

С.Г. Грибакин

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва,
Российская Федерация

Значение адекватного питания на ранних этапах развития ребенка. Новые аспекты применения детских молочных смесей на основе козьего молока

Контактная информация:

Грибакин Сергей Германович, доктор медицинских наук, профессор кафедры диетологии и нутрициологии РМАНПО

Адрес: 115446, Москва, Каширское ш., д. 21, тел.: +7 (499) 613-17-14, e-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

Статья поступила: 06.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Ранние этапы развития ребенка характеризуются различными процессами созревания, включая процессы роста и развитие мозга. Одновременно происходит развитие пищеварительной и иммунной систем. Кишечная микробиота играет значимую роль в развитии всех органов и систем. Различные нарушения микробной колонизации пищеварительного тракта могут негативно отразиться на процессах пищевого программирования. Вид вскармливания (грудное или искусственное) оказывает заметное влияние на раннее развитие. Грудное вскармливание служит «золотым стандартом» в детском питании. Современные подходы к созданию адаптированных смесей на основе козьего молока позволяют разработать оптимальный состав (белковая фракция для легкого переваривания, β -пальмитат, олигосахариды и нуклеотиды природного происхождения), оказывающий положительное действие на развитие ребенка.

Ключевые слова: ребенок, питание, раннее развитие, пищеварительная система, микробиота, олигосахариды, нуклеотиды

Для цитирования: Грибакин С.Г. Значение адекватного питания на ранних этапах развития ребенка. Новые аспекты применения детских молочных смесей на основе козьего молока. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6): 530–535. doi: 10.15690/vsp.v20i6.2360

ВВЕДЕНИЕ

Первые 1000 дней жизни ребенка представляют собой период от зачатия до двухлетнего возраста. В этом уникальном временном отрезке заключены важнейшие этапы как непосредственно роста, так и психомоторного и интеллектуального развития [1].

Ранние этапы жизни представлены разными последовательными фазами развития, в ходе которых проис-

ходят процессы роста и созревания. Они включают не только экспоненциальный рост, но также непрерывное развитие мозга. Одновременно происходит постоянное развитие и созревание пищеварительной и иммунной систем [2].

Формированию кишечной микробиоты принадлежит существенное место в развитии всех органов и систем. Это накладывает отпечаток на формирование здоровья

Sergey G. Gribakin

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

The Role of Adequate Nutrition on Early Stages of Child Development. New Aspects of Goat Milk-Based Infant Formulas Implementation

The early stages of child development are characterized by various processes of maturation such as brain growth and development. The digestive and immune systems are developing as well at the same time. The intestinal microbiota plays significant role in the development of all organs and systems. Various disorders of microbial colonization of digestive system can negatively affect food programming processes. Nutrition type (breastfeeding or artificial) also has its own noticeable effect on early development. Breastfeeding is the “gold standard” in children’s nutrition. Modern approaches on creation of adapted formulas based on goat’s milk allow to develop its optimal composition (protein fraction for easy digestion, β -palmitate, oligosaccharides, and natural nucleotides) that has positive effect on the child’s development.

Keywords: child, nutrition, early development, digestive system, microbiota, oligosaccharides, nucleotides

For citation: Gribakin Sergey G. The Role of Adequate Nutrition on Early Stages of Child Development. New Aspects of Goat Milk-Based Infant Formulas Implementation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):530–535. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6.2360

человека на всем жизненном пути, а при возникновении различных нарушений способно оказать столь же «долгоиграющее» негативное влияние. Ранняя фаза развития характеризуется экспоненциальным физическим ростом; на протяжении первого года жизни масса и длина тела значительно возрастают, и к годовалому возрасту ребенок утраивает массу тела при рождении, а к двухлетнему возрасту удваивает длину тела.

Особое значение имеет развитие пищеварительной системы. Она обеспечивает расщепление и всасывание пищевых веществ, а также выполняет роль барьера в отношении инфекционных агентов и препятствует проникновению аллергенов [3].

Иммунная система представляется относительно незрелой к моменту рождения, и в первые годы жизни она должна научиться защищать организм ребенка от внешних воздействий и распознавать опасные антигены [4]. Эффективная иммунная система должна удалять патогены и обладать способностью реагировать иммунным ответом на бактериальные и вирусные агенты.

Развитие мозга происходит в двух направлениях: по пути увеличения его массы и по пути усложнения строения. К возрасту 1 года объем мозга достигает 70% от объема мозга взрослого человека, а в 2 года составляет 80% от него же. Полного размера мозг ребенка достигает в 4 года, но его развитие продолжается и в дальнейшем — примерно до 20 лет [5].

Созревание пищеварительной и иммунной систем теснейшим образом зависит от сбалансированности кишечной микробиоты. Начиная с рождения происходит ее активное развитие [6].

Адекватное питание является основой для полноценного роста и развития и способствует созреванию полезной кишечной микробиоты. В свою очередь, кишечная микробиота играет важную роль в созревании пищеварительной и иммунной систем. Разнообразие ее представителей постепенно возрастает под влиянием окружающей среды. Кишечная микробиота за счет влияния на иммунную систему способствует укреплению кишечного барьера, а также развитию пищеварительной системы [7].

Доказано, что существует связь между кишечной микробиотой и развитием мозга — так называемая ось «кишечник — мозг» (“gut — brain axis”), наличие которой способствует успешному развитию и благополучию [8].

КОЗЬЕ МОЛОКО КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Если продолжать грудное вскармливание не представляется возможным, то альтернативой обычно является перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание [9].

Детские молочные смеси производятся на основе строгих международных требований, а их состав соответствует научно обоснованным потребностям детей первого года жизни в пищевых веществах и энергии. Большинство детских молочных смесей изготавливается на основе коровьего молока.

Вместе с тем хорошей основой для производства детских молочных смесей считается козье молоко. Детальный анализ показывает, что природный состав козьего молока ближе к составу женского молока, чем к составу коровьего [10].

Важно учитывать, что для производства детской молочной смеси, соответствующей потребностям ребенка, требуются определенные шаги по адаптации состава.

В 2012 г. Европейская организация по безопасности продуктов питания EFSA дала положительную оценку

белковому составу козьего молока в качестве основы для создания детских молочных смесей, что отражено в Директиве ЕС 2016/127/ЕС [11]. Заключение EFSA основано на результатах двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, в котором изучали начальную и последующую смесь на основе козьего молока [12].

Компания Ausnutria осуществляет производство детских молочных смесей «Кабрита» в соответствии с международными требованиями. Для европейского региона источником таковых является Директива 2016/127/ЕС, в которой отражены требования к составу начальных и последующих детских молочных смесей и приведена информация о потребностях детей в первом и втором полугодии жизни.

Смеси на основе козьего молока прошли успешные клинические испытания в отношении безопасности, толерантности и пищевой адекватности в ряде клинических исследований [13, 14].

В исследовании Y. Nap и соавт. был использован подход, часто встречающийся в повседневной педиатрической практике [15]. Дети в возрасте до 4 мес получали либо смешанное вскармливание (грудное вскармливание и смесь на основе козьего молока), либо только смесь на основе козьего молока.

Антропометрические показатели при контрольном обследовании в возрасте 12 мес между группами не отличались.

ЛЕГКОЕ ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКА УМЕНЬШАЕТ РИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рост и развитие ребенка на ранних этапах жизни имеют огромное значение для всего последующего здоровья человека. В этот период обеспечение потребности в белке играет определяющую роль, поскольку белки служат строительным материалом буквально для всех тканей организма, включая мышечную ткань и внутренние органы [16].

Помимо этого, большинство белков выполняют биологически активные функции, облегчают транспорт минеральных веществ и витаминов, участвуют в иммунорегуляции и в процессах антимикробной защиты [17].

После поступления в пищеварительный тракт белки подвергаются расщеплению на пептиды и аминокислоты, которые всасываются и включаются в обменные процессы [18].

Кинетика переваривания белков имеет первостепенное значение для комфортного пищеварения ребенка. Если в процессе переваривания возникают какие-либо проблемы, то возникает дискомфорт, который сопровождается болью в животе, диареей или запором [19].

Кинетика переваривания белка отличается в зависимости от того, получает ли ребенок грудное молоко или детские молочные смеси различного типа. Белки грудного молока перевариваются ребенком более легко, чем белки коровьего молока [20].

Для детального изучения процесса переваривания белка разработаны лабораторные модели, близко воспроизводящие эти процессы. В лаборатории компании Ausnutria использовалась динамическая модель *in vitro*, в которой воссозданы условия пищеварения в желудочно-кишечном тракте ребенка, позволяющие изучать кинетику переваривания белка детских молочных смесей [21].

Переваривание белка смесей сравнивалось с таковым грудного молока и смесей на основе коровьего

молока. Смеси на основе козьего молока и смеси на основе коровьего молока имеют сходное соотношение сывороточных белков и казеина (60 : 40). Переваривание белка в подвздошной кишке оценивалось на основании количества экзогенного азота. Было показано, что за 1 ч процесса пищеварения биодоступность азота грудного молока составляет $23,3 \pm 1,3\%$, смеси на основе козьего молока — $19,9 \pm 3,5\%$, а смеси на основе коровьего молока — $11,2 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с грудным молоком) [22].

Результаты этого исследования свидетельствуют, что кинетика переваривания белков смеси на основе козьего молока близка к таковой белков грудного молока и значительно превосходит скорость переваривания белков смеси на основе коровьего молока. Белки молочной смеси на основе козьего молока по своей природе являются легко перевариваемыми, они не требуют дополнительной модификации белкового компонента, например предварительного гидролиза, а в естественном виде обеспечивают комфортное пищеварение.

β-ПАЛЬМИТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КОМФОРТНОГО ПИЩЕВАРИЯ

В грудном молоке около 50% энергетической ценности обеспечивается за счет жиров. При этом жиры служат не только источником энергии, но и выполняют другие важные функции, в том числе отвечают за развитие мозга и зрение, принимают участие в построении клеточных мембран, поддержании температуры тела и синтезе гормонов. Жировой состав грудного молока вариателен в течение дня, а также зависит от периода лактации. Скорость всасывания жиров зависит от их состава и структуры. Одной из наиболее важных в их составе является пальмитиновая кислота [23].

Когда пальмитиновая кислота находится в среднем положении в молекуле триацилглицерола, она называется β-пальмитиновой кислотой. В грудном молоке ее содержание составляет около 72%. Важной особенностью β-пальмитата является то, что для всасывания он не нуждается в расщеплении и не образует нерастворимые соединения с кальцием (кальциевые мыла), что обеспечивает хорошее всасывание как кальция, так и пальмитиновой кислоты. За счет хорошей абсорбции кальция и самой пальмитиновой кислоты снижается риск кишечного дискомфорта. С другой стороны, если пальмитиновая кислота не находится в β-позиции, то она гидролизует в свободную пальмитиновую кислоту и образует нерастворимые кальциевые мыла, что сопровождается плотным стулом и приводит к запорам у ребенка [24].

Кроме этого, β-пальмитиновая кислота положительно влияет на формирование кишечной микробиоты [25].

В двойном слепом исследовании с участием 300 здоровых детей было показано, что высокое содержание β-пальмитиновой кислоты в составе детской молочной смеси способствует высокой концентрации бифидобактерий в стуле и улучшает его консистенцию, близкую к таковой у детей на грудном вскармливании [26].

В двух рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что использование смеси с высоким содержанием β-пальмитата снижает общее время плача и способствует улучшению сна детей. Тем самым β-пальмитат улучшает поведенческие параметры детей и повышает качество жизни родителей [27, 28].

Липидный состав молочной смеси на основе козьего молока приближен к жировому составу грудного молока. Высокое содержание β-пальмитата обеспечивает комфортное пищеварение, снижает суммарное время

плача, препятствует развитию запоров и улучшает состав кишечной микробиоты [29].

ЗНАЧЕНИЕ ДОКОЗАГЕКСАЕНОВОЙ И АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТ ДЛЯ РАЗВИТИЯ МОЗГА

Докозагексаеновая кислота (ДГК) относится к семейству омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и является одним из главных структурных компонентов головного мозга, кожи и сетчатки глаза. ДГК имеет особое значение в детском возрасте, учитывая высокие темпы роста и интенсивное развитие мозга [30]. Это касается когнитивного, социального, эмоционального и поведенческого развития [31].

Важно учитывать, что на ранних этапах ДГК не синтезируется в организме, и ключевое значение имеет ее экзогенное поступление.

Показано, что высокий уровень потребления ДГК коррелирует с хорошими показателями развития мозга и остроты зрения [32].

В 2009 и 2014 гг. EFSA подтвердило важное значение ДГК для развития мозга и остроты зрения у детей в течение первых 12 мес жизни. В основе этого заключения EFSA лежат результаты соответствующих клинических исследований [33].

На этом основании ДГК добавляется в состав молочных смесей в количествах, близких к таковым в составе грудного молока, в соответствии с современными европейскими рекомендациями.

Чтобы обеспечить правильный баланс, в составе адаптированных смесей на основе козьего молока присутствует другая эссенциальная ПНЖК — арахидоновая кислота (АК). Она также выполняет ключевую роль в развитии структур мозга, органа зрения и формировании иммунных функций. Кроме того, АК участвует в системе свертывания крови [34].

В грудном молоке содержатся как ДГК, так и АК, и ребенок получает 161 мг АК в сутки, что практически вдвое превышает эндогенный синтез (88 мг АК в сутки). АК добавляется в состав смесей на основе козьего молока в количестве, близком к таковому в составе грудного молока.

Соотношение ДГК и АК должно быть сбалансированным [35]. Отсутствие АК в рационе приводит к снижению ее содержания в ткани мозга, негативно отражается на процессах роста и формирования иммунной системы. Содержание АК в адаптированных смесях приближается к таковому в грудном молоке.

ВАЖНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО — ПРИРОДНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОЛИГОСАХАРИДОВ В КОЗЬЕМ МОЛОКЕ

Еще одним преимуществом козьего молока является природное наличие в нем олигосахаридов [36].

Олигосахариды представляют собой нерасщепляемые углеводы, молекула которых содержит 3–10 моносахаридов (дисахарид лактулоза также относится к пребиотикам), объединенных в одну линейную или разветвленную молекулу. Например, инулин в значительных количествах содержится в цикории. Поскольку они не расщепляются в пищеварительном тракте, около 90% олигосахаридов достигает толстой кишки. Здесь олигосахариды выполняют роль пребиотиков и, согласно определению, «представляют селективно ферментируемый ингредиент, что приводит к специфическим изменениям состава и/или активности кишечной микробиоты, что имеет положительное значение для организма» [37].

Природной моделью служат олигосахариды грудного молока (ОГМ), которые в количественном отношении представляют третью (после лактозы и жиров) составляющую [38, 39]. Содержание олигосахаридов (1,3–1,5 г/100 мл) даже превышает концентрацию белка (1,1–1,2 г/100 мл).

Наиболее высокая концентрация ОГМ определяется в молозиве, достигая 20 г/л. В зрелом молоке она составляет 5–15 г/л [40]. Уровни ОГМ колеблются в зависимости от периода лактации и от генетических факторов [41]. В грудном молоке содержится большое разнообразие ОГМ с самой разной молекулярной структурой, включая разную длину молекулярной цепочки, линейную или разветвленную структуру. Всего представлено около 1000 структурных вариантов ОГМ, но из них детально описаны только примерно 200 соединений [42].

Наиболее высоким является содержание 2'-фукозил-лактозы. С помощью хроматографии удается определить концентрацию олигосахаридов, поскольку на хроматограмме каждой структуре молекулы олигосахарида соответствует отдельный пик.

Индивидуальные соединения, представляющие олигосахариды грудного молока, обладают разными механизмами действия, выполняют различные функции и оказывают разное действие на макроорганизм. ОГМ непосредственно укрепляют кишечную стенку за счет продукции гликанов [43].

Большое разнообразие ОГМ требует создания такой композиции олигосахаридов в составе детской молочной смеси, которая была бы в функциональном отношении наиболее близка к грудному молоку [44].

Помимо того, что ОГМ действуют в качестве пребиотиков, они также оказывают непосредственное действие на кишечную стенку и иммунную систему. ОГМ не расщепляются дисахаридазами в тонкой кишке, но ферментируются полезными бактериями в толстой кишке. Они являются важнейшим субстратом для бифидобактерий и лактобацилл, способствуя формированию хорошо сбалансированной микробиоты с преобладанием бифидобактерий у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Благодаря модуляции полезной микробиоты, ОГМ ингибируют рост и фиксацию патогенных микробов к кишечной стенке. ОГМ также взаимодействуют с эпителиальными клетками, способствуя экспрессии гликанов в кишечной стенке. Это препятствует фиксации патогенных штаммов к кишечному эпителию. В результате метаболизма ОГМ происходит образование короткоцепочечных жирных кислот, которые являются энергетическим субстратом для клеток кишечного эпителия и способствуют укреплению кишечного барьера [45].

Благодаря блокированию фиксации патогенов к кишечной стенке ОГМ способствуют развитию иммунной системы и обеспечивают профилактику ряда инфекционных заболеваний [46].

ОГМ помогают перенаправить баланс в сторону Т-хелперов I типа, что способствует формированию адекватного и сбалансированного иммунного ответа (Th₁-ответ). Существует ряд механизмов, с помощью которых ОГМ оказывают влияние на кишечную микробиоту, на состояние кишечной стенки и на иммунную функцию. Чтобы обеспечить действие олигосахаридов детской молочной смеси по аналогии с олигосахаридами грудного молока, состав олигосахаридов смеси в количественном и качественном отношении должен напоминать состав ОГМ. В смесях на основе козьего молока это достигается благодаря правильному сочетанию галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов

и способствует благоприятному росту бифидобактерий и лактобацилл.

По своему структурному разнообразию олигосахариды козьего молока также значительно богаче таковых коровьего молока и находятся гораздо ближе к ОГМ.

Важно отметить, что в козьем молоке идентифицирован ряд олигосахаридов, полностью идентичных таковым грудного молока. А. Leong и соавт. показали, что 14 олигосахаридов являются общими для козьего и женского молока, в том числе 3'-SL и 6'-SL, 2'-FL, LNH и LNT [47].

В составе начальной и последующей смеси эти 14 олигосахаридов остаются сохранными, что свидетельствует об отсутствии воздействия на них производственной тепловой обработки.

Строительными блоками для олигосахаридов являются следующие моносахариды:

- фукоза;
- галактоза;
- глюкоза;
- N-ацетилглюкозамин;
- сиаловая кислота.

Олигосахариды, естественным образом присутствующие в составе смесей на основе козьего молока, стимулируют рост бифидобактерий и лактобацилл и блокируют адгезию *E. coli* и *S. typhimurium* к кишечной стенке, как показано в лабораторных тестах. Они также способны связывать патогенные бактерии, препятствуя их фиксации к кишечной стенке [48].

Кроме того, олигосахариды козьего молока обладают противовоспалительными свойствами при экспериментальном колите у крыс, являющемся моделью язвенного колита у взрослых [49]. Эти противовоспалительные свойства обусловлены не только ингибированием патогенов, но и реализуются благодаря росту лактобацилл и бифидобактерий и блокированию моноцитов в составе клеток кишечного эпителия. Вследствие этого не происходит дальнейшего развития воспалительного процесса.

Благодаря блокированию фиксации патогенов к кишечной стенке и за счет активной модуляции состава кишечной микробиоты ОГМ способствуют развитию иммунной системы, а также обеспечивают профилактику ряда инфекционных заболеваний. Как уже отмечалось, ОГМ способны направить баланс иммунного ответа в сторону Т-хелперов I типа, формируя адекватный и сбалансированный иммунный ответ (Th₁-ответ).

ПРИРОДНОЕ СОДЕРЖАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НУКЛЕОТИДОВ В КОЗЬЕМ МОЛОКЕ

Нуклеотиды являются строительным материалом для ДНК и играют важную роль в энергетическом обмене каждой живой клетки. Кроме того, они участвуют в процессах регуляции сна [50]. Присутствующие в составе детских молочных смесей нуклеотиды принимают участие в созревании иммунной системы и способствуют комфортному пищеварению [51].

Обогащение нуклеотидами детских молочных смесей способствует развитию гуморального иммунитета, созреванию иммунных клеток и повышению уровня секреторного IgA, что снижает риск развития диареи [52]. Детский организм способен продуцировать нуклеотиды, но в ограниченных пределах, поскольку в периоды активного роста и при заболеваниях потребность в них возрастает. Поэтому дополнительное поступление нуклеотидов за счет их содержания в детской смеси имеет особое значение. Кроме того, за счет нуклеотидов повышается уровень бифидобактерий в составе кишечной микробиоты [53].

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании детального анализа представленных материалов можно отметить, что благодаря особому белковому составу молочная смесь на основе козьего молока способствует более легкому перевариванию белка.

Наличие в составе смеси β -пальмитата улучшает процесс всасывания жиров, препятствует образованию нерастворимых соединений с кальцием, уменьшает риск запоров и способствует комфортному пищеварению.

Значительное разнообразие олигосахаридов, в том числе природного происхождения, способствует формированию оптимального состава кишечной микробиоты с ее разнообразными физиологическими функциями.

Высокий уровень нуклеотидов природного происхождения оказывает влияние на процессы пищеварения и развитие иммунитета. За счет успешного сочетания этих свойств обеспечивается легкое пищеварение, улучшается созревание желудочно-кишечного тракта, поддерживается сбалансированный состав кишечной микробиоты,

а наличие ключевых полиненасыщенных жирных кислот способствует развитию мозга и органов зрения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании «Кабрита».

FINANCING SOURCE

The article was funded by “Kabrita”.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С.Г. Грибакин

<https://orcid.org/0000-0002-3738-3792>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нетребенко О.К., Грибакин С.Г. Первые 1000 дней. Внутритрубное метаболическое программирование // *Программирование питанием на ранних этапах развития*. — Lambert Academic Publishing; 2019. — С. 23–44. [Netrebenko OK, Gribakin SG. Pervye 1000 dnei. Vnutritrubnoe metabolicheskoe programmirovaniye. In: *Programmirovaniye pitaniem na rannikh etapakh razvitiya*. Lambert Academic Publishing; 2019. p. 23–44. (In Russ).]
2. Детское питание: руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — М.: МИА; 2013. — С. 26–45. [Detskoe pitaniye: Guide for doctors. Tutel'yan VA, Kon' IYA, eds. Moscow: MIA; 2013. pp. 26–45. (In Russ).]
3. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. и др. Проблемы и перспективы современной детской гастроэнтерологии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 6. — С. 10–18. [Zaprudnov AM, Grigoriev KI, Haritonova LA, et al. Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(6):10–18. (In Russ).]
4. Turrone F, Milani C, Duranti S, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):16. doi: 10.1186/s13052-020-0781-0
5. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):147–168. doi: 10.1038/npp.2009.115
6. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — № 3. — С. 13–18. [Nikolaeva IV, Tsaregorodtsev AD, Shaikhieva GS. Formation of the intestinal microbiota if children and the factors that influence this process. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2018;63(3):13–18. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
7. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente H. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22(7): 713–722. doi: 10.1038/nm.4142
8. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17
9. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л. и др. Современные подходы к введению докорма — осознанная необходимость // *Лечащий врач*. — 2019. — № 9. — С. 29–33. [Skvortsova VA, Borovik TE, Lukoyanova OL, et al. Sovremennyye podkhody k vvedeniyu dokorma — osoznannaya neobkhodimost'. *Lechaschi Vrach*. 2019;(9):29–33. (In Russ).] doi: 10.26295/OS.2019.22.21.005
10. Clark S, Mora Garcia MB. A 100-Year Review: Advances in goat milk research. *J Dairy Sci*. 2017;100(12):10026–10044. doi: 10.3168/jds.2017-13287
11. EFSA Panel on Dietetic Products, N.a.A.N. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J*. 2012;10(3):2603–2621. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4781
12. Zhou SJ, Sullivan Th, Gibson R, Lonnerdal B. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2014;111(09):1641–1651. doi: 10.1017/S0007114513004212
13. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41(11):564–568. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00722.x
14. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Лукоянова О.Л. и др. Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 226–234. [Borovik TE, Semyonova NN, Lukoyanova OL, et al. Efficiency of Using the Adapted Goat's Milk Formula in the Diet of Healthy Young Infants: a Multicenter Prospective Comparative Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(3):226–234. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i3.1733
15. Han Y, Chang EY, Kim J, et al. Association of infant feeding practices in the general population with infant growth and stool characteristics. *Nutr Res Pract*. 2011;5(4):308–312. doi: 10.4162/nrp.2011.5.4.308
16. Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):718S–722S. doi: 10.3945/ajcn.113.072603
17. Walther B, Sieber R. Bioactive proteins and peptides in foods. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011;81(2–3):181–192. doi: 10.1024/0300-9831/a000054
18. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1537S–1543S. doi: 10.1093/ajcn/77.6.1537S
19. Hammo AH, Telmesani AMA, Nazer HM. Major Symptoms and Signs of Gastrointestinal Disorders. In: *Textbook of Clinical Pediatrics*. Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, et al., eds. Berlin; Heidelberg: Springer; 2012. doi: 10.1007/978-3-642-02202-9_175
20. Inglingstad RA, Devold TG, Eriksen EK, et al. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Sci Technol*. 2010;90(5):549–563. doi: 10.1051/dst/2010018

21. Havenaar R, Anneveld B, Hanff LM, et al. In vitro gastrointestinal model (TIM) with predictive power, even for infants and children? *Int J Pharm.* 2013;457(1):327–332. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.07.053
22. Maathuis A, Havenaar R, He T, Bellmann S. Protein Digestion and Quality of Goat and Cow Milk Infant Formula and Human Milk Under Simulated Infant Conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(6):661–666. doi: 10.1097/MPG.0000000000001740
23. Szabo E, Boehm G, Beerman C, et al. Fatty acid profile comparisons in human milk sampled from the same mothers at the sixth week and the sixth month of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3):316–320. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a9f944
24. Bronsky J, Campoy Ch, Embleton N, Fewtrell M. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(5):742–760. doi: 10.1097/MPG.0000000000002307
25. Havlicekova Z, Jesenak M, Banavein 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
26. Yao M, Lien E, Capeling MR, 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
27. Litmanovitz I, Bar-Joseph F, Lifshitz Y, et al. Reduced crying in term infants fed high beta-palmitate formula: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Pediatr.* 2014;14:152. doi: 10.1186/1471-2431-14-152
28. Bar-Joseph F, Lifshitz Y, Cohen T, et al. SN2-Palmitate Improves Crying and Sleep in Infants Fed Formula with Prebiotics: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Clin Mother Child Health.* 2017;14:2. doi: 10.4172/2090-7214.1000263
29. Miles EA, Calder PC. The influence of the position of palmitate in infant formula triacylglycerols on health outcomes. *Nutr Res.* 2017;44:1–8. doi: 10.1016/j.nutres.2017.05.009
30. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Pandey GN. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1060–1067. doi: 10.3945/ajcn.2009.28549
31. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Скворцова В.А. и др. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в детском питании. Обзор литературы // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 21–28. [Borovik TE, Gribakin SG, Skvortsova VA, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids and their role in children nourishment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012;11(4):21–28. (In Russ).]
32. Tam EW, Chau V, Barkovich AJ, et al. Early postnatal docosahexaenoic acid levels and improved preterm brain development. *Pediatr Res.* 2016;79(5):723–730. doi: 10.1038/pr.2016.11
33. EFSA Panel on Dietetic Products, N.A.A.N. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to DHA and contribution to normal brain development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2014;12(10):3840. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3840
34. Brenna JT. Arachidonic acid needed in infant formula when docosahexaenoic acid is present. *Nutr Rev.* 2016;74(5):329–336. doi: 10.1093/nutrit/nuw007
35. Koletzko B, Bergman K, Carlson S. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(1):10–16. doi: 10.1093/ajcn/nqz252
36. Yadav AK, Singh J, Yadav SK. Composition, nutritional and therapeutic values of goat milk: A review. *Asian Journal of Dairy and Food Research.* 2016;35(2):96–102. doi: 10.18805/ajdf.v35i2.10719
37. Gibson GR, Hutkins R, Sanders M, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
38. Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012;3(3):383S–391S. doi: 10.3945/an.111.001404
39. Smilowitz JT, Lebrilla C, Mills DA, German D. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:143–169. doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721
40. Ruhaak LR, Lebrilla C. Analysis and role of oligosaccharides in milk. *BMB Rep.* 2012;45(8):442–451. doi: 10.5483/BMBRep.2012.45.8.161
41. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthues C. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017;75(11):920–933. doi: 10.1093/nutrit/nux044
42. Stahl B. Oligosaccharides from human milk as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Anal Biochem.* 1994;223(2):218–226. doi: 10.1006/abio.1994.1577
43. Zuurveld M, van Witzenburg N, Garssen J, Folkerts G. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:801. doi: 10.3389/fimmu.2020.00801
44. Quinn EM, Joshi L, Hickey RM. Symposium review: Dairy-derived oligosaccharides — Their influence on host-microbe interactions in the gastrointestinal tract of infants. *J Dairy Sci.* 2020;103(4):3816–3827. doi: 10.3168/jds.2019-17645
45. Trompette A, Gollwitzer A, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159–166. doi: 10.1038/nm.3444
46. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(Suppl 2):42–51. doi: 10.1159/000452818
47. Leong A, Liu Zh, Almshawitt H, 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
48. Lara-Villoslada F, Debras E, Nieto A, et al. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin Nutr.* 2006;25(3):477–488. doi: 10.1016/j.clnu.2005.11.004
49. Daddaoua A, Puerta V, Requena O, et al. Goat milk oligosaccharides are anti-inflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr.* 2006;136(3):672–676. doi: 10.1093/jn/136.3.672
50. Sanchez CL, Cubero J, Sanchez J, et al. The possible role of human milk nucleotides as sleep inducers. *Nutr Neurosci.* 2009;12(1):2–8. doi: 10.1179/147683009X388922
51. Hess JR, Greenberg NA. The Role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems — potential clinical applications. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(2):281–294. doi: 10.1177/0884533611434933
52. Yau KI, Huang CB, Chen W, et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(1):37–43. doi: 10.1097/0005176-200301000-00009
53. Uauy R. Nonimmune system responses to dietary nucleotides. *J Nutr.* 1994;124(1 Suppl):157S–159S. doi: 10.1093/jn/124.suppl_1.157S