

Т.Б. Сенцова¹, Л.И. Ильенко¹, Т.В. Казюкова¹, С.Н. Денисова¹, С.В. Богданова¹,
О.В. Тарасова¹, С.М. Колесникова², А.Н. Ну³, А.В. Кравчук², Д.А. Ильяшенко¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАЗЕИН-ДОМИНИРУЮЩИХ И СЫВОРОТОЧНЫХ СМЕСЕЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва; ²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края, г. Хабаровск; ³Институт педиатрии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток, РФ



Детские молочные смеси (ДМС) разделяют на казеин-доминирующие и сывоточные, однако до настоящего времени нет единого мнения о целесообразности и преимуществах применения тех или других смесей у грудных детей. В исследованиях оценивают безопасность ДМС, и практически не проводилось сравнения клинической и нутрициологической эффективности казеин-доминирующих и сывоточных смесей. Цель исследования: провести сравнительный анализ клинической и нутрициологической эффективности казеин-доминирующих ДМС на основе козьего молока (КДС-КМ) и смесей на основе сывоточных белков коровьего молока (СС-БКМ), используемых при искусственном вскармливании (ИВ) детей первого полугодия жизни. Материалы и методы исследования: 500 здоровых детей, включенных в исследование в возрасте 2–3 мес и находившихся до этого времени на грудном вскармливании (ГВ), были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=303) дети получали КДС-КМ с пребиотиками, во 2-й группе (n=197) – СС-БКМ с пребиотиками. Всем детям до введения ДМС и в возрасте 6 мес определяли: 1) концентрации альбумина и преальбумина в сывотке крови иммунохимическим методом; 2) содержание монокарбоновых жирных кислот (МЖК) в фекалиях методом газо-жидкостной хроматографии; 3) с помощью иммуноферментного анализа идентифицировали в копрофильтратах латентную сенсibilизацию (ЛС) по уровню аллергенспецифических IgE-антител к молочным белкам – казеину, α -лактальбумину (α -ЛА), β -лактоглобулину (β -ЛГ) и белку КМ. Результаты и их обсуждение: 4 мес клинического наблюдения не выявили различий антропометрических данных и показателей белковой обеспеченности между детьми, получавшими КДС-КМ vs СС-БКМ. У детей обеих групп на фоне приема смесей отмечена положительная динамика МЖК в копрофильтратах, что свидетельствует о повышении активности бифидо- и лактобактерий, хорошей утилизации уксусной и масляной кислот колонocyтами, изменении анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов кишечной микробиоты, обеспечивающих нормальные условия для активизации комменсальной микрофлоры. У детей, потреблявших КДС-КМ, к 6 мес статистически значимо снизилась частота ЛС к казеину, α -ЛА и белку КМ ($p < 0,01$); выявлена тенденция к снижению ЛС к β -ЛГ. Напротив, у детей, принимавших СС-БКМ, в возрасте 6 мес ЛС к β -ЛГ, α -ЛА и к белку КМ сохранялась. Казеин-доминирующие и смеси на основе белков сывотки обладают сопоставимой нутрициологической эффективностью. При этом казеин-доминирующие ДМС из КМ содействуют снижению частоты ЛС к молочным белкам. При невозможности ГВ младенцев могут применяться ДМС, независимо от источника и видового состава белкового компонента.

Ключевые слова: дети первого полугодия жизни, искусственное вскармливание, казеин-доминирующие и сывоточные детские молочные смеси, монокарбоновые жирные кислоты в копрофильтратах, латентная сенсibilизация к молочным белкам.

Контактная информация:

Денисова Светлана Николаевна – д.м.н., проф.
каф. госпитальной педиатрии № 2 ПФ ФГБОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 254-01-08, E-mail: bio45@inbox.ru
Статья поступила 25.02.19,
принята к печати 26.06.19.

Contact Information:

Denisova Svetlana Nikolaevna – MD., prof. of
Hospital Pediatrics Department № 2, Pirogov Russian
National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (495) 254-01-08, E-mail: bio45@inbox.ru
Received on Feb. 25, 2019,
submitted for publication on Jun. 26, 2019.

Цит.: Т.Б. Сенцова, Л.И. Ильенко, Т.В. Казюкова, С.Н. Денисова, С.В. Богданова, О.В. Тарасова, С.М. Колесникова, А.Н. Ни, А.В. Кравчук, Д.А. Ильяшенко. Сравнительная нутрициологическая эффективность казеин-доминирующих и сывороточных смесей, используемых для вскармливания детей первого полугодия жизни. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 149–157.

T.B. Sentsova¹, L.I. Ilyenko¹, T.V. Kazyukova¹, S.N. Denisova¹, S.V. Bogdanova¹, O.V. Tarasova¹, S.M. Kolesnikova², A.N. Ni³, A.V. Kravchuk², D.A. Ilyashenko¹

COMPARATIVE NUTRICOLOGICAL EFFICACY OF CASEIN DOMINANT AND WHEY MIXTURES USED FOR FEEDING INFANTS IN THE FIRST HALF-YEAR OF LIFE

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Institute for Advanced Studies of Healthcare Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk; ³Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Infant milk formulas (IMF) are divided into casein dominant and whey ones, but so far there is no consensus on the feasibility and benefits of using one or other for infant feeding. Studies assess IMF safety, and there was practically no comparison of clinical and nutritional efficacy of casein dominant and whey formulas. Objective of the research: to conduct a comparative analysis of clinical and nutritional efficacy of casein dominant goat milk-based (CDF-GM) IMF and bovine milk whey proteins based (WF-BMP), that are used in artificial feeding (AF) of children in the first half-year of life. Materials and methods: the study included 500 healthy children aged 2–3 months, previously breastfed (BF). All were divided into 2 groups. In the 1st group (n=303) children received CDF-GM with prebiotics, in the 2nd group (n=197) – WF-BMP with prebiotics. All children before IMF introduction and at the age of 6 months were examined on: 1) albumin and prealbumin concentration in blood serum by an immunochemical method; 2) monocarboxylic fatty acids (MFA) content in feces by gas-liquid chromatography; 3) enzyme immunoassay identified latent sensitization (LS) in coprofiltrats according to the level of allergen-specific IgE antibodies to milk proteins – casein, α -lactalbumin (α -LA), β -lactoglobulin (β -LG) and goat milk protein. Results and discussion: 4 months of clinical observation revealed no differences in anthropometric data and protein provision indicators between children who received CDF-GM or WF-BMP. Children of both groups showed positive dynamics of MFA in coprofiltrats, which indicates an increase in bifidus and lactobacteria activity, good utilization of acetic and butyric acids by colonocytes, changes in anaerobic and aerobic populations of intestinal microbiota microorganisms, which ensure normal conditions for commensal microflora activation. In children receiving CDF-GM to the age of 6 months the LS to casein frequency to casein, α -LA and BM protein significantly decreased ($p < 0,01$); the tendency to a decrease in LS to β -LG was noted. On the contrary, in children who received WF-BMP, at the age of 6 months, LS to β -LG, α -LA and BM protein remained. Casein dominant and whey protein based formulas have comparable nutritional efficacy. Also casein dominant GM formulas help to decrease LS frequency to milk proteins. When BF is impossible, IMF can be used, regardless of protein component source and species composition.

Keywords: children of the first half-year of life, artificial feeding, casein dominant and whey infant formula, monocarboxylic fatty acids in coprofiltrats, latent sensitization to milk proteins.

Quote: T.B. Sentsova, L.I. Ilyenko, T.V. Kazyukova, S.N. Denisova, S.V. Bogdanova, O.V. Tarasova, S.M. Kolesnikova, A.N. Ni, A.V. Kravchuk, D.A. Ilyashenko. Comparative nutriological efficacy of casein dominant and whey mixtures used for feeding infants in the first half-year of life. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 149–157.

Концепция метаболического программирования у детей раннего возраста, благодаря успехам фундаментальных исследований последнего времени, получила новое развитие, изменив и расширив одностороннее представление о питании лишь с позиции фактора, восполняющего нутритивные потребности младенцев и способствующего профилактике развития алиментарно-зависимых заболеваний [1, 2]. На основе положений нутригеномики и нутригенетики были созданы предпосылки для изучения метаболического импринтинга и было доказано, что существование полиморфных вариантов генов оказывает влияние на дифференцировку клеток,

ответственных за метаболизм нутриентов [3]. Нутриенты, осуществляя модуляцию экспрессии генов, приводят к постгенетическим изменениям не только в краткосрочном периоде жизни ребенка, но могут передаваться через поколения [4]. Подтверждением подобных выводов стали убедительные данные, полученные при исследовании грудного молока (ГМ). Установлено, что ингредиенты, входящие в состав ГМ здоровой женщины с хорошим нутритивным статусом, принимают участие в реализации нутригеномных механизмов за счет эпигенетических воздействий, т.е. без изменения последовательности аминокислотного состава самого гена [5].

К примеру, лактоферрин ГМ играет важнейшую роль в активации универсального транскрипционного фактора NF-kB (ядерный фактор «каппа-би») [англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB]. Под воздействием внешних стимулов, таких как TNF α и IL1, NF-kB запускается по конкретному пути, контролируя экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [6]. Нарушение регуляции NF-kB вызывает воспаление, аутоиммунные и вирусные болезни, развитие рака. Особую роль сигнальный путь NF-kB играет в развитии В-лимфоцитов: при недостаточной его активности молодые лимфоциты гибнут раньше времени в результате апоптоза, и, напротив, гиперактивация сигнального пути NF-kB приводит к развитию некоторых типов злокачественных опухолей [7–9]. В дальнейшем было показано, что NF-kB регулирует синтез провоспалительных цитокинов, в т.ч. IL8, препятствующих развитию некротического язвенного колита у новорожденных [10]. Изучена протективная роль ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот ГМ, которые противодействуют формированию неалкогольной жировой болезни печени посредством активации рецепторов пероксисомных пролифераторов [Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)]. Важнейший из них – фактор транскрипции PPAR- γ 2 влияет на программирование трех метаболических путей: дифференцировку самих адипоцитов, инсулинорезистентность и синтез липопротеинов низкой плотности [11, 12].

В настоящее время основная проблема при создании детских молочных смесей (ДМС) для искусственного вскармливания (ИВ) состоит в разработке технологий, позволяющих максимально приблизить смеси к составу ГМ [13]. При этом полученные смеси должны обладать функционально полезными эффектами, влияющими на здоровье грудных детей и, как конечный результат, – нивелировать отличия между развитием ребенка, получавшего грудное вскармливание (ГВ) и находившегося на ИВ [14].

Общепризнано, что оценка эффективности диетологических продуктов для грудных детей должна строиться на четких клинических и нутрициологических принципах, позволяющих охарактеризовать физиологические (вес, рост), биохимические, иммунологические и другие метаболические исходы, в т.ч. состояние микробиоты кишечника [15]. По соотношению казеин/сыворокка ДМС разделяют на казеин-доминирующие и сывроточные. Однако до настоящего времени не стихают дискуссии о целесообразности и преимуществах применения того или другого вида смеси у грудных детей. В проведенных исследованиях в основном оценивалась безопасность ДМС [16]. Сравнительный анализ клинической и нутрициологической эффективности казеин-доминирующих и сывроточных смесей практически не проводился.

Цель данной работы: провести сравнительную оценку клинической и нутрициологической

эффективности казеин-доминирующих и сывроточных смесей, используемых для ИВ детей первого полугодия жизни.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики [17, 18] и представляло собой открытое проспективное сравнительное клиническое наблюдательное исследование.

Под наблюдением находились 500 практически здоровых детей, включенных в исследование в возрасте 2–3 мес, из них 288 (57,6%) мальчиков и 212 (42,4%) девочек. Все дети до 2–3 мес были на естественном вскармливании (ЕВ). Основанием для перевода детей на ИВ послужила гипогалактия у матери (85,6%), другие причины со стороны матери (14,4%), не позволившие продолжить ЕВ. В зависимости от вида назначенной ДМС дети были разделены на 2 группы. Дети 1-й группы (n=303) получали казеин-доминирующие ДМС на основе козьего молока (КДС-КМ) с пребиотиками, дети 2-й группы (n=197) – ДМС на основе белков сывротки коровьего молока (СС-БКМ) с пребиотиками. Выбор формулы и объем ее потребления проводили индивидуально в зависимости от массы тела ребенка. Длительность приема исследуемых ДМС составила от 3 до 4 мес, продолжительность наблюдения за детьми – от 4 до 5 мес. В период проведения исследования (до достижения детьми 6-месячного возраста) прикорм не вводили. Семейная отягощенность по аллергии имелась у 168 (33,6%) младенцев: у 82 (48,8%) детей аллергией страдала мать, у 54 (32,1%) – отец, у 32 (19%) – оба родителя.

Родители детей, включенных в исследование, были заранее проинформированы о целях и задачах планируемого исследования, предстоящих анализах и методах их забора и дали письменное информированное согласие на участие детей в клиническом наблюдении, в соответствии с критериями включения/исключения (табл. 1).

Врачами-исследователями проводился ежедневный мониторинг состояния здоровья и показателей физического развития детей. Анализ динамики физического развития детей осуществляли по центильным таблицам, с учетом возраста и пола [19]. Переносимость детьми назначенной смеси оценивали по следующим клиническим признакам: аппетит, состояние кожи и видимых слизистых оболочек, наличие/отсутствие функциональных нарушений пищеварения (ФНП): срыгивания, метеоризм, кишечные колики; частота и консистенция стула, согласно Бристольской шкале кала [20].

Сроки обследования детей: 1) в 3 мес (3 мес \pm 2 нед) – до перевода ребенка на ИВ; 2) в 6 мес (6 мес \pm 2 нед) – на фоне приема ДМС. Для оценки нутрициологической эффективности КДС-КМ vs СС-БКМ у всех детей определяли концентрацию альбумина и преальбумина в сывротке крови; в копрофильтратах – содержание монокарбоновых жирных кислот (МЖК) и аллергенспецифических IgE-антител к молочным белкам.

Критерии отбора детей в клиническое исследование

Критерии включения
Здоровые доношенные дети с нормальными массо-ростовыми показателями при рождении и оценкой по шкале APGAR не менее 7 баллов
Возраст детей: 2–3 мес на момент начала проведения исследования
Масса и длина тела, соответствующие нормальному гармоничному физическому развитию, оцененные по центильным таблицам (по возрасту и полу)
Исключительно ГВ до назначения исследуемой смеси
Отсутствие в рационе ребенка других видов питания, кроме изучаемых ДМС
Гипогалактия у матери или другие причины со стороны матери, препятствующие ГВ
Отсутствие аллергических реакций на момент проведения исследования и в анамнезе
Отсутствие указаний о приеме пробиотиков за 4 нед до начала и в течение всего времени наблюдения
Отсутствие острых респираторных инфекций (ОРИ) за 4 нед до начала и в течение всего времени наблюдения
Отсутствие острых кишечных инфекций (ОКИ) за 4 нед до начала и в течение всего времени наблюдения
Критерии исключения
Наличие клинических симптомов аллергических реакций за 2 нед до начала или на момент включения в исследование
Возникновение острых респираторных инфекций и/или острых кишечных инфекций во время проведения программы исследования
Участие ребенка в течение последних 3 мес в другой исследовательской программе
Отказ ребенка от приема назначенной ДМС

Содержание альбумина и преальбумина в крови определяли иммунохимическим методом на анализаторе IMMAGE (Beckman Coulter, USA) с использованием коммерческих моноспецифических реагентов и калибраторов. Альбумин является основным белком организма (период полужизни = 19–20 сут), играя главную роль в поддержании коллоидно-осмотического давления и транспортных функциях по переносу различных субстанций (ДЦЖК, билирубин, катионы, витамины, гормоны, лекарственные вещества и др.). Преальбумин обеспечивает в основном транспортную функцию и является быстро реализуемым белком (период полужизни = 1,9 сут), ответственным за перенос ретинола, транспорт тироксина и трийодтиронина, а его концентрация в крови позволяет судить о белковой обеспеченности организма в реальном времени, в режиме online.

Для оценки состояния кишечной микрофлоры исследовали содержание МЖК в копрофильтрах методом газо-жидкостной хроматографии [21]. Проведено количественное определение в копрофильтрах аллергенспецифических IgE-антител к молочным белкам: белку коровьего молока (БКМ), казеину, β -лактоглобулину (β -ЛГ), α -лактальбумину (α -ЛА), козьему молоку (КМ) методом иммуноферментного анализа с последующей спектрометрией [22].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью ПО Statistica SPSS, версия 21.0. Для параметрических данных рассчитывали средние величины (M), стандартное отклонение (SD) и медиану (Me), для непараметрических показателей определяли различия между переменными с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. При анализе таблиц сопряженности для оценки статистической значимости различий двух относительных показателей был применен критерий χ^2 Пирсона. Данные в группах расценивали как статистически значимые (при $p < 0,05$) или статистически высоко значимые (при $p < 0,001$) [23, 24].

Результаты

В исследование включены 500 практически здоровых детей в возрасте 2–3 мес на начало исследования. Масса тела (MT) детей при рождении находилась в пределах 25–75-го центилей у 50,2% детей 1-й группы (КДС-КМ) и у 45,7% детей 2-й группы (СС-БКМ). Показатели MT при рождении, выходящие за пределы 90-го центиля, встречались также примерно с одинаковой частотой в обеих группах (22,7 и 20,8% соответственно). Достоверных различий между показателями MT при рождении у детей обеих групп не отмечалось (табл. 2).

На начало проведения исследования, до перевода детей на ИВ в возрасте 2–3 мес, значимых различий массо-ростовых показателей между группами не отмечалось (табл. 3).

Как видно из табл. 3, на фоне ИВ среднемесячная прибавка MT и длины тела (ДТ) в обеих группах находилась в пределах нормальных величин. Физическое развитие детей не имело достоверных отличий в зависимости от вида назначенной ДМС. Хотим обратить особое внимание на детей с избыточной MT (ИМТ) при рождении (центильный коридор больше 90-го): их количество к возрасту 6 мес на фоне ИВ снизилось: в 1-й группе – с 22,7 до 6,1% ($p < 0,005$), во 2-й группе – с 20,8 до 9,1% ($p < 0,01$). На наш взгляд, в данном контексте принципиально важно, что использование как КДС-КМ, так и СС-БКМ ни в одном случае не сопровождалось чрезмерным нарастанием MT, а, напротив, приводило к нормализации темпов прибавки MT к 6-месячному возрасту.

Частота транзиторных ФНП у детей до перевода на ИВ (в 3 мес) была примерно одинаковой в обеих группах: метеоризм – 64,7 и 61,4% ($p > 0,05$), срыгивания – 54,8 и 55,3% ($p > 0,05$), кишечная колика – 33,3 и 36,5% соответственно ($p > 0,05$). К 6-месячному возрасту у детей 1-й группы

Антропометрические показатели обследованных здоровых детей при рождении

Показатели физического развития детей, центильные коридоры	Группы детей			
	1-я группа (n=303) КДС-КМ		2-я группа (n=197) СС-БКМ	
	А		В	
	абс.	%	абс.	%
25–75-й	152	50,2	90	45,7
75–90-й	60	19,8	45	22,8
Больше 90-го	69	22,7	41	20,8
Меньше 25-го	22	7,3	21	10,7
Различия достоверны при $p < 0,05$ по U-критерию Манна–Уитни	$p_{1A-B} > 0,05$			
	$p_{2A-B} > 0,05$			
	$p_{3A-B} > 0,05$			
	$p_{4A-B} > 0,05$			

Таблица 3

Антропометрические показатели детей за весь период наблюдения ($M \pm m$)

Показатели	Группы детей			
	1-я группа (n=303) КДС-КМ		2-я группа (n=197) СС-БКМ	
	А	В	С	Д
	масса тела, г	длина тела, см	масса тела, г	длина тела, см
Возраст, мес	$3,92 \pm 1,35$	$6,76 \pm 0,85$	$3,91 \pm 1,37$	$6,67 \pm 0,74$
$2,74 \pm 0,95$ – средний возраст на начало введения ДМС	4639 ± 51	$58,0 \pm 0,29$	$4818 \pm 262,2^*$	$60,2 \pm 1,11$
$6,16 \pm 0,52$ – средний возраст на период окончания исследования	$6881 \pm 67,6$	$69,3 \pm 0,29$	$6961 \pm 125,1$	$68,8 \pm 0,32$
Различия достоверны при $p < 0,05$ по U-критерию Манна–Уитни	$p_{1A-C} > 0,05$ $p_{2A-C} > 0,05$		$p_{1B-D} > 0,05$ $p_{2B-D} > 0,05$	
Показатель «массы в зависимости от роста», центильные коридоры	абс.	%	абс.	%
25–75-й	180	59,4	91	46,2
75–90-й	86	28,4	59	29,9
Больше 90-го	25	8,2	27	13,7
Меньше 25-го	12	6,1	18	9,1
*Критерий χ^2 Пирсона, различия достоверны при $p < 0,05$	$\chi^2 = 28,5$ $p_{1A-C} < 0,01$		$\chi^2 = 1,41$ $p_{1B-D} > 0,05$	
	$\chi^2 = 4,66$ $p_{2A-C} < 0,04$		$\chi^2 = 0,004$ $p_{2B-D} > 0,05$	
	$\chi^2 = 0,02$ $p_{3A-C} > 0,05$		$\chi^2 = 0,92$ $p_{3B-D} > 0,05$	
	$\chi^2 = 0,83$ $p_{4A-C} > 0,05$		$\chi^2 = 0,26$ $p_{4B-D} > 0,05$	

(КДС-КМ) достоверно снизилась частота метеоризма ($p < 0,01$), срыгиваний ($p < 0,01$), кишечной колики ($p < 0,01$). У детей 2-й группы (СС-БКМ) в возрасте 6 мес также снизилась частота метеоризма ($p < 0,02$) и срыгиваний ($p < 0,05$), несколько уменьшилось число детей с кишечной коликой ($p > 0,05$) (табл. 4).

Нами не обнаружено достоверных отличий в частоте клинических проявлений ФНП между сравниваемыми группами в возрасте 6 мес, что вполне закономерно, так как основными причинами функциональных расстройств кишечника у младенцев служат незрелость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушения кишечной микробиоты, которые у большинства мла-

денцев купируются к возрасту от 6 мес до года [25, 26]. Поскольку в нашем исследовании все дети получали ДМС с пребиотиками, это могло служить дополнительным позитивным фактором нормализации контаминации кишечного микробиома и процессов созревания функций органов пищеварения, способствовавших снижению частоты ФНП.

У всех 500 детей в возрасте 3 мес (до перевода на ИВ), а также в 6-месячном возрасте (на фоне приема ДМС) мы исследовали в крови концентрации альбумина и преальбумина (табл. 5).

Как показали наши исследования, у здоровых детей обеих групп содержание альбумина находилось в пределах возрастных колебаний,

Частота ФНП у детей на фоне используемых смесей

Клинические симптомы ФНП	1-я группа (n=303) КДС-КМ		2-я группа (n=197) СС-БКМ	
	А	В	С	Д
	до приема абс./%	на фоне приема абс./%	до приема абс./%	на фоне приема абс./%
Возраст, мес	3,92±1,35	6,76±0,85	3,91±1,37	6,67±0,74
Метеоризм	196/64,7	106/34,9*	121/61,4	72/36,5*
Срыгивание	166/54,8	47/15,5*	109/55,3	60/30,5*
Кишечная колика	101/33,3	29/9,6*	72/36,5	44/22,3*
*Критерий χ^2 Пирсона, различия достоверны при $p < 0,05$	$\chi^2=0,042$ $p_{1A-C} > 0,05$	$\chi^2=8,32$ $p_{1A-B} < 0,01$	$\chi^2=5,83$ $p_{1C-D} < 0,02$	$\chi^2=0,006$ $p_{1B-D} > 0,05$
	$\chi^2=0,002$ $p_{2A-C} > 0,05$	$\chi^2=20,8$ $p_{2A-B} < 0,01$	$\chi^2=6,6$ $p_{2C-D} < 0,01$	$\chi^2=4,26$ $p_{2B-D} < 0,03$
	$\chi^2=0,07$ $p_{3A-C} > 0,05$	$\chi^2=12$ $p_{3A-B} < 0,01$	$\chi^2=2,96$ $p_{3C-D} > 0,05$	$\chi^2=4,29$ $p_{3B-D} < 0,03$

Таблица 5

Показатели белковой обеспеченности у детей в зависимости от возраста и используемых смесей (M±m)

Белки сыворотки крови	1-я группа (n=303) КДС-КМ		2-я группа (n=197) СС-БКМ	
	А	В	С	Д
Возраст, мес	3,92±1,35	6,76±0,85	3,91±1,37	6,67±0,74
Альбумин, г/л (норма 33,6–42 г/л)	39,96±2,08	42±2,49	40,5±1,21	41,2±1,17
Преальбумин, мг/дл (норма 19–43 мг/дл)	18,9±1,3	20,5±1,1	19,2±1,1	20,7±1,7
Различия достоверны при $p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни	$p_{1A-C} > 0,05$	$p_{1A-B} > 0,05$	$p_{1C-D} > 0,05$	$p_{1B-D} > 0,05$
	$p_{2A-C} > 0,05$	$p_{2A-B} > 0,05$	$p_{2C-D} > 0,05$	$p_{2B-D} > 0,05$

а концентрация преальбумина была на нижней границе нормы. Следует отметить, что к 6-месячному возрасту отмечалась тенденция к нарастанию в крови содержания преальбумина ($p > 0,05$). Однако его концентрация у большинства детей обеих групп, получавших как КДС-КМ, так и СС-БКМ, оставалась на нижней границе нормальных величин, независимо от вида потребляемой смеси.

Биохимические маркеры, характеризующие состояние микробиоты кишечника, определяли у детей в динамике наблюдения – в 3- и 6-месячном возрасте (табл. 6).

У здоровых 3-месячных детей, получавших ЕВ, состав метаболитов микрофлоры характеризовался нестабильностью и изменением соотношения облигатной и факультативной микрофлоры, что демонстрирует разнонаправленные отклонения в составе кишечных метаболитов и, вероятно, отражает этапы реализации пищевого программирования. К 6-месячному возрасту у детей как 1-й группы (КДС-КМ), так и 2-й группы (СС-БКМ) содержание уксусной и пропионовой кислот в копрофильтратах достоверно повышалось ($p < 0,04$ и $p < 0,05$ соответственно), что, возможно, является результатом повышенной колонизации кишечника анаэробной микрофлорой с преобладающим пропионовокислым брожением [27]. Содержание масляной кислоты в копрофильтратах оставалось стабиль-

но высоким. Суммирующий эффект динамики изоформ МЖК, как маркеров метаболической активности микробиома кишечника, отчетливо проявлялся при определении общего уровня МЖК. Так, у 3-месячных детей, находившихся на ГВ, этот показатель был снижен, что, по-видимому, отражает недостаточную активацию ферментных систем микробиома кишечника. Применение различных видов смесей (КДС-КМ и СС-БКМ) сопровождалось повышением общего уровня МЖК у детей обеих групп ($p < 0,04$ и $p < 0,01$ соответственно). Анализ показателя анаэробного индекса как у 3-месячных младенцев, получавших ГВ, так и 6-месячных детей на ИВ указывает на недостаточную «анаэробизацию» микробиома кишечника за счет угнетения жизнедеятельности облигатных анаэробов [27].

У 3-месячных детей, находившихся на ЕВ до перевода на ИВ, выявлена высокая частота латентной сенсibilизации (ЛС) к белковым фракциям коровьего, а также КМ. Так, у детей 1-й группы (КДС-КМ) частота ЛС к α -ЛА и КМ достоверно превышала аналогичные значения у младенцев 2-й группы ($p < 0,01$ и $p < 0,02$ соответственно), но степень ЛС к указанным видам белков не превышала первого класса аллергии (+1) (табл. 7).

К 6-месячному возрасту на фоне ИВ у детей обеих групп отмечено достоверное снижение частоты ЛС к белковым фракциям как коро-

Динамика показателей метаболической активности кишечной микрофлоры у детей на ИВ ($M \pm m$)

Летучие жирные кислоты/нормативные показатели	1-я группа (n=303) КДС-КМ		2-я группа (n=197) СС-БКМ	
	А	В	С	Д
Возраст, мес	3,92±1,35	6,76±0,85	3,91±1,37	6,67±0,74
Уксусная/3,02 мг/г	2,90±2,53	4,73±2,94	2,50±2,37	5,06±2,95
Пропионовая/0,56 мг/г	0,51±0,6	0,81±0,75	0,54±0,64	0,88±0,8
Масляная/0,22 мг/г	0,46±0,45	0,66±0,58	0,64±0,45	0,71±0,52
Изокислоты/0,62 мг/г	0,21±0,21	0,22±0,21	0,21±0,16	0,27±0,22
Общее содержание МЖК/4,1 мг/г	4,21±3,66	6,52±3,89	4,54±2,84	6,89±3,94
Анаэробный индекс/0,29 мг/г	-0,39±0,28	-0,38±0,23	-0,41±0,25	-0,42±0,22
Различия достоверны при $p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни	$p_{1A-C} > 0,05$	$p_{1A-B} < 0,04$	$p_{1C-D} < 0,05$	$p_{1B-D} > 0,05$
	$p_{2A-C} > 0,05$	$p_{2A-B} < 0,05$	$p_{2C-D} < 0,001$	$p_{2B-D} > 0,05$
	$p_{3A-C} > 0,05$	$p_{3A-B} > 0,05$	$p_{3C-D} < 0,05$	$p_{3B-D} > 0,05$
	$p_{4A-C} > 0,05$	$p_{4A-B} > 0,05$	$p_{4C-D} < 0,05$	$p_{4B-D} > 0,05$
	$p_{5A-C} > 0,05$	$p_{5A-B} < 0,04$	$p_{5C-D} < 0,01$	$p_{5B-D} > 0,05$
	$p_{6A-C} > 0,05$	$p_{6A-B} > 0,05$	$p_{6C-D} > 0,05$	$p_{6B-D} > 0,05$

всего, так и КМ, т.е. другими словами, не зависело от видового состава белкового компонента используемой смеси. Вместе с тем обращает на себя внимание отсутствие статистически значимой динамики показателей частоты ЛС к β -ЛГ у детей 1-й группы (КДС-КМ), а во 2-й группе (СС-БКМ), напротив, – сохранение ЛС к β -ЛГ, α -ЛА, КМ. Сеем предположить, что у детей 2-й группы выявленные нами особенности ЛС к молочным белкам могут быть обусловлены более высокими концентрациями β -ЛГ и α -ЛА в смесях на основе сывороточных БКМ.

Переносимость изучаемых смесей. Большинство детей обеих групп хорошо переносило назначенные ДМС: охотно ели предложенное питание, выдерживали промежутки между кормлениями, отказов от приема смесей не было. Только в 8 случаях (1,6%) произошло исключение детей из исследования. У 4 (1,3%) детей 1-й группы (КДС-КМ) появились небольшие высыпания на лице: у одного – в возрасте 3 мес (через 3 дня после назначения ДМС), у одного – в возрасте 4 мес (через 1 мес после введения смеси, на фоне острой респираторной инфекции), у двоих – в возрасте 6 мес после перевода

на формулу-2 для детей 6–12 мес. Во 2-й группе (СС-БКМ) также у 4 (2,03%) детей через 3–4 дня после введения смеси появились высыпания на лице и конечностях, что вызвало необходимость назначения высокогидролизированных смесей и исключения этих детей из исследования.

Обсуждение

Несмотря на качественные различия белкового состава изучаемых смесей, нами не выявлено достоверных различий антропометрических показателей и данных, отражающих белковую обеспеченность организма, между детьми сравниваемых групп. К 6-месячному возрасту в обеих группах частота и выраженность ФНП снизилась. У младенцев 1-й группы, несмотря на потребление казеин-доминирующей смеси, показатели преальбумина оставались на нижней границе нормы, как и у детей, получавших СС-БКМ.

При использовании как КДС-КМ, так и СС-БКМ нами не установлено различий нутрициологической эффективности изучаемых смесей у детей первого полугодия жизни. Это подтверждено клиническими и биохимическими данными, а также показателями метаболической

Таблица 7

Частота ЛС у детей на ИВ

Молочные белки	1-я группа (n=303) КДС-КМ				2-я группа (n=197) СС-БКМ			
	до начала приема		на фоне приема		до начала приема		на фоне приема	
Возраст, мес	3,92±1,35		6,76±0,85		3,91±1,37		6,67±0,74	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
БКМ	123	40,5	58	19,1	89	45,1	41	20,8
Казеин	126	41,5	59	19,4	117	59,4	29	14,7
β -ЛГ	108	35,6	69	22,8	41	20,8	41	20,8
α -ЛА	103	33,9	39	12,8	24	12,2	24	12,2
КМ	77	25,4	35	11,5	19	9,6	19	9,6
Данные статистически достоверны при $p < 0,05$ и $p < 0,001$	$\chi^2=0,2$; $p_{1A-C} > 0,05$ $\chi^2=2,9$; $p_{2A-C} > 0,05$ $\chi^2=3,3$; $p_{3A-C} > 0,05$ $\chi^2=9,2$; $p_{4A-C} < 0,01$ $\chi^2=6,1$; $p_{5A-C} < 0,02$		$\chi^2=6,9$; $p_{1A-B} < 0,01$ $\chi^2=7,3$; $p_{2A-B} < 0,01$ $\chi^2=2,4$; $p_{3A-B} > 0,05$ $\chi^2=8,6$; $p_{4A-B} < 0,01$ $\chi^2=4,4$; $p_{5A-B} < 0,03$		$\chi^2=8,2$; $p_{1C-D} < 0,01$ $\chi^2=25,8$; $p_{2C-D} < 0,01$ $\chi^2=0,02$; $p_{3C-D} > 0,05$ $\chi^2=0,04$; $p_{4C-D} > 0,05$ $\chi^2=0,05$; $p_{5C-D} > 0,05$		$\chi^2=0,02$; $p_{1B-D} > 0,05$ $\chi^2=0,4$; $p_{2B-D} > 0,05$ $\chi^2=0,01$; $p_{3B-D} > 0,05$ $\chi^2=0,006$; $p_{4B-D} > 0,05$ $\chi^2=0,04$; $p_{5B-D} > 0,05$	

активности кишечной микробиоты и совпадает с данными других исследователей, изучавших отдаленные результаты использования адаптированных смесей в питании младенцев [28, 29].

Согласно опубликованным данным, более высокое содержание белка в ДМС, по сравнению с ГМ, предрасполагает к развитию ожирения за счет увеличения инсулиногенных аминокислот, активирующих продукцию инсулина и инсулиноподобного фактора роста [30]. Однако полученные нами результаты краткосрочного 3-месячного использования смесей не нашли этого подтверждения. На развитие ожирения, по нашему мнению, в значительной мере влияют МТ и рост при рождении, что требует дальнейшего изучения. Нам представляется, что включать в «группу риска» по развитию ожирения и метаболического синдрома следует только детей с МТ при рождении в коридоре 90-го центиля, на что указывают и другие авторы [31].

На сегодня общепризнано, что здоровая микробиота обладает способностью повышать целостность кишечной стенки за счет экспрессии генов, продуцирующих белки плотных сочленений, и снижать активность продукции провоспалительных цитокинов, а также повышать продукцию Т-регуляторных клеток, стимулирующих выработку IgA [32, 33]. Кроме того, индигенная микрофлора толстого кишечника содержит в основном бифидо- и лактобактерии, которые, перерабатывая пищевые субстраты, производят метаболиты, в т.ч. МЖК, с минимальным количеством их изоформ, но при нарушении микробиоценоза их синтез значительно возрастает, что может служить диагностическим маркером для интегральной оценки состояния кишечного микробиома [33]. Полученные нами данные демонстрируют положительное влияние изучаемых ДМС на метаболические процессы пищевого программирования у грудных детей.

Даже при определенном сходстве основных нутриентов различия в технологии производства ДМС оказывают существенное влияние на их качественные характеристики и содержание в них минорных компонентов, которые, в свою очередь, влияют на состав и состояние кишечного микробиома [34–36]. Несмотря на качественные различия белкового компонента изучаемых смесей (КДС-КМ vs СС-БКМ), у детей обеих групп к 6 мес отмечалась положительная динамика МЖК в копрофильтратах, что свидетельствует о повышении активности бифидо- и лактобактерий на фоне приема смесей, хорошей утилизации уксусной и масляной кислот колонитами, изменении родового состава кишеч-

ной микрофлоры и анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов [27].

Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань является самой большой иммунной системой организма, а входящие в состав различных видов ДМС аминокислоты оказывают влияние на иммунитет ребенка [37, 38]. К примеру, в нашем исследовании выявлены различия в иммунном программировании при использовании казеин-доминирующих и сывороточных смесей. У детей к 6 мес на фоне потребления КДС-КМ статистически значимо снижалась частота ЛС к казеину, α -ЛА и белку КМ, отмечена тенденция к снижению ЛС к β -ЛГ. Напротив, при использовании СС-БКМ частота ЛС к β -ЛГ, α -ЛА и к белку КМ сохранялась. По данным S.P. Commins (2015), связь между процессами метаболизма и иммунитетом опосредуется через сигнальные молекулы аминокислот, которые иницируют регуляторные механизмы, способствуя формированию оральной толерантности. По его мнению, основными факторами, превращающими кишечник в толерантную среду, являются интерлейкин 10 (IL10), ретиноевая кислота и трансформирующий фактор роста β (TGF β), служащий переключающим фактором для IgA, доминирующего в кишечнике [39].

Сравнительный анализ нутрициологической эффективности казеин-доминирующих и сывороточных смесей, используемых для вскармливания детей первого полугодия жизни, показал отсутствие статистически значимых различий в динамике массо-ростовых показателей у детей сравниваемых групп, обеспеченности их белком, показателей функциональной активности кишечной микрофлоры. Таким образом, при невозможности ГВ младенцев могут назначаться различные ДМС, независимо от источника и состава белкового компонента.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить, и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sentsova T.B.  0000-0002-3991-4702

Ilyenko L.I.  0000-0001-8375-4569


Kazyukova T.V.  0000-0003-1519-7726

Denisova S.N.  0000-0003-4854-1925

Bogdanova S.V.  0000-0003-4808-8788

Tarasova O.V.  0000-0001-6434-7159

Kolesnikova S.M.  0000-0002-9379-4481

Ni A.N.  0000-0001-6926-3341

Kravchuk A.V.  0000-0003-0008-7508

Ilyashenko D.A.  0000-0001-5382-2161

Литература

1. *Fleddermann M, Demmelmair H, Hellmuth C, Grote V, Trisic B, Nikolic T, Koletzko B.* Association of infant formula composition and anthropometry at 4 years: Follow-up of a randomized controlled trial (BeMIM study). *PLoS One.* 2018; 13 (7): e0199859. doi: 10.1371/journal.pone.0199859.

2. *Parlapani E, Agakidis C, Karagiozoglou-Lampoudi T.* Anthropometry and Body Composition of Preterm Neonates in

the Light of Metabolic Programming. *J. Am. Coll. Nutr.* 2018; 37 (4): 350–359. doi: 10.1080/07315724.2017.1400479. Epub 2018 Feb 9.

3. *Amarger V, Bouvagnet A, Moyon T, Vaiman D, Darmaun D, de Lauzon-Guillain B, Robitaille J, Flamant C, Rozé JC, Parnet P.* A Common Genetic Variant in the Insulin Receptor Gene Is Associated with Eating Difficulties at 2 Years of Age

in a Cohort of Preterm Infants. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2015; 8 (4–6): 153–163. doi: 10.1159/000442159.

4. *Corbin KD, Zeisel SH*. The nutrigenetics and nutrigenomics of the dietary requirement for choline. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2012; 108: 159–177. doi: 10.1016/B978-0-12-398397-8.00007-1.

5. *Simeoni U, Yzordczyk C, Siddeek B, Benahmed M*. Epigenetics and neonatal nutrition. *Early Hum. Dev.* 2014; 90 (Suppl. 2): S23–24. doi: 10.1016/S0378-3782(14)50007-2.

6. *Staudt LM*. Oncogenic activation of NF-kappaB. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010; 2 (6): 1–31. DOI:10.1101/cshperspect.a000109.

7. *Haverson L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I*. Lactoferrin down-regulates the LPS induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell. Immunol.* 2002; 220: 83–95.

8. *Oh SM, Pyo CW, Kim Y, Choi SY*. Neutrophil lactoferrin upregulates the human p53 gene through induction of NF-kappa B activation cascade. *Oncogene*. 2004; 23: 8282–8291.

9. *Ward PP, Conneely OM*. Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. *Biometals*. 2004; 17: 203–208.

10. *Telang S*. Lactoferrin: A Critical Player in Neonatal Host Defense. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1228. doi: 10.3390/nu10091228.

11. *Sosa-Castillo E, Rodriguez-Cruz M, Moltó-Puigmartí C*. Genomics of lactation: role of nutrigenomics and nutrigenetics in the fatty acid composition of human milk. *Br. J. Nutr.* 2017; 118 (3): 161–168. doi: 10.1017/S0007114517001854.

12. *Kabaran J, Besler HT*. Do fatty acids affect fetal programming? *J. Health Popul. Nutr.* 2015; 33: 14. doi: 10.1186/s41043-015-0018-9.

13. *Koletzko B, Brands B, Grote V, Kirchberg FF, Prell C, Rzehak P, Uhl O, Weber M*. Early Nutrition Programming Project. Long-Term Health Impact of Early Nutrition: The Power of Programming. *Ann. Nutr. Metab.* 2017; 70 (3): 161–169. doi: 10.1159/000477781.

14. *Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A*. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr. Med. Chir.* 2017; 39 (2): 157. doi: 10.4081/pmc.2017.157.

15. *Krishna M, Kumar GM, Veena SR, Krishnaveni GV, Kumaran K, Karat SC, Coakley P, Osmond C, Copeland JR, Chandak G, Bhat D, Varghese M, Prince M, Fall C*. Birth size, risk factors across life and cognition in late life: protocol of prospective longitudinal follow-up of the MYNAH (MYSore studies of Natal effects on Ageing and Health) cohort. *BMJ Open*. 2017; 7 (2): e012552. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012552.

16. *Haschke F, Grathwohl D, Haiden N*. Metabolic Programming: Effects of Early Nutrition on Growth, Metabolism and Body Composition. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2016; 86: 87–95. doi: 10.1159/000442728.

17. Национальный стандарт РФ. Надлежащая клиническая практика. *Good Clinical Practice (GCP). ГОСТ Р 52379-2005*. Утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 г. №-232-ст. <http://docs.cntd.ru/document/1200041147>

18. Приказ МЗ РФ от 1.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/#ixzz5kSgMF17z>

19. Оценка основных антропометрических данных, полового созревания и артериального давления у детей. Методические рекомендации. И.М. Воронцов, ред. Л.: Медицина, 1984: 43.

20. *Lewis SJ, Heaton KW*. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian J. Gastroenterology*. 1997; 32: 920–924.

21. Дисбактериоз кишечника у детей. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей (метод газо-жидкостной хроматографии). Пособие для врачей. М.: Прототип, 2005.

22. *Сенцова Т.Б., Воровжо И.В., Ильенко Л.И., Денисова С.Н., Черняк О.О.* Способ диагностики пищевой аллергии. Патент на изобретение № 2633749 от 17.10.2017, вне-

сен в Государственный реестр изобретений Российской Федерации. <http://www.findpatent.ru/patent/263/2633749.html>

23. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001: 256.

24. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978: 280.

25. *Казюкова Т.В., Котлуков В.К.* Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии. МРЖ. Приложение Педиатрия. 2018; 9: 33–39.

26. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. А.А. Баранов, В.А. Тутельян, ред. 4-е изд. М., 2019. milky-help.org/nacionalnaya-programma-optimizacii-vskarmlivaniya-detej-pervogo-goda-zhizni-v-rf-2011-2019/

27. *Ардатская М.Д.* Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.

28. *Lemaire M, Le Huërou-Luron I, Blat S*. Effects of infant formula composition on long-term metabolic health. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2018; 5: 1–17. doi: 10.1017/S2040174417000964.

29. *Rzehak P, Oddy WH, Mearin ML, Grote V, Mori TA, Szajewska H, Shamir R, Koletzko S, Weber M, Beilin LJ, Huang RC, Koletzko B*. WP10 working group of the Early Nutrition Project. Infant feeding and growth trajectory patterns in childhood and body composition in young adulthood. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (2): 568–580. doi: 10.3945/ajcn.116.140962.

30. *Badillo-Suárez PA, Rodríguez-Cruz M, Nieves-Morales X*. Impact of Metabolic Hormones Secreted in Human Breast Milk on Nutritional Programming in Childhood Obesity. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2017; 22 (3): 171–191. doi: 10.1007/s10911-017-9382-y.

31. *Euclides VLV, Castro NP, Lima LR, Brito C, Ribeiro L, Simões FA, Requena G, Luzia LA, Rondó PH*. Cord blood concentrations of leptin, zinc- α 2-glycoprotein, and adiponectin, and adiposity gain during the first 3 months of life. *Nutrition*. 2018; 54: 89–93. doi: 10.1016/j.nut.2018.02.012.

32. *Obermajer T, Grabnar I, Benedik E, Tušar T, Robič Pikel T, Fidler Mis N, Bogovič Matijašič B, Rogelj I*. Microbes in Infant Gut Development: Placing Abundance Within Environmental, Clinical and Growth Parameters. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 11230. doi: 10.1038/s41598-017-10244-x.

33. *Wang M, Monaco MH, Donovan SM*. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2016; 21 (6): 380–387. doi: 10.1016/j.siny.2016.04.004.

34. *Sodhi CP, Fulton WB, Good M, Vurma M, Das T, Lai CS, Jia H, Yamaguchi Y, Lu P, Prindle T, Ozolek JA, Hackam DJ*. Fat composition in infant formula contributes to the severity of necrotising enterocolitis. *Br. J. Nutr.* 2018; 120 (6): 665–680. doi: 10.1017/S0007114518001836.

35. *Le Huërou-Luron I, Bouzerour K, Ferret-Bernard S, Ménard O, Le Normand L, Perrier C, Le Bourgot C, Jardin J, Bourlieu C, Carton T, Le Ruget P, Cuinet I, Bonhomme C, Dupont D*. A mixture of milk and vegetable lipids in infant formula changes gut digestion, mucosal immunity and microbiota composition in neonatal piglets. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57 (2): 463–476. doi: 10.1007/s00394-016-1329-3.

36. *Lönnerdal B*. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (3): 712S–717S. doi: 10.3945/ajcn.113.071993.

37. *Zhou SJ, Sullivan T, Gibson RA, Lönnerdal B*. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomized controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2014; 111: 1641–1651. doi: 10.1017/S0007114513004212.

38. *O'Sullivan A, He X, McNiven EM, Haggarty NW, Lönnerdal B, Slupsky CM*. Early diet impacts infant rhesus gut microbiome, immunity, and metabolism. *J. Proteome Res.* 2013; 12 (6): 2833–2845. doi: 10.1021/pr4001702.

39. *Commins SP*. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015; 62 (6): 1523–1529.