

Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма

Т.Г. Маланичева¹, Е.В. Агафонова^{1,2}, Н.В. Зиятдинова¹, И.Н. Скидан³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия;

³ООО «БИБИКОЛЬ РУС» Московская область, Мытищи, Россия

Influence of Nature of Infant Nutrition on Formation of Body Resistance

T.G. Malanicheva¹, E.V. Agafonova^{1,2}, N.V. Ziatdinova¹, I.N. Skidan³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

³BIBICOL-RUS LLC, Mytishchi, Moscow Region, Russia

Цель исследования: оценка влияния типа адаптированной молочной смеси у детей первого года жизни на формирование резистентности организма.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 105 практически здоровых детей: 35 – на грудном вскармливании (контрольная группа), 70 детей – на искусственном, в том числе 35 получали смеси «НЭННИ с пребиотиками» на основе козьего молока (основная группа), 35 – смеси на основе коровьего молока с про- и пребиотиками (группа сравнения). Оценены частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ), а также число перенесенных пневмоний на первом году жизни ребенка, рассчитан индекс резистентности организма. Лабораторная оценка иммунорезистентности организма ребенка проводилась с использованием метода мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа и метода назальных смывов.

Результаты. Установлено, что среди детей основной группы, не болевших ОРЗ на первом году жизни, было в 2 раза больше, чем в группе сравнения. В целом хорошая резистентность (болели 0–3 раз в год) в основной группе отмечалась у 82,9% детей, тогда как в группе сравнения – только у 60%. Среднее число случаев ОРЗ за год составило в основной группе $2,3 \pm 0,02$, что в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения – $3,6 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), и в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе – $1,8 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Индекс резистентности в среднем составил в основной группе $0,28 \pm 0,02$, тогда как в группе сравнения – $0,36 \pm 0,03$, а в контрольной группе – $0,25 \pm 0,02$. При изучении заболеваемости внебольничной пневмонией у детей в течение первого года жизни выявлено, что в контрольной группе болели 2,8% детей, в основной группе – 5,7% детей, а в группе сравнения – 8,5%. При вскармливании ребенка смесями на основе козьего молока обеспечивается уровень мукозального иммунитета слизистой оболочки носа и ферментных систем интралейкоцитарной микробицидной системы, практически не отличный от уровня иммунитета, достигаемого на грудном вскармливании.

Заключение. Адаптированные смеси «НЭННИ с пребиотиками» могут быть рекомендованы детям, находящимся на искусственном вскармливании в течение первого года жизни, с целью повышения резистентности организма и снижения заболеваемости ОРЗ и внебольничными пневмониями.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, детская адаптированная смесь, мукозальный иммунитет, острые респираторные заболевания, пневмония.

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Зиятдинова Н.В., Скидан И.Н. Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 145–154. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-145-154

Purpose of the Study: Assessment of the influence of the type of the adapted infant milk formula in infants on the formation of the body resistance.

Children Characteristics and Study Methods. 105 virtually healthy children were examined, as follows: 35 children were breastfed (control group), 70 children were formula fed including 35 children that received *NENNY with prebiotics* formula based on the goat milk (main group), 35 children – formulas based on the cow milk with probiotics and prebiotics (comparison group). The incidence rate of the acute respiratory diseases (ARD) as well as the number of the pneumonia histories in the infants were assessed, and the body resistance index was calculated. The laboratory assessment of the child body immunoresistance was carried out using the method of imprint smears from the nasal mucous membranes and the method of nasal washes.

Results. It was determined that there were 2 times more children of the main group with no history of the acute respiratory diseases when infant than in the comparison group. In general, the good resistance (were sick 0–3 times a year) in the main group was registered in 82.9% of the children, while it was only 60% in the comparison group. The average number of the ARD cases per year was 2.3 ± 0.02 in the main group, which is 1.5 times less than in the comparison group – 3.6 ± 0.04 ($p < 0.05$), and in 1, 3 times more than that in the control group – 1.8 ± 0.03 ($p < 0.05$). In average, the resistance index was 0.28 ± 0.02 in the main group, while it was 0.36 ± 0.03 in the comparison group, and 0.25 ± 0.02 in the control group. When studying the incidence rate of the community-acquired pneumonia in the infants, it was revealed that 2.8% of them were ill in the control group, 5.7% of them in the main group, and 8.5% in the comparison group. When feeding the child with formulas based on the goat's milk, the level of mucosal immunity of the nasal mucosa and enzyme systems of the intraleukocyte microbicidal system is assured, which is virtually indistinguishable from the level of immunity achieved with breastfeeding.

Conclusion. Adapted *NENNY with prebiotics* formulas can be recommended for children who are formula fed when infant in order to increase the body's resistance and to reduce the incidence rate of the acute respiratory diseases and community-acquired pneumonia.

Key words: children, breastfeeding, infant formula, mucosal immunity, acute respiratory diseases, pneumonia.

For citation: Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Ziatdinova N.V., Skidan I.N. Influence of Nature of Infant Nutrition on Formation of Body Resistance. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 145–154 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-145-154

Общеизвестно, что на развитие иммунной системы человека большое влияние оказывает питание в начальный период жизни. На основании лабораторных и клинических исследований формировалось представление об отдельных пищевых веществах, так называемых иммунонутриентах, которые играют определенную роль в развитии и становлении иммунных функций. Так, довольно хорошо изучена роль железа, цинка, селена, витаминов А, Е, С, некоторых аминокислот (включая глютамин и аргинин), нуклеотидов, пре- и пробиотиков, полиненасыщенных жирных кислот в регулировании или нормализации работы иммунной системы [1–3]. Для обеспечения всех необходимых положительных влияний на иммунную систему и повышения устойчивости организма к инфекциям следует поддерживать статус иммунонутриентов в организме человека на должном уровне в любом возрасте. Адекватное поступление иммунонутриентов с пищей особенно важно для детей первого года жизни в связи с морфофункциональной незрелостью пищеварительного тракта и обменных процессов, активной колонизацией и формированием микробиоты кишечника, а также несформированным приобретенным иммунитетом и механизмами защиты от инфекций.

Основой рационального питания на первом году жизни служит грудное молоко, которое обеспечивает гармоничный рост и развитие ребенка. Компоненты грудного молока, в том числе персонализированные микробные и иммунные, действуя на различных уровнях либо в составе сложных биологических систем, либо индивидуально, регулируют морфогенез, определяют характер метаболического программирования и функционирования мукозального иммунитета (иммунитета барьерных тканей) в организме ребенка. Грудное вскармливание — один из самых эффективных способов, обеспечивающих выживание и здоровье ребенка, как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективах [4].

Очень важно сохранить естественное вскармливание в связи с тем, что дети, получающие груд-

ное молоко, более защищены от инфекционных заболеваний по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании [5]. К наиболее изученным компонентам, входящим в состав молока, переходного или зрелого грудного молока, обладающим иммунобиологической активностью, относят иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, полиамины, олигосахариды, лизоцим, лактоферрин (и другие гликопротеины), а также антимикробные пептиды, полиненасыщенные жирные кислоты, β -пальмитиновую жирную кислоту, компоненты мембран жировых глобул молока, отдельные витамины, микро- и макроэлементы, некоторые штаммы бактерий грудного молока. Различного рода эффекты влияют на иммунитет в целом и на его автономную подсистему — мукозальную иммунную систему, в частности посредством регуляции функций желудочно-кишечного тракта и эпигенетического воздействия [6–10]. Исходя из этого, в случае искусственного вскармливания уделяют особое внимание выбору молочной смеси, имея в виду гарантии содержания обязательных иммунонутриентов, которые способствуют нормальному созреванию желудочно-кишечного тракта и иммунной системы, формированию резистентности детского организма к неблагоприятным факторам.

Примером таких смесей служат адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2 с пребиотиками для здоровых детей. Уникальная бережная технология переработки и адаптации цельного козьего молока обеспечивает сохранение в смесях широкого спектра нативных биологически активных компонентов, действие которых ассоциируется с развитием и становлением иммунных функций. Казеиндоминирующая смесь, содержащая 1,5 г на 100 мл белка козьего молока, позволяет обеспечить физиологическую потребность в пластическом субстрате у доношенных здоровых новорожденных и способствует формированию мягкого творожистого сгустка, что повышает усвоение белка, минералов и других нутриентов. Важная особенность состава смесей НЭННИ — сохранение натурального молочного жира с добавленными растительными маслами (50:50). Кроме того, в смеси НЭННИ 1 и 2 добавлен пребиотический комплекс «Orafti® Synergy1» как стандарт пребиотика, имитирующего действие олигосахаридов грудного молока [11].

Наиболее распространены на рынке молочные смеси, адаптированные молочные смеси на основе коровьего молока, также содержащие иммунонутриенты. Сравнение этих двух классов молочных смесей проводится перманентно и на уровне привычной клинической практики, и на уровне доказательной медицины. Малочисленность и заметная неполнота опубликованных сведений относительно влияния молочных смесей на противомикробную резистентность у детей первого года жизни побудили авторов представить настоящую работу.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Маланичева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-7027-0319

e-mail: tgmal@mail.ru

Агафонова Елена Валентиновна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. клинико-диагностической лабораторией Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, ORCID ID: 0000-0002-4411-8786

Зиятдинова Нелли Валентиновна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-4296-1198

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Скидан Игорь Николаевич — к.м.н., рук. научного отдела компании ООО «БИБИКОЛЬ РУС», ORCID: 0000-0002-5454-1529

141006 Московская область, Мытищи, Олимпийский пр-т, вл. 29, стр. 2

Цель исследования: оценка влияния типа адаптированной молочной смеси с пребиотиком у детей первого года жизни на формирование противомикробной резистентности организма.

Характеристика детей и методы исследования

В одноцентровое проспективное открытое сравнительное неконтролируемое клиническое исследование были включены 105 здоровых детей в возрасте от 0 до 12 мес. Исследование проводилось на основании разрешения локального этического комитета КГМУ, протокол №14 от 09.03.2017 г. От родителей всех пациентов было получено информированное согласие на участие. Исследование выполнялось на базе ДРКБ РТ, а также клинко-диагностической лаборатории ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора в период с 2017 по 2020 г.

Для оценки влияния характера вскармливания на формирование резистентности организма дети были разделены на 3 группы. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых, находящихся в течение первого года жизни на грудном вскармливании. Остальные 70 детей, получающих искусственное вскармливание в связи с отсутствием грудного молока у матери, были разделены на 2 равные группы по 35 человек. Дети основной группы ($n=35$) получали с 1-го по 5-й месяц жизни адаптированную смесь на основе цельного козьего молока НЭННИ 1 с пребиотиками, а с 6-го месяца — НЭННИ 2 с пребиотиками. Адаптированные смеси НЭННИ производятся на заводе Dairy Goat Co-operative Ltd в Новой Зеландии. Завод-изготовитель использует оригинальную технологию, включающую тепловую обработку козьего молока с нативным соотношением основных групп молочных белков (20% — сывороточные белки и 80% — казеины). В готовой к применению смеси количество белка составляет 1,5 г на 100 мл. Состав липидного компонента: нативный жир козьего молока из цельного молока (~50%), смесь растительных масел (подсолнечное, каноловое, кокосовое, высокоолеиновое подсолнечное), инкапсулированный жир морских рыб — источник докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислоты, инкапсулированное масло *Mortierella alpine* — источник арахидоновой кислоты. В смеси НЭННИ 1 и 2 добавлен растительный пребиотик Orafiti® Synergy1 — субстанция, представляющая собой коммерческую комбинацию $\beta 2 \rightarrow 1$ -фруктанов, короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и длинноцепочечного инулина в соотношении 50:50.

Дети группы сравнения ($n=35$) вскармливались адаптированной молочной смесью на основе цельного белка коровьего молока: формула 1 в первом полугодии жизни и формула 2 — во втором полугодии. Изменение процентного соотношения сывороточного белка к казеину в условиях адаптации и доведение его формального значения, сопоставимого с таковым в грудном молоке (~60% — сывороточные

белки и ~40% — казеины), отсутствие молочного жира или минимальное его содержание (не более 20%) в жировой части, наличие пребиотиков из групп галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов или содержание бифидобактерий служат основными отличительными особенностями формул, которые получали дети группы сравнения.

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, получали смеси в полном суточном объеме. Все необходимые по возрасту продукты прикорма дети получили в установленные сроки согласно «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019 г.).

Критерии включения детей в исследование:

- 1) практически здоровые доношенные дети обо-го пола от 0 до 12 мес жизни, на естественном или искусственном вскармливании;
- 2) отсутствие у детей аллергических заболеваний;
- 3) согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения детей из исследования:

- 1) первичные иммунодефициты;
- 2) наличие подтвержденной органической патологии, генных и хромосомных заболеваний;
- 3) внутриутробная инфекция;
- 4) пищевая аллергия;
- 5) несоблюдение родителями правил участия в исследовании.

При желании родителей прекратить участие в исследовании или в случае несоблюдения ими правил участия, а также в случае перехода на другую смесь дети исключались из исследования.

Обследование детей проводили с помощью стандартных клинических методов, включая оценку частоты развития острых респираторных заболеваний (ОРЗ), а также анализ числа перенесенных пневмоний на первом году жизни и расчет индекса резистентности организма. Индекс резистентности рассчитывали на первом году на основании отношения числа перенесенных ребенком ОРЗ к числу месяцев. Часто болеющий ребенок — пациент с индексом резистентности 0,33 и более [12]. Общий осмотр детей проводился 1 раз в месяц.

Специальные методы исследования. Лабораторную оценку иммунорезистентности организма ребенка проводили с использованием ряда параметров мукозального иммунитета — применяли метод мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа (риноцитограмма) и метод назальных смывов. В мазке-отпечатке определяли количественное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и эпителиальных клеток. Оценивали деструктивные изменения в клеточных популяциях нейтрофилов с выделением четырех классов деструкции: 0, 1, 2, 3, 4 с учетом состояния цитоплазмы и ядра клетки. При этом за n_0 принимали клетки без признаков деструкции цитоплазмы клетки и ядра клетки, n_1 — клетки с мини-

мальной деструкцией цитоплазмы и нормальной структурой ядра, n_2 — нейтрофилы со значительной деструкцией цитоплазмы и минимальным повреждением ядра, n_3 — клетки с полной деструкцией цитоплазмы и значительными признаками деструкции ядра, n_4 — нейтрофилы с полной деструкцией и распадом цитоплазмы и ядра [13, 14].

Был проведен расчет индекса деструкции клетки (ИДК), среднего показателя деструкции (СПД), индекса цитолиза клетки (ИЦК):

$$\text{ИДК} = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + n_4}{100},$$

$$\text{СПД} = \frac{1 \cdot n_1 + 2 \cdot n_2 + 3 \cdot n_3 + 4 \cdot n_4}{100},$$

$$\text{ИЦК} = \frac{n_4}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4},$$

где 0, 1, 2, 3, 4 — номера классов деструкции, n_0, n_1, n_2, n_3, n_4 — количество клеток соответствующего класса.

Интегральные показатели, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов, находящихся в назальном смыве, исследовали на классической модели с использованием микробной взвеси *Staphylococcus aureus* (лабораторный штамм в изотонической растворе натрия хлорида в концентрации $2 \cdot 10^6$ клеток/мл). Оценивали фагоцитарный индекс (ФИ) — процент активных лейкоцитов, захвативших микробы, и фагоцитарное число (ФЧ) — среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови [15].

Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили с использованием НСТ*-теста. В исследовании определяли способность нейтрофилов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса [16, 17].

Интралейкоцитарную микробицидную систему нейтрофильных гранулоцитов оценивали по уровням миелопероксидазы, кислой фосфатазы и катионных белков. Использовали спектрофотометрический метод определения активности ферментов [18].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10 («StatSoft», США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Проводили расчет среднего арифметического (M) и средних ошибок средней арифметической (m). Сравнение двух независимых выборок выполняли с помощью t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения критериев, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Число перенесенных ОРЗ на первом году жизни у детей в зависимости от характера вскармливания представлено в табл. 1. Анализ результатов показал, что не болевших ОРЗ на первом году жизни среди

детей основной группы, получавших адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2 с пребиотиками, было в 2 раза больше, чем в группе сравнения. В целом высокая противoinфекционная резистентность (болели 0–3 раза в год) в основной группе отмечалась у 82,9%** детей, тогда как в группе сравнения — только у 60%. Недостаточную противoinфекционную резистентность (болели ОРЗ 4–5 раз в год) дети из группы сравнения имели в 2,5 раза чаще, чем в основной группе ($p < 0,05$; см. табл. 1). Низкая противoinфекционной резистентность (болели 6–7 раз в год) у детей основной группы встречалась в 2 раза реже, чем у групп сравнения.

Считаем необходимым особо отметить, что число ОРЗ, перенесенных на первом году жизни у детей, получавших адаптированные формулы НЭННИ на основе козьего молока, практически не отличалось от этого показателя в группе детей, находившихся на грудном вскармливании. Частота развития ОРЗ у детей, находившихся на адаптированных смесях на основе коровьего молока, была очевидно выше. Так, среднее число ОРЗ за год составило в основной группе $2,3 \pm 0,02$, что в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения — $3,6 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), и в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе $1,8 \pm 0,03$ ($p < 0,05$; см. рисунок). Индекс резистентности в среднем составил в основной группе $0,28 \pm 0,02$, тогда как в группе сравнения — $0,36 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), а в контрольной группе $0,25 \pm 0,02$.

При изучении заболеваемости внебольничной пневмонией в сравниваемых группах выявлено, что в основной группе на первом году жизни болели 5,7% детей, в группе сравнения — 8,5%, а в контрольной группе — 2,8% детей. Полученные данные можно считать доказательством того, что дети, получающие адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2, приобретают более высокую противoinфекционную резистентность организма, что проявляется меньшей заболеваемостью ОРЗ и пневмонией на первом году жизни, чем у детей, получающих адаптированные формулы на основе коровьего молока.

Таблица 1. Число перенесенных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) на первом году жизни у детей в зависимости от характера вскармливания

Table 1. The number of acute respiratory diseases (ARI) suffered in the first year of life in infants depending on the type of feeding

Заболеваемость ОРЗ, %	ОГ, n=35	ГС, n=35	КГ, n=35
Не болели	28,6	14,3	31,4
Болели 1–3 раза	54,3	45,7	57,1
Болели 4–5 раз	11,4	28,6	8,6
Болели 6–7 раз	5,7	11,4	2,9

Примечание. ОГ — основная группа (формулы на козьем молоке); ГС — группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ — контрольная группа (грудное вскармливание).

*Нитросиний тетразолий.

**Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

Подтверждение этого положения мы нашли в результатах исследования мукозального иммунитета у детей в сравниваемых группах. При изучении риноцитограмм слизистой оболочки существенной возможностью не только определить состав и количество клеточных элементов в материале, но и оценить их состояние (наличие деструкции или некротических изменений).

Результаты описания клеточных элементов назального секрета у детей на фоне разных видов вскармливания представлены в табл. 2. Клеточный состав риноцитограмм у детей, получающих адаптированные смеси НЭННН, и у находившихся на грудном вскармливании практически не различался по количеству нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и эпителиальных клеток. В то же время в группе детей, получавших смеси на основе коровьего молока, нами зарегистрировано статистически значимое повышение содержания эозинофилов в назальном секрете ($4,8 \pm 0,3\%$; $p < 0,05$) и уменьшение содержания эпителиальных клеток ($31,4 \pm 4,3\%$; $p < 0,05$). Изолированно от других параметров подобные изменения сложно трактовать. Безусловно, увеличение количества эозинофилов не достигает критического порога в 10%, указывающего на развитие аллергического процесса в организме ребенка [19], но настораживает и может быть предметом дальнейших исследований.

Изучение цитоморфологического профиля нейтрофилов показало (табл. 3), что меньше всего клеток с признаками выраженной деструкции регистрировалось в группе контроля ($n_3 - 1,6 \pm 0,1\%$; $n_4 - 1,1 \pm 0,1\%$).

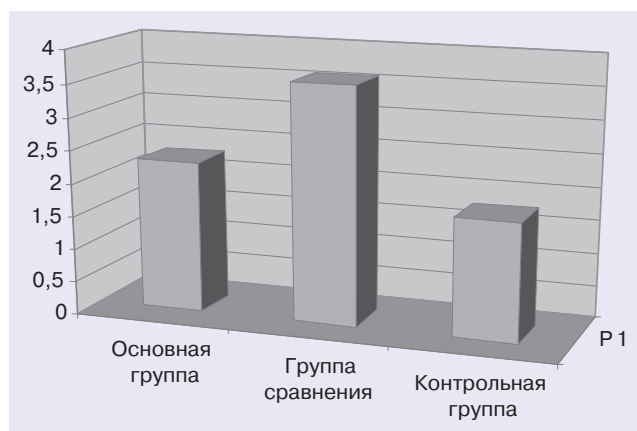


Рисунок. Среднее число острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за первый год жизни в сравниваемых группах.

Основная группа – формулы на козьем молоке; группа сравнения – формулы на коровьем молоке; контрольная группа – грудное вскармливание.

Figur. Average number of acute respiratory diseases in the first year in the groups compared.

Main group (goat milk formulae), comparison group (cow milk formulae), control group (breastfed).

В этой же группе максимально низкими были интегральные показатели процесса деструкции (ИДК, СПД, ИЦК). В основной группе детей, получавших смеси на основе козьего молока, содержание субпопуляций нейтрофилов с выраженными признаками деструкции регистрировалось практически на уровне группы контроля ($p > 0,05$). Статистически значимых различий по показателям, характеризующим деструктивные клеточные процессы в группе

Таблица 2. Показатели риноцитограмм у детей раннего возраста на фоне различных видов вскармливания, $n=105$

Table 2. Indicators of rhinocytograms in infants with different types of feeding, $n=105$

Группа детей	Показатель риноцитограммы, % ($M \pm m$)			
	нейтрофилы	лимфоциты	эозинофилы	эпителиальные клетки
КГ	$52,7 \pm 6,9$	$6,6 \pm 3,9$	$2,0 \pm 0,1$	$38,7 \pm 3,7$
ОГ	$55,6 \pm 6,9$	$5,8 \pm 2,7$	$2,3 \pm 0,3$	$36,3 \pm 4,1$
ГС	$56,9 \pm 7,7$	$6,9 \pm 3,1$	$4,8 \pm 0,3^*$	$31,4 \pm 4,3^*$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание).

Таблица 3. Цитоморфологическая характеристика нейтрофилов на фоне различных видов вскармливания детей раннего возраста, $n=105$

Table 3. Cytomorphological characteristics of neutrophils against the background of various types of feeding in infants, $n=105$

Группа детей	Класс деструкции, % ($M \pm m$)					ИДК	СПД	ИЦК
	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4			
КГ	$76,7 \pm 6,9$	$11,0 \pm 3,9$	$9,6 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,002$
ОГ	$70,6 \pm 6,9$	$16,3 \pm 2,7$	$9,2 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,02$
ГС	$60,9 \pm 7,7^*$	$21,4 \pm 3,1$	$10,4 \pm 1,9$	$4,5 \pm 1,3^*$	$2,8 \pm 0,3^*$	$0,4 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,02$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание); ИДК – индекс деструкции клетки; СПД – средний показатель деструкции; ИЦК – индекс цитолиза клетки.

детей, получавших смеси на основе козьего молока, по сравнению с группой контроля не выявлено, как и по показателям ИДК, СПД, ИЦК. Однако в группе детей, получавших смеси на основе коровьего молока, при цитоморфологическом анализе нами обнаружено достоверно сниженное количество нейтрофилов без признаков деструкции и достоверное увеличение субпопуляций нейтрофилов со значительными признаками деструкции; так, содержание n_3 было выше в 4,1 ($p<0,05$), n_4 – в 2,5 ($p<0,05$), ИДК – в 2, СПК – в 1,3 ($p<0,05$) раза, а ИЦК – в 6 раз ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля.

Принято считать, что фоновое состояние микробицидности нейтрофилов, иммигрирующих в секреты, их функциональный потенциал в существенной степени определяют состояние местной резистентности и исход бактериальных процессов, а потому могут представлять ценность в контексте нашего исследования. В табл. 4 отражены результаты исследования внутриклеточной кислородзависимой биоцидности нейтрофилов при спонтанной и индуцированной активации у детей раннего возраста на фоне различных видов вскармливания.

Как видно, максимально высокая спонтанная и индуцированная активация нейтрофилов назального секрета выявлена у детей, получавших грудное вскармливание ($8,9\pm0,7$ и $50,9\pm4,0$ соответственно). В основной группе детей, получавших смеси на основе козьего молока, биоцидность нейтрофилов была сопоставимой с группой контроля – спонтанная активация составила $9,91\pm5,23\%$ ($p>0,05$), индуцированная биоцидность, характеризующая резервный потенциал клетки и способность к завершённому

фагоцитозу, составила $48,9\pm6,0$ ($p>0,05$). Это контрастирует с результатами в группе детей, получавших смеси на основе коровьего молока: в этой группе и спонтанная биоцидность нейтрофилов, и резервный потенциал клетки, а также способность к завершённому фагоцитозу были существенно ниже, чем в группе контроля.

Важной составляющей иммунобиологической резистентности является уровень внутриклеточной биоцидности, определяемой состоянием ферментных систем, преформированных в гранулах нейтрофилов. В своей работе мы оценивали уровень биоцидности по уровню активности важнейших ферментов клеточных гранул – миелопероксидазы, кислой фосфатазы, катионных белков (табл. 5). Как следует из приведенных данных, максимальные уровни всех ферментных систем регистрировались у детей, получавших грудное молоко. Важно, что активность ферментных систем, определенная у детей, получавших смеси на основе козьего молока, не отличалась от данных у детей, получавших грудное молоко (для всех ферментов $p>0,05$). На этом фоне низкий уровень биоцидности зафиксирован нами для нейтрофилов у детей, получавших смеси на основе коровьего молока. Статистически значимым было снижение активности ферментов в клеточных гранулах нейтрофилов для миелопероксидазы, кислой фосфатазы и катионных белков.

Таким образом, если грудное вскармливание дает оптимальные результаты в отношении систем местной противoinфекционной резистентности организма младенца, то приближение даже в ограниченной степени к этому состоянию при искусственном вскармливании можно считать чрезвычайно пози-

Таблица 4. Микробицидная и фагоцитарная активность нейтрофилов на фоне различных видов вскармливания детей, $n=105$
Table 4. Microbicidal and phagocytic activity of neutrophils against the background of various types of feeding of infants, $n=105$

Группа детей	Показатель микробицидной и фагоцитарной активности ($M\pm m$)			
	ФИ	ФЧ	НСТ спонт., %	НСТ стим., %
КГ	$35,8\pm0,3$	$3,9\pm0,2$	$8,9\pm0,7$	$50,9\pm4,0$
ОГ	$38,7\pm0,4$	$3,7\pm0,2$	$9,9\pm0,9$	$48,9\pm4,9$
ГС	$28,7\pm0,2^*$	$2,6\pm0,3^*$	$6,9\pm0,5^*$	$28,21\pm3,2^*$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p<0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание); ФИ – фагоцитарный индекс; ФЧ – фагоцитарное число; НСТ – фагоцитарная активность; тест с нитросиним тетразолием.

Таблица 5. Интралейкоцитарная микробицидная система нейтрофилов на фоне различных видов вскармливания детей, $n=105$
Table 5. Intraleukocyte microbicidal system of neutrophils against the background of various types of feeding of infants, $n=105$

Группа детей	Показатель интралейкоцитарной микробицидной системы нейтрофилов ОД/10 ³ ($M\pm m$)		
	миелопероксидаза	кислая фосфатаза	катионные белки
КГ	$0,41\pm0,05$	$0,37\pm0,06$	$0,17\pm0,012$
ОГ	$0,39\pm0,04$	$0,32\pm0,03$	$0,16\pm0,011$
ГС	$0,29\pm0,06^*$	$0,21\pm0,06^*$	$0,12\pm0,012^*$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p<0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание); ОД/10³ – оптический диагностический коэффициент (функциональная активность в перерасчете на одну клетку).

тивным результатом. В условиях исследования нам удалось доказать, что при вскармливании ребенка в первый год жизни смесями на основе козьего молока обеспечивается уровень мукозального иммунитета слизистой оболочки носа и ферментных систем интралейкоцитарной микробицидной системы, практически неотличимый от уровня иммунитета, достигаемого на грудном вскармливании. Это позволяет нам утверждать, что вскармливание детей адаптированными смесями на основе цельного козьего молока, как и вскармливание грудным молоком, формирует оптимальную иммунобиологическую реактивность и противоинфекционную защиту, связанную с параметрами мукозального иммунитета.

В целом полученные нами данные, безусловно, подтверждают общепринятое положение о том, что характер вскармливания на первом году жизни оказывает влияние на формирование резистентности организма. Естественным представляется зафиксированный в настоящей работе факт, что лучшие результаты отмечались в случае грудного вскармливания — у 88,5% детей отмечалась хорошая резистентность организма, проявлявшаяся в минимальной заболеваемости ОРЗ и пневмонией. У детей основной исследуемой группы, получавших адаптированные формулы НЭННИ 1 и НЭННИ 2 с пребиотиками, показатели резистентности были максимально приближены к показателям резистентности детей, вскармливаемых грудным молоком.

Кроме того, отдельный интерес представляют зафиксированные нами различия в показателях резистентности между группами детей, вскармливаемых детскими смесями на основе козьего молока (НЭННИ) и детскими смесями на основе коровьего молока. Среднее количество ОРЗ и пневмоний на первом году жизни в основной группе детей было достоверно меньше, чем в группе сравнения. Адаптированные детские молочные смеси на основе коровьего молока, очевидно, уступают адаптированным детским молочным смесям на основе козьего молока по влиянию на противоинфекционную резистентность.

Поскольку адаптация детских смесей выражается в максимально возможном приближении состава заменителей к грудному молоку, то принципиальные отличия между сравниваемыми в данной работе молочными смесями заключаются только в молочной основе и технологии их изготовления. Для смесей в основной группе — это новозеландское цельное козье молоко, для смесей в группе сравнения — коровье молоко. Благодаря особой технологии сушки козьего молока без разделения его на отдельные фракции, в смесях НЭННИ удастся сохранить основные питательные и функциональные компоненты натурального козьего молока. Напротив, стандартное промышленное производство смесей из коровьего молока предполагает многоступенчатые циклы нагрева и разделение молока на фракции. При такой

технологии в большей степени разрушаются молочные структуры, изменяется природное соотношение белковых фракций, теряются физические, химические и биологические природные свойства молока и может образовываться большое количество нежелательных новых химических соединений, включая гликированные белки — так называемые продукты реакции Майяра [20]. Предполагаем, что причиной большей эффективности молочных смесей на основе козьего молока в поддержании противоинфекционной иммунной резистентности ребенка первого года жизни, по сравнению со смесями на основе коровьего молока, служит большая степень приближенности козьего молока, в отличие от коровьего, к грудному по потенциалу регулирующего влияния на желудочно-кишечный тракт и эпигенетического воздействия. Выдвигая это предположение, мы ориентировались на ранее опубликованные работы, доказывающие более высокий иммунонутриентный потенциал козьего молока по сравнению с коровьим. При этом исходили из общепринятого мнения, что козье молоко служит богатым источником биологически активных соединений (в том числе нативных нуклеотидов и олигосахаридов), пептидов, конъюгированной линолевой кислоты, среднецепочечных жирных кислот, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, полифенолов, минералов, которые способны модулировать желудочно-кишечный тракт и иммунную систему, тем самым оказывая важное влияние на здоровье ребенка. Так, недавно обнаружено, что N-связанные олигосахариды (N-гликаны), полученные из молока, обладают антипатогенными свойствами. Сравнение антимикробной активности N-связанных гликанов и свободных олигосахаридов из грудного, коровьего и козьего молока в отношении золотистого стафилококка определило снижение активности в следующем порядке: грудное молоко > козье молоко > коровье молоко. В целом предполагают, что значительная бактерицидная/бактериостатическая активность N-связанных гликанов козьего молока имеет большой потенциал в качестве нового заменителя антибиотиков [21]. Продemonстрировано, что олигосахариды козьего молока способны увеличивать прикрепление *Bifidobacterium longum subsp. infantis* к клеткам кишечника *in vitro* и предотвращают прикрепление высокоинвазивного штамма *Campylobacter jejuni* к кишечным клеткам [22].

В недавно опубликованном исследовании показано, что олигосахариды, содержащиеся в детских смесях на основе цельного козьего молока, обеспечивают выраженный пребиотический и противоинфекционный эффект, сходный с таковым грудного молока [23]. В частности, определено 14 олигосахаридов в молочной смеси на основе цельного козьего молока, преимущественно сialiрированных и фукозилированных. При этом 5 олигосахаридов были структурно аналогичны тем, которые обнаруживаются в грудном молоке. Идентифицированные

натуральные олигосахариды цельного козьего молока улучшали рост и активность бифидобактерий и лактобацилл и снижали адгезию *E. coli* NCTC 10418 и *S. typhimurium* к клеткам Сасо-2.

Кроме того, ввиду огромной роли кишечной микробиоты в формировании противоинфекционной резистентности и иммунитета, приобретают особый смысл результаты сравнения микробиома кишечника младенцев при вскармливании смесями на основе козьего или коровьего молока и грудного молока. Так, анализ бета-разнообразия при вскармливании микробиоты показал, что большая схожесть результатов достигается при сравнении грудное молоко/козье молоко, чем при сравнении грудное молоко/коровье молоко [24].

Другим типом веществ, содержащихся в козьем молоке, которые способны регулировать метаболизм и воспаление, являются жирные кислоты. Потребление определенных мононенасыщенных или полиненасыщенных жирных кислот может положительно влиять на метаболизм, способствуя контролю артериального давления, адекватной коагуляции, усилению функции эндотелия и предупреждению инсулинорезистентности, благотворно влияя на профилактику и лечение метаболического синдрома [25]. Недавние сравнительные исследования показали, что козье молоко может быть очень хорошим источником энергии из-за высокого содержания биологически активных жирных компонентов (цис-полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота) и изофлавонов, по характеристикам более близким к грудному молоку, чем к коровьему [26].

Текущие исследования показывают, что грудное молоко содержит множество биологически активных веществ, включая нуклеотиды, олигосахариды, компоненты мембран жировых глобул молока, витамины, минералы и др. Эти компоненты укрепляют иммунную систему грудного ребенка, оказывая прямое действие, увеличивая разнообразие кишечной микробиоты и нейтрализуя патогены, а также опосредованное действие, создавая условия для повышения и укрепления иммунитета. В последние десятилетия нуклеотиды остаются предметом пристального внимания исследователей. Эти молекулы служат универсальным источником энергии, а также важными регуляторами обмена веществ, участвуют в процессах созревания желудочно-кишечного тракта, иммунной системы и формирования иммунного ответа, расщеплении «больших» молекул. Поступая в организм новорожденных в составе молока, нуклеотиды принимают участие в синтезе фосфолипидов, модификации микрофлоры, репарации повреждений эпителия кишечника, а также участвуют в Т-клеточном иммунном ответе [27–29]. Следует также подчеркнуть, что профиль фракции небелкового азота козьего молока, в отличие от коровьего, имеет ряд составляющих, таких как нуклеотиды, в концентрациях, приближающихся к таковым в грудном молоке [30].

Жировая часть грудного молока, в основном представленная в виде жировых глобул, считается одной из наиболее значимых и интересных, с хорошо описанной пластической и регуляторной функциями. В липидную фракцию грудного молока входят эссенциальные нутриенты, необходимые для оптимального питания и здоровья ребенка. На примере сохранения в детских смесях молочного жира рассматривается возможность их приближения к составу грудного молока, в том числе по ряду иммунонутриентов.

Особое внимание в последние десятилетия уделяется результатам, демонстрирующим биологическую активность соединений, входящих в состав мембран жировых глобул грудного молока — белково-липидного комплекса, окружающего ядро каждой глобулы молока. Полагают, что компоненты этих мембран обеспечивают определенные преимущества и защиту младенцев, улучшая их соматические показатели здоровья [31–34]. Показано, что мембраны жировых глобул грудного молока взаимодействуют с микроорганизмами, населяющими кишечник, поддерживая в нем оптимальное количество полезной микрофлоры [35, 36]. Воздействие на фекальный микробиом детской молочной смеси на основе коровьего молока, содержащей добавленные мембраны жировых глобул молока, было умеренным, при этом фекальный метаболом характеризовался значительным снижением ряда метаболитов по сравнению с метаболомом младенцев, получавших стандартные смеси без указанных мембран [37]. Детские смеси с мембранами жировых глобул молока также влияли на микробиом полости рта новорожденных [38]. Авторы исследования сделали вывод, что у новорожденных, получавших такого рода смеси, состав молочнокислых бактерий в ротовой полости был сопоставим с таковым у детей контрольной группы, получавших грудное молоко. В другом исследовании продемонстрировано, что в случае применения молочной смеси с мембранами жировых глобул молока, в отличие от смеси без таковых, наблюдалось значительное снижение частоты развития острого среднего отита в течение первого года жизни [39]. Антипатогенные эффекты указанных мембран объясняют либо прямой их бактерицидной активностью, либо опосредованной через вмешательство в адгезию потенциально патогенных бактерий к эпителию (эффект приманки). Это предотвращает доступ патогенов в организм и инициирование негативных каскадов, приводящих к диарее и воспалению. В целом можно утверждать, что к настоящему времени накоплен богатый опыт по изучению применения мембран жировых глобул молока или их отдельных компонентов с целью снижения распространения инфекционных заболеваний, вызываемых *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* и ротавирусами [40].

В силу особенностей технологии производства большинства стандартных детских адаптированных смесей как на коровьем, так и на козьем молоке

молочный жир и соответственно мембраны жировых глобул молока удаляются из молочного сырья в процессе приготовления. Процесс производства смесей НЭННИ на основе цельного козьего молока позволяет сохранять молочный жир, а значит, и указанные мембраны в готовом продукте. Именно сочетание натурального молочного жира и растительных масел в смесях НЭННИ предопределяет возможность использования их с максимальной эффективностью при вскармливании новорожденных.

Таким образом, регулирующее влияние на желудочно-кишечный тракт и эпигенетическое влияние иммунонутриентов при использовании молочных смесей

на основе козьего молока в условиях нашего наблюдения реализуется в повышении противоинфекционной резистентности организма младенцев почти до уровня резистентности, обеспечиваемого грудным молоком, и превышающего уровень, достигаемый при использовании смесей на основе коровьего молока. Исходя из изложенного адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2 с пребиотиками, содержащие нативные и добавленные иммунонутриенты, могут быть рекомендованы детям, находящимся на искусственном вскармливании в течение первого года жизни, с целью повышению резистентности организма и снижения заболеваемости ОРЗ и внебольничными пневмониями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Levy J. Immunonutrition: the pediatric experience. *Nutrition* 1998; 14(7–8): 641–647. DOI: 10.1016/s0899-9007(98)00007-0
2. Нетребенко О.К., Шеплягина Л.А. Иммунонутриенты в питании детей. *Педиатрия* 2006; 85(2): 61–67. [Netrebenco O.K., Sheplyagina L.A. Immunonutrients in children's nutrition. *Pediatrics* 2006; 85(2): 61–67. (in Russ.)]
3. Киселева Е.С. Иммунонутриенты в детском питании с позиций доказательной медицины. *Педиатрическая фармакология* 2008; 5(4): 104–111. [Kiseleva E.S. Immunonutrients in baby food from the standpoint of evidence-based medicine. *Pediatricheeskaya farmakologiya* 2008; 5(4): 104–111. (in Russ.)]
4. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J. et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breast-feeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017): 475–490. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
5. Lyons K.E., Ryan C.A., Dempsey E.M., Ross R.P., Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients* 2020; 12(4): 1039. DOI: 10.3390/nu12041039
6. Indrio F., Martini S., Francavilla R., Corvaglia L., Cristofori F., Mastrolia S.A. et al. Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. *Front Pediatr* 2017; 5: 178. DOI: 10.3389/fped.2017.00178
7. Havlicekova Z., Jesenak M., Banovcin P., Kuchta M. Beta-palmitate – a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J* 2016; 15: 28. DOI: 10.1186/s12937-016-0145-1
8. Yao M., Lien E.L., Capeding M.R., Fitzgerald M., Ramanujam K., Yuhas R. et al. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(4): 440–448. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000443
9. Yaron S., Shachar D., Abrams L., Riskin A., Bader D., Litmanovitz I. et al. Effect of high β -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(4): 376–381. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827e1ee2
10. Lee H., Padhi E., Hasegawa Y., Larke J., Parenti M., Wang A. et al. Compositional dynamics of the milk fat globule and its role in infant development. *Front Pediatr* 2018; 6: 313. DOI: 10.3389/fped.2018.00313
11. Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В. Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(3): 37–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-37-50. [Skidan I.N., Gulyaev A.E., Belmer S.V. Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(3): 37–50. (in Russ.)]
12. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: Изд-во Саратовского медуниверситета, 1986; 184. [Albitskiy V.Yu., Baranov A.A. Children who are often ill. Clinical and social aspects. Ways of recovery. Saratov: Izd-vo Saratovskogo meduniversiteta, 1986; 184. (in Russ.)]
13. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. *Практическая медицина* 2016; 7: 68–73. [Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. Features of mucosal immunity in preschool children with community-acquired pneumonia, occurring against a background of recurrent respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 7: 68–73. (in Russ.)]
14. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Томского университета, 1993; 276. [Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta, 1993; 276. (in Russ.)]
15. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики. Краснодар, 2017; 51. [Methods for a comprehensive assessment of the functional activity of neutrophilic granulocytes in health and disease. Methodical recommendations for immunologists-allergists, doctors and biologists of clinical laboratory diagnostics. Krasnodar, 2017; 51. (in Russ.)]
16. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. Казань: Казанский НИИЭМ, 1979; 11. [Viksmann M.E., Mayansky A.N. A method for assessing the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitro blue tetrazolium. Methodical recommendations. Kazan: Kazanskij NIIEEM, 1979; 11. (in Russ.)]
17. Герасимов И.Г., Калущкая О.А. Кинетика реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами крови человека. *Цитология* 2000; 42(2): 160–165. [Gerasimov I.G., Kalutskaya O.A. Kinetics of the reaction of nitro blue tetrazolium reduction by human blood neutrophils. *Tsitologiya* (Cytology) 2000; 42(2): 160–165. (in Russ.)]
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО, 1995; 219. [Khaitov R.M., Pine-

- gin B.V., Istamov Kh.I. Environmental immunology. Moscow: VNIRO, 1995; 219. (in Russ.)]
19. Белякова Р.А. Риноцитограмма как метод диагностики аллергического ринита. Молодой ученый 2017; 12(146): 120–123. [Belyakov R.A. Rinocytogram as a method for the diagnosis of allergic rhinitis. Molodoi uchenyi 2017; 12(146): 120–123. (in Russ.)]
 20. Prosser C.G., Carpenter E.A., Hodgkinson A.J. Nε-carboxymethyllysine in nutritional milk formulas for infants. Food Chem 2019; 274: 886–890. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.09.069
 21. Yue H., Han Y., Yin B., Cheng C., Liu L. Comparison of the antipathogenic effect toward *Staphylococcus aureus* of N-linked and free oligosaccharides derived from human, bovine, and goat milk. J Food Sci 2020. DOI: 10.1111/1750-3841
 22. Quinn E.M., Slattery H., Walsh D., Joshi L., Hickey R.M. Bifidobacterium longum subsp. infantis ATCC 15697 and goat milk oligosaccharides show synergism In Vitro as anti-infectives against *Campylobacter jejuni*. Foods 2020; 9(3): 348. DOI: 10.3390/foods9030348
 23. Leong A., Liu Z., Almshawit H., Zisu B., Pillidge C., Rochfort S. et al. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. Br J Nutr 2019; 122(4): 441–449. DOI: 10.1017/S000711451900134X
 24. Tannock G.W., Lawley B., Munro K., Gowri Pathmanathan S., Zhou S.J., Makrides M. et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. Appl Environ Microbiol 2013; 79(9): 3040–3048. DOI: 10.1128/AEM.03910-12
 25. Delgadillo-Puga C., Noriega L.G., Morales-Romero A.M., Nieto-Camacho A., Granados-Portillo O., Rodríguez-López L.A. et al. Goat's milk intake prevents obesity, hepatic steatosis and insulin resistance in mice fed a high-fat diet by reducing inflammatory markers and increasing energy expenditure and mitochondrial content in skeletal muscle. Int J Mol Sci 2020; 21(15): 5530. DOI: 10.3390/ijms21155530
 26. Pietrzak-Fięcko R., Kamelska-Sadowska A.M. The Comparison of Nutritional Value of Human Milk with Other Mammals' Milk. Nutrients 2020; 12: 1404. DOI: 10.3390/nu12051404
 27. Gil A., Sánchez-Medina F. Acid-soluble nucleotides of cow's, goat's and sheep's milks, at different stages of lactation. J Dairy Res 1981; 48: 35–44. DOI: 10.1017/s0022029900021427
 28. Barness L.A. Dietary sources of nucleotides – from breast milk to weaning. J Nutr 1994; 124 (1 Suppl): 128–130. DOI: 10.1093/jn/124.suppl_1.128S
 29. Martínez-Augustín O., Boza J.J., Navarro J., Martínez-Valverde A., Araya M., Gil A. Dietary nucleotides may influence the humoral immunity in immunocompromised children. Nutrition 1997; 13: 465–469. DOI: 10.1016/s0899-9007(97)00012-9
 30. Prosser C.G., McLaren R.D., Frost D., Agnew M., Lowry D.J. Composition of the non-protein nitrogen fraction of goat whole milk powder and goat milk-based infant and follow-on formulae. Int J Food Sci Nutr 2008; 59(2): 123–133. DOI: 10.1080/09637480701425585
 31. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 35–41. [Komarova O.N., Khavkin A.I. The milk fat globule membrane: Technology of the future is just today. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 35–41. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-35-41
 32. Одинаева Н.Д. Жировое господство: Роль липидной фракции грудного молока и молочных смесей в питании и здоровье детей. StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2017; 2:41–47. [Odinaeva N.D. Fat dominance: The role of the lipid fraction of breast milk and infant formula in the nutrition and health of children. StatusPraesens. Pediatriya i neonatologiya 2017; 2: 41–47. (in Russ.)]
 33. Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A., Strandvik B. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 61(1): 8–17. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000818
 34. Brink L.R., Lönnnerdal B. Milk fat globule membrane: the role of its various components in infant health and development. J Nutr Biochem 2020; 85: 108465. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108465
 35. Clare D.A., Zheng Z., Hassan H.M., Swaisgood H.E., Catignani G.L. Antimicrobial properties of milkfat globule membrane fractions. J Food Prot 2008; 71(1): 126–133. DOI: 10.4315/0362-028x-71.1.126
 36. Brisson G., Payken H.F., Sharpe J.P., Jiménez-Flores R. Characterization of *Lactobacillus reuteri* interaction with milk fat globule membrane components in dairy products. J Agric Food Chem 2010; 58(9): 5612–5619. DOI: 10.1021/jf904381s
 37. He X., Parenti M., Grip T., Lönnnerdal B., Timby N., Domellöf M. et al. Fecal microbiome and metabolome of infants fed bovine MFGM supplemented formula or standard formula with breast-fed infants as reference: a randomized controlled trial. Sci Rep 2019; 9(1): 11589. DOI: 10.1038/s41598-019-47953-4
 38. Vestman N.R., Timby N., Holgersson P.L., Kressirer C.A., Claesson R., Domellöf M. et al. Characterization and in vitro properties of oral lactobacilli in breastfed infants. BMC Microbiol 2013; 13: 193. DOI: 10.1186/1471-2180-13-193
 39. Timby N., Hernell O., Vaarala O., Melin M., Lönnnerdal B., Domellöf M. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60(3): 384–389. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000624
 40. Fontecha J., Brink L., Wu S., Pouliot Y., Visioli F., Jiménez-Flores R. Sources, production, and clinical treatments of milk fat globule membrane for infant nutrition and well-being. Nutrients 2020; 12(6): 1607. DOI: 10.3390/nu12061607

Поступила: 19.10.20

Received on: 2020.10.19

Источник финансирования:

Financing source:

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «БИБИКОЛЬ РУС».

The article has been funded by Bibicall-RUS.

Конфликт интересов:

Conflict of interests:

И.Н. Скидан является руководителем научного отдела компании «БИБИКОЛЬ РУС», эксклюзивного дистрибьютера детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока в Российской Федерации. Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о котором необходимо сообщить.

Igor N. Skidan is the head of the scientific department of Bibicall-RUS Company, the exclusive distributor of infant adapted formulae based on whole goat milk in the Russian Federation. The other authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.