	Отличий нет	345	86,3%	274	68,5%	211	52,8%	139	34,8%
Измерение	Уменьшение симптомов	Частота стула		Консистенция стула		Все симптомы			
		n	%	n	%	n	%		
1 ч (n=600)	Нет симптомов	120	20,0%	128	21,3%	16	2,7%		
	Значимое уменьшение	1	0,2%	1	0,2%	282	47,0%		
	Незначительное уменьшение	65	10,8%	61	10,2%	236	39,3%		
	Отличий нет	414	69,0%	410	68,3%	66	11,0%		
3 ч (n=600)	Нет симптомов	304	50,7%	310	51,7%	4	0,7%		
	Значимое уменьшение	0	0,0%	1	0,2%	480	80,0%		
	Незначительное уменьшение	114	19,0%	87	14,5%	100	16,7%		
	Отличий нет	182	30,3%	202	33,7%	16	2,7%		
12 ч (n=400) ^a	Нет симптомов	199	49,8%	202	50,5%	21	5,3%		
	Значимое уменьшение	0	0,0%	0	0,0%	127	31,8%		
	Незначительное уменьшение	25	6,3%	22	5,5%	186	46,5%		
	Отличий нет	176	44,0%	176	44,0%	66	16,5%		

^a ВАШ не заполнялась через 12 часов в Шанхае**Таблица 5** Концентрации галактозы в моче после потребления исследуемых продуктов

Место проведения исследования	Время	Визит 1 (исходный уровень)				Визит 2				Различие по методу наименьших квадратов		
		A1 (n=300) ^a		A2 (n=300) ^a		A1 (n=300) ^a		A2 (n=300) ^a		Продукт (A2 по сравнению с A1)		
		Среднее (ммоль/л)	CO	Среднее значение (ммоль/л)	CO	Среднее (ммоль/л)	CO	Среднее (ммоль/л)	CO	Расчетное значение	Ст.Ош	P
Пекин	Исходный уровень	0,72	0,30	0,71	0,30	0,70	0,31	0,71	0,28			
	3 ч	0,84	0,33	1,06	0,39	0,81	0,31	1,07	0,42	0,243	0,034	<0,0001
	Изменение по сравнению с исходным уровнем	0,12	0,27	0,35	0,43	0,11	0,31	0,36	0,47	0,244	0,038	<0,0001
Гуанчжоу	Исходный уровень	0,72	0,32	0,73	0,33	0,73	0,38	0,70	0,38			

	3 ч	0,85	0,49	1,01	0,39	0,96	0,58	1,07	0,69	0,142	0,044	0,002
	Изменение по сравнению с исходным уровнем	0,13	0,40	0,28	0,32	0,23	0,46	0,37	0,59	0,144	0,045	0,002
Шанхай	Исходный уровень	0,71	0,26	0,71	0,25	0,72	0,28	0,72	0,21			
	3 ч	0,85	0,36	0,99	0,39	0,83	0,37	1,02	0,42	0,165	0,034	<0,0001
	Изменение по сравнению с исходным уровнем	0,14	0,37	0,28	0,41	0,12	0,31	0,30	0,38	0,165	0,036	<0,0001
Все центры	Исходный уровень	0,72	0,29	0,72	0,30	0,72	0,32	0,71	0,30			
	3 ч	0,85	0,40	1,02	0,39	0,87	0,44	1,05	0,53	0,183	0,022	<0,0001
	Изменение по сравнению с исходным уровнем	0,13	0,35	0,30	0,39	0,15	0,37	0,34	0,49	0,184	0,023	<0,0001

A1, обычное молоко, содержащее β -казеин A1 и A2; A2, молоко, содержащее β -казеин A2; CO, стандартное отклонение; Ст.Ош., стандартная ошибка ^an=400 через 12 ч (ВАШ не заполнялась через 12 ч в Шанхае)

Концентрации галактозы в моче

В таблице 5 показаны концентрации галактозы в моче в начале исследования и через 3 часа после потребления молока, содержащего β -казеин A2, или обычного молока. Как и следовало ожидать после потребления молока, концентрация галактозы в моче увеличивалась в период между исходным и через 3 ч в обеих группах. Однако величина увеличения была значительно больше, когда участники потребляли молоко, содержащее β -казеин A2, по сравнению с потреблением обычного молока, с одинаковыми изменениями в каждом центре в отдельности и у всех участников вместе. Возрастная группа не была связана с различиями в концентрациях галактозы в моче на основе анализа GEE (дополнительный файл 1: таблица S6).

Взаимосвязь между мальабсорбцией и желудочно-кишечными симптомами

В целом, 170 (28,3%) и 430 (71,7%) участников в совокупности во всех трех центрах были классифицированы как участники с нормальной абсорбцией лактозы и мальабсорбцией лактозы, соответственно. Соотношение участников с нормальной абсорбцией лактозы и мальабсорбцией лактозы было одинаковым во всех трех центрах по отдельности (Пекин: 48 [24,0%] по сравнению с 152 [76,0%]; Гуанчжоу: 69 [34,5%] по сравнению с 131 [65,5%]; Шанхай: 53 [26,5%] по сравнению с 147 [73,5%]). Для участников всех центров в совокупности балльная оценка желудочно-кишечных симптомов была достоверно ниже в группе молока, содержащего β -казеин A2, по сравнению с обычным молоком и через 1, и через 3 часа при нормальной абсорбции лактозы и мальабсорбции лактозы (все $P \leq 0,0002$) (таблица 6). Балльная оценка симптомов вздутия

живота, боли в животе, частоты стула и консистенции стула через 12 часов после потребления также была значительно ниже при потреблении молока, содержащего β -казеин A2, по сравнению с обычным молоком при нормальной абсорбции лактозы и мальабсорбции лактозы (все $P < 0,0001$). Кроме того, наблюдались тенденции к незначительному уменьшению желудочно-кишечных симптомов после потребления молока, содержащего β -казеин A2, по сравнению с обычным молоком (дополнительный файл 1: таблица S7). Аналогичные результаты наблюдались при анализе данных для каждого центра отдельно (данные не показаны).

Нежелательные явления

В целом, во время исследования было зарегистрировано 16 нежелательных явлений. Нежелательные явления, зарегистрированные в Пекине: грипп (2, 1,0%), круп (2, 1,0%), инфекция верхних дыхательных путей (3, 1,5%), анальная трещина (1, 0,5%), инфекция мочевыводящих путей (1, 0,5%) и атопический дерматит (1, 0,5%). Четыре участника в Гуанчжоу сообщили о следующих нежелательных явлениях: кашель без других связанных симптомов (2, 1,0%), пневмония (1, 0,5%) и бронхит (1, 0,5%). Пневмония (1, 0,5%) и кривошея (1, 0,5%) были зарегистрированы в Шанхае. Ни одно из нежелательных явлений не считалось связанным с исследуемыми продуктами, и ни одно из нежелательных явлений не было классифицировано как серьезное.

Обсуждение

Ho et al. [10] и Jianqin et al. [11] провели предварительные исследования для сравнения

влияния обычного молока и молока, содержащего только β -казеин А2, на желудочно-кишечные симптомы у людей. Но et al. [10] показали, что молоко, содержащее β -казеин А1, было связано со значительно более мягким стулом, демонстрируя более высокий балл по шкале консистенции, при оценке по Бристольской шкале стула, по сравнению с молоком, содержащим β -казеин А2. Кроме того, потребление молока, содержащего β -казеин А1, ассоциировалось с повышением фекального кальпротектина, маркера воспаления кишечника [16]. Между тем, Jianqin et al. [11] показали, что потребление обычного молока было связано с более выраженными симптомами пищеварительного дискомфорта после потребления молочных продуктов у пациентов с самостоятельно сообщенной непереносимостью лактозы. Усугубление желудочно-кишечных симптомов было очевидным у пациентов с нормальной переносимостью лактозы и непереносимостью лактозы. Последующий анализ [17] исследования Jianqin et al. выявил повышенную концентрацию воспалительных биомаркеров и ВСМ-7 после потребления молока, содержащего оба типа β -казеина, по сравнению с потреблением молока, содержащего только β -казеин А2. Однако исследования Но et al. [10] и Jianqin et al. [11] были относительно небольшими, включавшими 40 и 45 участников и требовали подтверждения данных в более масштабных исследованиях. Тем не менее, результаты выявили связь между β -казеином А1, желудочно-кишечным воспалением и симптомами непереносимости молока. Примечательно, что участники с подтвержденной мальабсорбцией лактозы переносили молоко, содержащее только β -казеин А2, хотя уровень лактозы в нем аналогичен уровню в обычном молоке, что указывает на то, что тип β -казеина может влиять на симптомы непереносимости лактозы у некоторых людей.

Соответственно, цели настоящего исследования заключались в том, чтобы сравнить влияние потребления молока, содержащего только β -казеин А2, с обычным молоком, содержащим β -казеин А1 и А2, при острой самостоятельно сообщенной непереносимости лактозы и желудочно-кишечном дискомфорте, возникающем в течение нескольких часов после потребления молока. Кроме того, мы стремились изучить влияние обоих молочных продуктов на активность лактазы, чтобы определить, связаны ли изменения активности лактазы с изменениями симптомов самостоятельно сообщенной непереносимости молока. Мы также исследовали, коррелировал ли возраст со сдвигом активности лактазы и симптомами непереносимости молока.

Это перекрестное исследование 600 участников-китайцев с самостоятельно сообщенной непереносимостью молока выявило достоверные

различия в желудочно-кишечных симптомах после потребления молока, содержащего β -казеин А2, или обычного молока. Следует отметить, что балльная оценка желудочно-кишечных симптомов была достоверно ниже через 1, 3 и 12 ч после потребления молока, содержащего β -казеин А2, по сравнению с потреблением обычного молока. Эти результаты свидетельствуют о том, что устранение β -казеина А1 из рациона связано с уменьшением тяжести острых желудочно-кишечных симптомов после приема молока в этой популяции.

Таблица 6 Влияние мальабсорбции галактозы на желудочно-кишечные симптомы

1 ч	Нормальная абсорбция (n=170)							Мальабсорбция (n=430)						
	A1		A2		GEE - расчетное значение			A1		A2		GEE - расчетное значение		
	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Расчетное значение	Ст.Ош. :	р	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Расчетное значение	Ст.Ош. :	р
Урчание	3	0-6	2	0-6	1,562	0,218	<0,0001	3	0-6	2	0-5	1,244	0,116	<0,0001
Метеоризм	3	0-6	2	0-5	1,826	0,212	<0,0001	2	0-6	1	0-5	1,395	0,119	<0,0001
Вздутие живота	2	0-6	1	0-5	1,698	0,201	<0,0001	2	0-6	1	0-6	1,406	0,12	<0,0001
Боль в животе	1	0-5	0	0-4	1,552	0,206	<0,0001	0	0-5	0	0-5	0,396	0,107	0,0002
Частота стула	1	0-5	0	0-4	1,328	0,212	<0,0001	0	0-5	0	0-3	0,518	0,121	<0,0001
Консистенция стула	1	0-5	0	0-4	1,339	0,207	<0,0001	0	0-5	0	0-4	0,566	0,128	<0,0001
3 ч	Нормальная абсорбция (n=170)							Мальабсорбция (n=430)						
	A1		A2		GEE - расчетное значение			A1		A2		GEE - расчетное значение		
	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Расчетное значение	Ст.Ош. :	р	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Расчетное значение	Ст.Ош. :	р
Урчание	3	0-5	2	0-5	1,701	0,206	<0,0001	3	0-6	2	0-6	2,022	0,124	<0,0001
Метеоризм	3	0-5	2	0-5	1,424	0,199	<0,0001	3	0-6	2	0-5	2,079	0,133	<0,0001
Вздутие живота	3	0-5	2	0-5	1,617	0,196	<0,0001	3	0-6	2	0-4	2,066	0,125	<0,0001
Боль в животе	2	0-6	0	0-4	1,375	0,204	<0,0001	2	0-6	0	0-4	2,149	0,134	<0,0001
Частота стула	1	0-5	0	0-3	1,866	0,222	<0,0001	2	0-5	0	0-3	2,454	0,136	<0,0001
Консистенция стула	1	0-5	0	0-4	1,904	0,216	<0,0001	2	0-5	0	0-3	2,586	0,146	<0,0001
12 ч ^а	Нормальная абсорбция (n=117)							Мальабсорбция (n=283)						
	A1		A2		GEE - расчетное значение			A1		A2		GEE - расчетное значение		
	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Расчетное значение	Ст.Ош. :	р	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон	Расчетное значение	Ст.Ош. :	р
Урчание	0	0-2	0	0-2	-0,479	0,375	0,202	0	0-2	0	0-2	0,317	0,211	0,133
Метеоризм	1	0-3	0	0-3	0,165	0,251	0,509	0	0-3	0	0-2	0,297	0,159	0,062
Вздутие живота	2	0-4	1	0-4	1,074	0,242	<0,0001	2	0-5	1	0-4	0,812	0,15	<0,0001
Боль в животе	2	0-3	1	0-3	2,239	0,253	<0,0001	2	0-5	1	0-3	1,793	0,156	<0,0001
Частота стула	1	0-3	0	0-2	1,618	0,282	<0,0001	1	0-2	0	0-2	1,854	0,192	<0,0001
Консистенция стула	1	0-2	0	0-1	1,988	0,291	<0,0001	1	0-3	0	0-2	2,077	0,183	<0,0001

A1, обычное молоко, содержащее β-казеин A1 и A2; A2, молоко, содержащее β-казеин A2

^аВАШ не заполнялась через 12 часов в Шанхае

Важно отметить, что исходные симптомы оценивались перед употреблением какого-либо молочного продукта, путем просьбы к участникам сообщить о своих симптомах в последний раз, когда они потребляли молоко. Соответственно, участники, возможно, вспомнили о своем худшем опыте. Чтобы избежать этого потенциального источника системной ошибки, анализ желудочно-кишечных симптомов был скорректирован, чтобы исходные показатели учитывали индивидуальные различия.

Точный механизм, посредством которого острое воздействие β-казеина A1 усугубляет желудочно-кишечные симптомы, по сравнению с воздействием β-казеина A2, неясен, но мы предполагаем, что важным фактором может

являться воспаление. Это подтверждается исследованиями Но et al. [10], Deth et al. [17], и Trivedi et al. [18], которые отметили увеличение концентраций воспалительных биомаркеров после воздействия β-казеина A1. Однако в этих исследованиях были более длительные периоды воздействия, чем в нашем исследовании, при котором симптомы оценивались до 12 ч после потребления продукта. Насколько нам известно, ни одно исследование не оценивало острые эффекты воздействия β-казеина типа A1 в отношении желудочно-кишечного воспаления у людей.

Хотя в исследованиях не изучались острые эффекты β-казеина A1, в некоторых исследованиях оценивались острые эффекты

других пищевых белков в отношении воспалительных биомаркеров.

Например, Kristjánsson et al. [19] исследовали воспалительную реактивность слизистой оболочки в ответ на белок коровьего молока и пшеничный глютен у 20 пациентов с целиакией и 15 здоровых контрольных добровольцев. Реакции слизистой оболочки на эти белки оценивали через 15 ч после воздействия. Следует отметить, что глютенная нагрузка вызвала активацию нейтрофилов и образование оксида азота. Десять пациентов продемонстрировали сильные воспалительные реакции в ответ на белок коровьего молока. Шесть пациентов, чувствительных к коровьему молоку, также подверглись воздействию казеина и α -лактальбумина. В этом эксперименте казеин индуцировал воспалительную реакцию, подобную той, которая вызвана коровьим молоком. Эти данные показывают, что казеин вызывает воспалительную реакцию, подобную вызываемой глютеном у пациентов с целиакией. Эти результаты согласуются с исследованием Trivedi et al. [18], которые сообщили, что ВСМ-7, образующийся из β -казеина A1, и эсморфин, получаемый из глютена, обладают сходным механизмом индуцирования окислительного стресса в культивируемых эпителиальных клетках кишечника человека и нейронных клетках.

Holmer-Jensen et al. [20] провели рандомизированное перекрестное исследование, в котором 11 страдающих ожирением участников без диабета потребляли богатую жирами смешанную пищу, содержащую белок трески, изолят сыворотки, глютен или казеин. Они наблюдали некоторые различия в острых эффектах пищевого белка в отношении постпрандиальных воспалительных биомаркеров. Интересно, что все четыре белка были связаны со снижением уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и повышением CCL5/RANTES (хемокин, выделяемый Т-клетками при активации). Пища, содержащая сывороточный белок, ассоциировалась с наименее выраженным снижением моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и наибольшим повышением CCL5/RANTES по сравнению с другими приемами пищи.

Pal и Ellis [21] сравнили влияние (в течение 6 часов) сывороточного белка, казеината и глюкозы на артериальное давление, сосудистую функцию и воспалительные маркеры у 20 женщин с избыточной массой тела и женщин с ожирением в постменопаузе. Хотя систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление и индекс прироста пульсовой волны первоначально снижались после каждого приема пищи, существенных различий в этих переменных между группами глюкозы, казеина

или сыворотки не было. Более того, не было обнаружено различий в воспалительных маркерах плазмы.

Наконец, Nestel et al. [22] не обнаружили никаких изменений в системных воспалительных и атерогенных биомаркерах после приема разнообразных молочных продуктов (обезжиренное молоко, или 45 г жира из сливочного масла, сливок, йогурта или сыра) у 12 пациентов с избыточной массой тела после одного приема пищи. Кроме того, в 4-недельном исследовании 12 участников, которые ежедневно потребляли 50 г молочного жира в виде сливочного масла, сливок и мороженого (не ферментированные продукты) или молочных продуктов в виде сыра и йогурта (ферментированные продукты), явные различия в концентрациях биомаркеров натошак между не ферментированными и ферментированными молочными продуктами отсутствовали.

К сожалению, ни одно из этих исследований не оценивало желудочно-кишечные симптомы, а изменения в воспалительных маркерах плазмы могли быть не связаны с местным воспалением.

Тем не менее, результаты этих исследований показывают, что пищевые белки могут оказывать различное влияние на воспаление желудочно-кишечного тракта, и могут потребоваться дальнейшие исследования для изучения того, коррелируют ли изменения местного желудочно-кишечного воспаления с желудочно-кишечными симптомами.

Также важно учитывать, что лактоза может способствовать желудочно-кишечным симптомам в этой когорте пациентов с самостоятельно сообщенной непереносимостью лактозы. Действительно, когда участники потребляли обычное молоко, наблюдалось усугубление желудочно-кишечных симптомов. Тем не менее симптомы улучшались, когда участники потребляли молоко, содержащее только β -казеин A2, что указывает на то, что воспаление, вызванное β -казеином A1, может быть связано с симптомами непереносимости лактозы.

Чтобы исследовать влияние мальабсорбции лактозы на желудочно-кишечные симптомы, мы разделили участников на лиц с нормальной абсорбцией лактозы и с мальабсорбцией лактозы на основании результатов анализа на галактозу в моче. Следует отметить, что желудочно-кишечные симптомы после потребления молока, содержащего β -казеин A2, были одинаковыми у участников с нормальной абсорбцией лактозы и с мальабсорбцией лактозы.

Основываясь на этих выводах, мы предлагаем гипотезу о том, что желудочно-кишечные симптомы у некоторых участников с самостоятельно сообщенной непереносимостью лактозы могут быть связаны с β -казеином типа A1, а не с самой лактозой. Это представляется

возможным, учитывая, что концентрации лактозы были сопоставимыми в обоих молочных продуктах.

Мы также исследовали вероятность того, что возраст влияет на желудочно-кишечные симптомы и оценили корреляцию между мальабсорбцией лактозы и желудочно-кишечными симптомами. Как показано в дополнительном файле 1: таблицы S2, S5 и S6, возраст не был достоверно связан с желудочно-кишечными симптомами. Однако, поскольку верхний возрастной диапазон был ограничен возрастом 50 лет, возможно, более старшие пациенты могут испытывать более серьезные желудочно-кишечные симптомы после приема молочных продуктов.

Результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью, учитывая его ограничения, особенно с точки зрения механистической связи между наблюдаемым нарушением переваривания лактозы и типом β -казеина. Кроме того, мы использовали косвенный метод оценки активности лактазы. Наконец, потребление других не молочных продуктов и напитков участниками является потенциальным смешивающим фактором; тем не менее вместо того, чтобы отрицать прием пищи участниками, мы организовали исследование таким образом, чтобы любые потребляемые продукты и напитки были безмолочными и обеспечили сопоставимость в типе приема пищи для обоих вмешательств. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения предполагаемой роли β -казеина A1 в воспалении желудочно-кишечного тракта, влияния воспаления на экспрессию и/или активность фермента лактазы и доли людей с непереносимостью лактозы, которые получают пользу от исключения β -казеина A1 из рациона. Кроме того, в будущих исследованиях должны быть оценены последствия долгосрочного воздействия молока с точки зрения изменений в состоянии желудочно-кишечного тракта, а также то, уменьшает ли систематическое потребление β -казеина A1 чувствительность желудочно-кишечного тракта по отношению к нему.

Выводы

В заключение, это исследование показало, что потребление молока, содержащего β -казеин А2, ослабляет острые желудочно-кишечные симптомы после потребления молока по сравнению с обычным молоком, содержащим β -казеин А1 и А2, у китайских участников с самостоятельно сообщенной непереносимостью лактозы. Желудочно-кишечные симптомы после потребления молока, содержащего β -казеин А2, неизменно улучшались как у участников с нормальной абсорбцией лактозы, так и у участников с мальабсорбцией лактозы. Эти данные свидетельствуют о том, что у некоторых людей с самостоятельно сообщенной непереносимостью лактозы нежелательные желудочно-кишечные симптомы после потребления молока могут быть связаны с наличием β -казеина А1 в молоке, а не с самой лактозой.

Дополнительный файл

Дополнительный файл 1: Таблица S1. Опросник частоты приема пищи. **Таблица S2.** Балльная оценка желудочно-кишечных симптомов в каждом центре проведения исследования: GEE анализ по визиту и возрастной группе. **Таблица 3.** Балльная оценка желудочно-кишечных симптомов в каждом центре проведения исследования. **Таблица 4.** Доля пациентов с уменьшением желудочно-кишечных симптомов в каждом центре проведения исследования. **Таблица 5.** Различия в желудочно-кишечных симптомах между двумя возрастными группами в зависимости от исследуемого продукта (все центры). **Таблица 6.** Концентрации галактозы в моче после потребления исследуемых продуктов: различие по методу наименьших квадратов по визиту и возрастной группе. **Таблица 7.** Доля пациентов с уменьшением желудочно-кишечных симптомов в зависимости от нормальной абсорбции/мальабсорбции. (Файл XLSX 37 кб)

Сокращения

BCM-7: Бета-казеин; GEE: Обобщенное оценочное уравнение; ВАШ: Визуальная аналоговая шкала

Благодарности

Спонсором исследования была компания «a2 Милк Компани Лимитед» (The a2 Milk Company Limited). Авторы выражают благодарность Китайскому национальному обществу питания за помощь в осуществлении набора пациентов и Николасу Д. Смиту (Nicholas D. Smith, PhD) («Эданз Груп» (Edanz Group)), за предоставление помощи в написании медицинской статьи, которая финансировалась компанией «a2 Милк Компани Лимитед» (The a2 Milk Company Limited). Авторы также хотели бы поблагодарить организацию клинических исследований «С.П.Р.И.М. Чайна (Шанхай) Консалтинг Ко. Лтд.» (S.P.R.I.M. China) (Shanghai) Consulting Co., Ltd.) за проведение клинического исследования.

Финансирование

Спонсором исследования была компания «a2 Милк Компани Лимитед» (The a2 Milk Company Limited).

Доступность данных и других материалов

Базы данных, поддерживающие выводы данной статьи, включены в саму статью и в дополнительные файлы к ней:

Вклад авторов публикации

YXY был ведущим исследователем и помог разработать исследование; JS помогла разработать исследование. Все авторы внесли вклад в концепцию и дизайн исследования, выбранные переменные, представляющие интерес, и внесли свой вклад в рукопись. Все авторы прочли и одобрили окончательную рукопись статьи.

Одобрение комитета по этике и согласие на участие

Протокол был одобрен центральным Экспертным советом организации Общества питания Шанхая. Все участники предоставляли письменное информированное согласие до начала участия в исследовании.

Согласие на публикацию

Не применимо.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают, что получили гонорары от компании «a2 Милк Компани Лимитед» (The a2 Milk Company Limited).

Примечание издателя:

Компания «Спрингер Нейчер» (Springer Nature) соблюдает нейтралитет в отношении юрисдикционных требований в опубликованных картах и корпоративной принадлежности.

Сведения об авторах

¹Пекинский научно-исследовательский институт пищевых ресурсов, Пекин, Китай. ²Клинический центр питания, больница Хуадун, подведомственная Университета Фудань, Шанхай, Китай. ³Департамент по вопросам питания, Факультет общественного здравоохранения, Университет Сунь Ят-Сена, Гуанчжоу, Китай. ⁴Департамент продовольственного питания, Национальный институт питания и здравоохранения, Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний, Пекин, Китай. ⁵Китайское общество питания, ул. Гуан Ан Мен Ней №6, Площадь Фэнхуа, здание А, блок 5, комната 1601/1602, район Ксуанву, Пекин 100053, Китайская Народная Республика.

Получено: 11 мая 2017 г.; принято в печать: 24 августа 2017 г.

Опубликовано онлайн: 25 октября 2017 г.

Список литературы

- Cieslinska A, Kostyra E, Kostyra H, Olenski K, Fiedorowicz E, Kaminski S. Milk from cows of different beta-casein genotypes as a source of betacasomorphin-7. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63:426–30.
- Jinsmaa Y, Yoshikawa M. Enzymatic release of neocasomorphin and betacasomorphin from bovine beta-casein. *Peptides*. 1999;20:957–62.
- Noni ID. Release of beta-casomorphins 5 and 7 during simulated gastrointestinal digestion of bovine beta-casein variants and milk-based infant formulas. *Food Chem*. 2008;110:897–903.
- Barnett MP, McNabb WC, Roy NC, Woodford KB, Clarke AJ. Dietary A1 betacasein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 beta-casein in Wistar rats. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65:720–7.
- Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45:1730–47.
- Claustre J, Toumi F, Trompette A, Jourdan G, Guignard H, Chayvialle JA, et al. Effects of peptides derived from dietary proteins on mucus secretion in rat jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283:G521–8.
- Trompette A, Claustre J, Caillon F, Jourdan G, Chayvialle JA, Plaisancie P. Milk bioactive peptides and beta-casomorphins induce mucus release in rat jejunum. *J Nutr*. 2003;133:3499–503.
- Ul-Haq MR, Kapila R, Sharma R, Saliganti V, Kapila S. Comparative evaluation of cow beta-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Eur J Nutr*. 2014;53:1039–49.
- Zoghbi S, Trompette A, Claustre J, El-Homsi M, Garzon J, Jourdan G, et al. beta-Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a mu-opioid pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G1105–13.
- Ho S, Woodford K, Kukuljan S, Pal S. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:994–1000.
- Jianqin S, Leiming X, Lu X, Yelland GW, Ni J, Clarke AJ. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutr J*. 2016;15:35.
- Jianqin S, Leiming X, Lu X, Yelland GW, Ni J, Clarke A. Erratum to: 'Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk'. *Nutr J*. 2016;15:45.
- Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:1057–64.
- Artan R, Bicakci Z, Isitan F. Urinary lactose tolerance test for the detection of lactose malabsorption. *Turk J Gastroenterol*. 1998;9:361–5.
- Korpela R. Symptoms of "lactose intolerance". *Scandinavian J Nutr*. 2001;45: 171–3.
- Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:823–5.
- Deth R, Clarke A, Ni J, Trivedi M. Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of beta-casein: results from a randomized, cross-over clinical trial. *Nutr J*. 2016; 15:82.
- Trivedi MS, Shah JS, Al-Mughairy S, Hodgson NW, Simms B, Trooskens GA, et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J Nutr Biochem*. 2014;25:1011–8.
- Kristjansson G, Venge P, Hallgren R. Mucosal reactivity to cow's milk protein in coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:449–55.
- Holmer-Jensen J, Karhu T, Mortensen LS, Pedersen SB, Herzig KH, Hermansen K. Differential effects of dietary protein sources on postprandial low-grade inflammation after a single high fat meal in obese non-diabetic subjects. *Nutr J*. 2011;10:115.
- Pal S, Ellis V. Acute effects of whey protein isolate on blood pressure, vascular function and inflammatory markers in overweight postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2011;105:1512–9.
- Nestel PJ, Pally S, MacIntosh GL, Greeve MA, Middleton S, Jowett J, et al. Circulating inflammatory and atherogenic biomarkers are not increased following single meals of dairy foods. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:25–31.