

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Мировые тренды совершенствования состава детских молочных смесей

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 03.10.2022, принята к печати: 16.12.2022

В статье представлен обзор основных стратегий совершенствования состава детских молочных смесей с применением современных технологий и тенденций минимизации техногенной нагрузки на окружающую среду. Определены возможные модификации количественных и качественных характеристик основных нутриентов молочных смесей, в том числе с учетом изменяющегося с возрастом состава продуктов, а также перспективы использования при создании смесей молока животных. Обсуждается целесообразность введения в состав смесей биологически активных субстанций и живых микроорганизмов – пробиотиков, их безопасность и эффективность.

Ключевые слова: искусственное вскармливание, молочная смесь, младенцы, окружающая среда, пребиотики, пробиотики

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Мировые тренды совершенствования состава детских молочных смесей. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):454–461.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2479>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГРУДНОГО И ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Сегодня не вызывает сомнений саногенетическая роль грудного вскармливания, обеспечивающего необходимое программирование метаболических процессов растущего организма [1–3]. С учетом этого под эгидой Всемирной организации здравоохранения и UNICEF (Детский фонд Организации объединенных наций) были изданы регламентирующие документы (свод медико-организационных мероприятий и клинических рекомендаций), посвященные поддержке и распространению грудного вскармливания [4–6]. В результате последние

десятилетия XX века и начало XXI века ознаменовались успешным продвижением грудного вскармливания во всем мире. Так, по материалам международного исследования, объединившего данные репрезентативных сообщений из 113 стран, полученные в период с 2000 по 2019 г., отмечен рост частоты грудного вскармливания детей в возрасте 6 мес в странах с высоким уровнем дохода и детей в возрасте 1 года — в странах с высоким уровнем дохода и доходами выше среднего [7]. В то же время в странах с низким уровнем дохода выявлено небольшое снижение частоты грудного вскармливания детей указанных возрастов [7]. В России частота грудно-

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

World Trends in Infant Formulas Composition Enhancement

This article provides the overview of the major strategies for infant formulas composition enhancement via modern technologies and trends in minimizing technology-related loads on the environment. Potential modifications of quantitative and qualitative characteristics of milk formulas nutrients have been determined. We also covered product contents changing over age, as well as the perspectives of using animal milk in formulas. The relevance of adding biologically active substances and living microorganisms (probiotics), their safety, and efficacy are discussed.

Keywords: formula feeding, milk formula, infants, environment, prebiotics, probiotics

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V. World Trends in Infant Formulas Composition Enhancement. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):454–461. (In Russ).

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2479>

го вскармливания в первые 6 мес не превышает 44% [8], что сравнимо с распространением исключительно грудного вскармливания в первые 6 мес жизни в зарубежных странах с низким и средним уровнем дохода [7]. Вместе с тем в странах с высоким уровнем дохода отмечен рост частоты использования смесей у детей в возрасте до 6 мес (на 0,56% в год) и у детей в возрасте 6–23 мес (на 0,96% в год), что, вероятно, связано с увеличением частоты не исключительно грудного (смешанного) вскармливания [7]. Во всех регионах мира снизилась частота использования цельного молока животных, особенно заметно — в странах с низким и средним уровнем дохода [7]. Исследования, выполненные в отдельных странах, связывают различия темпов распространения грудного вскармливания с разными социальными условиями: длительностью оплачиваемого послеродового отпуска, разнообразием национальных программ по поддержке грудного вскармливания [9–11].

ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ БРЕМЯ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

В последние годы в связи с ростом значимости problem загрязнения окружающей среды и влияния различных производств на климат проводятся исследования экологического бремени различных способов вскармливания детей первого года жизни [12–14]. В частности, изучается влияние производственных процессов, необходимых как для создания смесей, так и изготовления приспособлений для грудного вскармливания (например, молокоотсосов), на окружающую среду, ее загрязнение [15, 16]. Показано, например, что основная нагрузка обусловлена животноводством, и в частности выбросами при производстве коровьего молока, в том числе кормов для животных (от 45 до 95% вклада). Отрицательное влияние на окружающую среду технологий изготовления смеси и энергетических затрат, необходимых для изготовления банок, также значимо [17].

ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ДЕТСКИХ СМЕСЕЙ

Как известно, большинство детских смесей изготавливают на основе коровьего молока после значительной модификации его состава и приближения содержания основных нутриентов к таковому в грудном молоке [18]. Вторым по частоте использования при промышленном производстве детских молочных смесей является молоко коз [19, 20]. Исследованиями последних лет установлено, что молоко коз ближе по составу к женскому молоку, чем молоко коров [21, 22]. Белок смеси на основе козьего молока формирует более рыхлые сгустки в пищеварительном тракте младенца, чем при вскармливании смесями на основе коровьего молока, что делает их похожими на сгустки, образующиеся при переваривании грудного молока; мягкий и рыхлый сгусток быстрее переваривается [23, 24]. Тем не менее, стартовые и последующие формулы смесей на основе козьего молока, как и смесей на основе коровьего молока, адаптированы к возрасту ребенка.

В последние десятилетия немалый интерес исследователей вызывают перспективы расширения производства детских смесей на основе растительного белка. Как известно, в настоящее время в лечебном питании при некоторых заболеваниях используются смеси на основе изолята соевого белка. В современных публикациях отмечается, что применение в питании человека растительных продуктов сопряжено с меньшими выбросами парниковых газов и, соответственно, с меньшим отрицательным влиянием на климат [25–27]. Однако боль-

шинство растительных белков — при сравнении с животными — хуже усваиваются и не содержат достаточного набора незаменимых аминокислот [28], а их выделение и обработка технологически сложны, кроме того, эти продукты имеют непривычный вкус и цвет. Отдельные работы посвящены изучению смесей с использованием гидролизата рисового белка [29] у детей с поливалентной пищевой аллергией [30, 31]. Однако питательная ценность рисового белка недостаточна, поэтому в такие смеси дополнительно вводят незаменимые аминокислоты. В настоящее время обсуждается перспектива использования в качестве растительного белка в детских смесях изолята белка киноа [28, 32]. Это растение относят к псевдозлаковым культурам (травянистое зерновое растение *Chenopodium quinoa Willd.*), и хотя его историческая родина — Южная Америка, оно успешно культивируется во многих странах Европы и Азии и признано международной организацией FAO (федерация производителей питания) в качестве многообещающего источника белка — альтернативы животным белкам [33, 34]. Содержание белка в киноа выше, чем в злаках и бобовых, и этот белок не содержит глютена [35]. Белок киноа богат лизином, гистидином и метионином, т.е. теми аминокислотами, которых недостаточно в белках сои и риса [36, 37]. Как известно, многие растительные продукты содержат вещества, снижающие их пищевую ценность, так называемые антинутритивные факторы: ингибиторы трипсина, фитиновую кислоту, нитраты, сапонины [38]. Было определено, что в семенах киноа содержание ингибитора трипсина значительно ниже, чем в сое [39]. Установлено, что методы органического земледелия при возделывании киноа могут способствовать снижению уровня нитратов и сапонинов [40]. Вместе с тем использование белка киноа при создании продуктов детского питания затруднено отсутствием нормативно-правовой базы в странах Европы [41–43]. Поэтому в настоящее время применение белка киноа в продуктах для младенцев не описано. Тем не менее, использование этого белка с целью частичного замещения протеинов животного происхождения считается перспективным с позиции снижения нагрузки на окружающую среду [28].

ОПТИМИЗАЦИЯ БЕЛКОВОГО КОМПОНЕНТА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ И ЕГО АДАПТАЦИЯ К ВОЗРАСТУ ДЕТЕЙ

Одним из основных вопросов при оценке белкового компонента молочных смесей остается количественное содержание белка. В частности, дискуссионным является вопрос о величине безопасного снижения уровня общего белка в смесях (для приближения к уровню грудного молока) [28]. Научные исследования подтверждают связь высокого содержания белка в смесях с увеличением риска развития у детей, получавших искусственное вскармливание, метаболических расстройств, в том числе избыточной массы тела и ожирения [44–46]. Избыточная белковая нагрузка, по мнению некоторых исследователей, небезопасна и для функции почек [47]. Вместе с тем было показано, что рост и состав тела детей, вскармливаемых смесью с пониженным содержанием белка (1,7 г/100 ккал), в возрасте 6 мес не отличались от аналогичных показателей у детей, получавших специально разработанную контрольную смесь (белок 2,1 г/100 ккал) [48]. Различий темпов роста детей в сравниваемых группах не отмечено вплоть до двухлетнего возраста [49]. В слепом рандомизированном исследовании сравнения темпов физического развития здоровых доношенных детей в возрасте 1–4 мес, получавших смеси с содержанием белка 1,0; 1,3 или 1,5 г/100 мл,

показано, что прибавка в массе тела (г/сут) у детей первой группы была сопоставима, а у детей второй и третьей групп — выше, чем у детей на грудном вскармливании [50]. Показано также, что адекватные темпы роста детей при снижении количества белка в молочной смеси могут быть достигнуты при изменении его аминокислотного состава. Речь идет о введении в молочные смеси специально разработанной комбинации свободных аминокислот, состав которой соответствует установленным потребностям здорового младенца [48, 51, 52]. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования потребности в отдельных аминокислотах на разных этапах онтогенеза — это позволит индивидуализировать рацион ребенка по содержанию белка [53]. Вместе с тем следует отметить, что отдаленные эффекты, а также безопасность вскармливания смесями с низким содержанием белка остаются неизученными [28]. Однако уже сейчас можно утверждать, что сокращение количества белка в смесях снизит себестоимость их производства [12].

В настоящее время состав большинства молочных смесей, предназначенных для здоровых детей, предусматривает изменение содержания белка в зависимости от возраста ребенка, поэтому производители выпускают так называемые «стартовые» и «последующие» формулы. На упаковках со смесью указывается, что она предназначена для детей в возрасте от 0 до 6 мес, от 6 до 12 мес или для детей второго года жизни [54]. Содержание белка в «стартовых» смесях пока остается несколько выше, чем в грудном молоке [53]. Показано, что потребление белка в течение первых 6 мес жизни на 66–70% выше у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, по сравнению с младенцами, находящимися на грудном вскармливании [28]. По мнению некоторых исследователей, содержание белка в «стартовых» смесях для здоровых детей избыточно, так как при вскармливании такими смесями у детей в плазме обнаруживают более высокие концентрации аминокислот, в том числе с разветвленной цепью, а также инсулина, С-пептида и мочевины, чем у младенцев, получавших грудное молоко [53, 55].

Систематические обзоры исследований, в которых изучались долгосрочные последствия для здоровья потребления белка в разных количествах, демонстрируют противоречивые результаты относительно влияния снижения потребления белка в раннем возрасте на риск развития ожирения в будущем. Общий вывод таков: необходимо больше данных, чтобы дать окончательный ответ [56–58]. В настоящее время предлагается проводить этапное снижение содержания белка в молочных смесях в возрастные периоды от 0 до 2–3 мес, далее — от 3–4 до 6 мес и далее — от 6 до 12 мес [59]. Необходимо решение вопросов поэтапного (возрастного) включения в состав молочных смесей для доношенных детей и других нутриентов — полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминно-минеральных добавок [55, 60]. Кроме того, по-прежнему актуальной остается проблема обогащения молочных смесей пептидами (β -казеины, α -лактальбумин, лактоферрин), моделирующими протективные свойства грудного молока [18], а также фолатами и полиаминами, сходными с одноименными субстанциями в женском молоке [61].

ОПТИМИЗАЦИЯ ЖИРОВОГО СОСТАВА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Изучение жирового состава грудного молока показало его значительную изменчивость, а также зависимость от конституционно-генетических характеристик кормящей матери и ее питания [62]. Вместе с тем материнское молоко соответствует индивидуальным потребностям ребенка [63, 64]. При создании жирового ком-

понента смесей важно обеспечить содержание ПНЖК в пределах возрастного диапазона, так как и недостаток, и избыток ПНЖК могут иметь отрицательные последствия [62]. В настоящее время количество и качество жиров в молочных смесях не меняется в зависимости от возраста ребенка, получающего смесь (в отличие от ребенка, находящегося на грудном вскармливании) [62], хотя приводятся аргументы в пользу возрастной адаптации не только белкового, но и жирового компонента смеси [64].

Действующие рекомендации по липидному составу молочных смесей предусматривают общее содержание жира от 4,4 до 6,0 г/100 ккал, соотношение «линолевая кислота / α -линоленовая кислота» — от 5 до 15; верхний уровень содержания докозагексаеновой и арахидоновой кислот — по 0,5% от общего содержания жирных кислот [65, 66]. В других рекомендациях указано, что уровень линоленовой кислоты в смесях целесообразно поддерживать в интервале от 10 до 25% от общего количества жирных кислот [29], так как высокое содержание линоленовой кислоты в смеси может вызывать дисбаланс синтеза отдельных длинноцепочечных ПНЖК [67]. Последнее повышает риск нарушения когнитивного развития [68, 69], развития ожирения [70, 71] и аллергических реакций [72]. Экспериментальные исследования последних лет показали, что ограничение поступления линоленовой кислоты с пищей способствует структурному и функциональному развитию нервной системы у взрослых животных [73, 74]. Следует ли модифицировать подобным образом состав жирных кислот в молочных смесях, еще предстоит изучить [62]. В отдельных публикациях сообщается, что обогащение смесей длинноцепочечными ПНЖК не влияет на когнитивные функции младенцев, но оказывает положительное влияние на остроту их зрения [75]. Как известно, обогащение жирными кислотами молочных смесей во многом обеспечено за счет растительных масел [76]. В этой связи актуальным является увеличение количества пальмитиновой кислоты [77] за счет β -пальмитата животного происхождения, свойства которого в SN-2-позиции близки к таковым грудного молока, но не за счет пальмового масла, использование которого сопряжено с нарушениями роста и минерализации костей у детей [78]. В настоящее время продолжают исследования β -пальмитата, добавляемого в смеси [76–78].

В структуре липидов грудного молока значимую роль играют мембраны жировых глобул; входящие в них компоненты важны для синтеза иммунных и нейроактивных субстанций [79, 80]. Стандартные смеси лишены этих компонентов, так как жир животного происхождения в них заменен растительными жирами. Поэтому одно из перспективных направлений совершенствования липидного состава смесей — дополнение его мембранами жировых глобул, выделенными из коровьего молока [18]. В пилотном исследовании использования смеси с низким содержанием белка и мембранами жировых глобул у детей в возрасте до 2 мес были отмечены более высокие показатели когнитивного развития, чем в группе сравнения (дети, получавшие смесь без мембран жировых глобул) [55]. При обогащении смеси мембранами жировых глобул у детей отмечено снижение частоты респираторных инфекций в сравнении с детьми, получавшими стандартную смесь [81].

ОПТИМИЗАЦИЯ УГЛЕВОДНОГО КОМПОНЕНТА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

В последние годы большое внимание уделяется безопасности продуктов детского питания и соответствию реального состава продукта обозначениям на этикетке. Немалое беспокойство педиатров и стоматологов вызы-

вает содержание добавленного сахара в молочных смесях. Так, в исследовании, выполненном в Объединенных Арабских Эмиратах, сравнили данные хроматографического анализа смесей, имеющих в продаже, с обозначениями содержания пищевых ингредиентов на этикетке [82]. Обнаружены значительные колебания уровня сахаров, при этом обозначение доли углеводов на упаковке не включало сведений о добавленном сахаре, хотя избыток его может способствовать раннему кариесу и метаболическим заболеваниям. Аналогичные результаты получены и другими авторами [83]. Обсуждение причин дефектов маркировки смесей авторами не проводилось.

Среди углеводных компонентов смесей важную физиологическую роль играют олигосахариды [84]. Как известно, грудное молоко содержит около 200 олигосахаридов; в молоке животных такого разнообразия состава олигосахаридов нет [85]. Для обогащения детских смесей олигосахаридами ранее применялся комплекс пребиотиков (короткоцепочечные галактоолигосахариды и длинноцепочечные фруктоолигосахариды в соотношении 9 : 1), одобренный Международным научным сообществом пребиотиков и пробиотиков и допущенный для использования в детских молочных смесях [86]. Однако эти пребиотики структурно не идентичны олигосахаридам грудного молока [87]. В настоящее время молочные смеси обогащаются синтетическими олигосахаридами — 2'-фукозиллактозой (2'-FL), лакто-N-неотетраозой (LNnT), 3'-галактозиллактозой (3'-GL), полученными в результате химико-ферментативного синтеза или микробной ферментации с помощью генно-инженерных микроорганизмов [88]. Эти субстанции структурно идентичны олигосахаридам в женском молоке. Клиническое исследование смеси с 2'-FL показало снижение частоты респираторных инфекций у детей, получавших эту смесь, в сравнении с детьми, получавшими смесь без 2'-FL [89]. Применение смеси, содержащей комбинацию 2'-FL и LNnT, у здоровых младенцев привело, помимо адекватной прибавки массы тела, к снижению заболеваемости (в том числе бронхитом) в сравнении с показателями детей контрольной группы, получавших смесь без этих олигосахаридов [90]. В последние годы проводятся доклинические исследования 3'-GL, его пребиотической эффективности *in vitro* [91, 92].

Из молока млекопитающих могут быть также выделены сialiрированные (кислые) олигосахариды, участвующие в обеспечении иммунных и нейропротективных функций питания, а также формирования нормальной микробиоты [93]. Сialiрированные олигосахариды составляют 10–30% от общего уровня олигосахаридов в грудном молоке [93], но они являются не только пребиотиками, но и, возможно, активным субстратом, необходимым для развития головного мозга [94, 95]. К сожалению, в настоящее время субстратов для обогащения смесей сialiрированными олигосахаридами в большинстве стран нет [96]. Особенно важным считается включение сialiрированных олигосахаридов в смеси для недоношенных детей, так как в грудном молоке женщин, родивших преждевременно, содержание этих олигосахаридов на 10–20% выше, чем у женщин, родивших в срок [97]. На современном этапе осуществляются экспериментальные исследования безопасности коммерческих продуктов сialiрированных олигосахаридов *in vivo* и *in vitro* [98]. Модификация галактоолигосахаридов пищи с включением в них сialiвой кислоты позволила снизить частоту развития некротизирующего энтероколита у новорожденных крыс [99]. Исследование эффективности и безопасности сialiрированных олигосахаридов в составе смесей для детского питания — перспективное направление совершенствования этих продуктов.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Грудное молоко является важным источником симбиотных бактерий для вскармливаемого грудью ребенка, поэтому широко распространилась практика обогащения состава молочных смесей специально выделенными штаммами «полезных» микроорганизмов [100]. Из грудного молока были выделены штаммы лактобацилл, таких как *L. gasseri*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* [101]. Эти микроорганизмы устойчивы в кислой среде желудка и способны эффективно колонизировать кишечник младенца. Штаммы лактобацилл, выделенных из грудного молока, способны к адгезии к кишечному эпителию и продукции биоактивных субстратов (короткоцепочечные жирные кислоты, пептиды, олигосахариды), чаще они выделяются из молока женщин с так называемым «секреторным статусом» (женщины с активным геном секреции фукозилтрансферазы 2) [87]. Кроме того, показано, что пробиотические микроорганизмы продуцируют противомикробные соединения, а значит, обладают противoinфекционными свойствами и защищают ребенка от инфекций, вызванных *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Listeria*. Так, например, в группе детей в возрасте 6–12 мес, получавших смесь, обогащенную *L. fermentum*, выделенной из грудного молока, частота желудочно-кишечных инфекций снизилась на 46%, а инфекций верхних дыхательных путей — на 27% по сравнению с детьми, получавшими смесь без пробиотика [102]. Для младенцев, вынужденно получающих смешанное и искусственное вскармливание, обогащение смесей пробиотиками необходимо для формирования здоровой кишечной микробиоты и, соответственно, профилактики инфекционных заболеваний и отсроченных метаболических расстройств — ожирения, дислипидемии, диабета 2-го типа [103].

Большинство смесей, в состав которых включены пробиотики, содержат различные виды бактерий родов *Bifidobacterium* или *Lactobacillus*, используемые в качестве безопасных микроорганизмов в соответствии с постоянно обновляющимся реестром [104]. В последние годы активно изучается штаммоспецифичность пробиотических добавок в отношении возможного профилактического эффекта при нарушениях здоровья у детей. Так, для недоношенных детей комитет ESPGHAN (Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов) рекомендовал включение в состав смесей штамма *L. rhamnosus* GG (LGG) ATCC 53103 и комбинации *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, которые снижают риск развития некротизирующего энтероколита 2–3-й стадии; вместе с тем убедительных данных в пользу применения у данной категории пациентов других штаммов микроорганизмов указанных видов нет [105, 106]. В некоторых исследованиях показано снижение риска развития аллергической патологии в результате использования у детей из группы риска по этим заболеваниям *L. rhamnosus* GG [107, 108]. Этот микроорганизм в составе кишечной микробиоты способствует формированию пищевой толерантности и предупреждению колик, в том числе при риске аллергии на белок коровьего молока [109, 110]. Использование штамма *L. rhamnosus* GG в детских смесях может способствовать более раннему приобретению толерантности [111]. Изучается целесообразность включения в смеси для детей с высоким риском развития аллергических заболеваний пробиотических штаммов *B. breve* [109, 112, 113].

Не только сами живые микроорганизмы, но и соединения, продуцируемые ими при ферментации питательных веществ (метаболиты жизнедеятельности микробов-симбионтов), способствуют увеличению функциональной активнос-

ти клеток кишечного эпителия и формированию нормальной микробиоты [114]. Разработана методика производства так называемых ферментированных смесей, содержащих продукты метаболизма *B. breve* C50 и *S. thermophilus* O65; установлены безопасность этого продукта и его иммуномодулирующий эффект — более высокая секреция IgA в кишечнике в ответ на вакцинацию против полиомиелита [115].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производители детских молочных смесей при их совершенствовании идут по пути изменения количественных и качественных характеристик основных нутриентов и протективных субстратов, разработки безопасных методов обогащения состава смесей пре- и пробиотическими добавками, адаптации состава смесей к возрасту детей, что позволяет индивидуализировать вскармливание младенцев. Важно отметить, что целью этих разработок является не повторение состава женского молока, а приближение к его питательным и защитным свойствам. На современном этапе разработки молочных смесей для младенцев почти удалось добиться соответствия их питательной (нутриентной) ценности и соотношения основных нутриентов в их составе меняющимся потребностям детей раннего возраста. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования возможностей индивидуализации детских смесей. В настоящее время большинство смесей содержат биологически активные компоненты; обогащение детских молочных смесей пробиотиками или их метаболитами остается одним из актуальных направлений профилактической диетологии. А лучшим продуктом для новорожденных детей и младенцев по-прежнему является грудное молоко их матери.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
2. Black MM, Behrman JR, Daelmans B, et al. The principles of nurturing care promote human capital and mitigate adversities from preconception through adolescence. *BMJ Glob Health*. 2021;6(4):e004436. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004436>
3. Walters DD, Phan LTH, Mathisen R. The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. *Health Policy Plan*. 2019;34(6):407–417. doi: <https://doi.org/10.1093/heapol/czz050>
4. WHO. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part 1: definitions*. Geneva: World Health Organization; 2008. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596664>. Accessed on December 09, 2022.
5. WHO, UNICEF. *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva: World Health Organization; 2003. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562218>. Accessed on December 09, 2022.
6. WHO. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part 2: measurement*. Geneva: World Health Organization; 2010. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599290>. Accessed on December 09, 2022.
7. Neves PAR, Vaz JS, Maia FS, et al. Rates and time trends in the consumption of breastmilk, formula, and animal milk by children younger than 2 years from 2000 to 2019: analysis of 113 countries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):619–630. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00163-2)
8. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.; 2019. — 112 с. [Programma

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия), АО «Санофи-авентис груп», ООО «Бионорика».

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria), Sanofi Aventis Group, Bionorica.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow; 2019. 112 p. (In Russ.)

9. Scott S, Pritchard C, Szatkowski L. The impact of breastfeeding peer support for mothers aged under 25: a time series analysis. *Matern Child Nutr*. 2017;13(1):e12241. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12241>

10. Grandahl M, Stern J, Funkquist EL. Longer shared parental leave is associated with longer duration of breastfeeding: a cross-sectional study among Swedish mothers and their partners. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):159. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02065-1>

11. ILO. *Maternity and paternity at work: law and practice across the world*. Geneva: International Labour Organization; 2014. Available online: <https://www.ilo.org/global/topics/equality-and-discrimination/maternity-protection/publications/maternity-paternity-at-work-2014/lang-en/index.htm>. Accessed on December 10, 2022.

12. Karlsson JO, Garnett T, Rollins NC, Roos E. The carbon footprint of breastmilk substitutes in comparison with breastfeeding. *J Clean Prod*. 2019;222:436–445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.03.043>

13. Amonkar Y, Chowdhury N, Song Y, et al. Life Cycle GHG Emission Comparison of Infant Nursing Using Breast Milk Versus Formula. *Journal of Environmental Accounting and Management*. 2019;7(1):59–72. doi: <https://doi.org/10.5890/JEAM.2019.03.005>

14. Pope DH, Karlsson JO, Baker P, McCoy D. Examining the Environmental Impacts of the Dairy and Baby Food Industries: Are First-Food Systems a Crucial Missing Part of the Healthy and Sustainable Food Systems Agenda Now Underway? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12678. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph182312678>

15. Huijbregts MAJ, Steinmann ZJ, Elshout PMF, et al. *ReCiPe 2016 v1.1 A Harmonized Life Cycle Impact Assessment Method at Midpoint and Endpoint Level Report 1: Characterization*. RIVM Report 2016-0104a. National Institute for Public Health and the Environment RIVM; Bilthoven. The Netherlands: 2017. Available online: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0104.pdf>. Accessed on December 10, 2022.
16. Steffen W, Richardson K, Rockstrom J, et al. Planetary boundaries: Guiding human development on a changing planet. *Science*. 2015;347(6223):1259855. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1259855>
17. Andresen EC, Hjelkrem AR, Bakken AK, Andersen LF. Environmental Impact of Feeding with Infant Formula in Comparison with Breastfeeding. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(11):6397. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19116397>
18. Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci*. 2021;2021:8850080. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>
19. Martín-Ortiz A, Salcedo J, Barile D, et al. Characterization of Goat Colostrum Oligosaccharides by Nano-Liquid Chromatography on Chip Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry and Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography-Quadrupole Mass Spectrometry. *J Chromatogr A*. 2016;1428:143–153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.09.060>
20. van Leeuwen SS, Te Poele EM, Chatziioannou AC, et al. Goat Milk Oligosaccharides: Their Diversity, Quantity, and Functional Properties in Comparison to Human Milk Oligosaccharides. *J Agric Food Chem*. 2020;68(47):13469–13485. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03766>
21. Getaneh G, Mebrat A, Wubie A, Kendie H. Review on Goat Milk Composition and its Nutritive Value. *J Nutr Health Sci*. 2016; 3(4):401. doi: <https://doi.org/10.15744/2393-9060.3.401>
22. Prosser CG. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula. *J Food Sci*. 2021;86(2):257–265. doi: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15574>
23. 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: <https://doi.org/10.1051/dst/2010018>
24. 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(28968291):661–666. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001740>
25. Pimentel D, Pimentel M. Sustainability of meat-based and plant-based diets and the environment. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):660S–663S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.660S>
26. Clune S, Crossin E, Verghese K. Systematic review of greenhouse gas emissions for different fresh food categories. *J Clean Prod*. 2017;140(Pt 2):766–783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2016.04.082>
27. Poore J, Nemecek T. Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. *Science*. 2018;360(6392): 987–992. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaq0216>
28. Kouwenhoven SMP, Muts J, Finken MJJ, Goudoever JBV. Low-Protein Infant Formula and Obesity Risk. *Nutrients*. 2022; 14(13):2728. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14132728>
29. Commission delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Official Journal of the European Union*. 2016; OJ L 25-1. Available online: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2016/127. Accessed on December 10, 2022.
30. Tzifi F, Grammeniatas V, Papadopoulos M. Soy- and rice-based formula and infant allergic to cow's milk. *Endocrine Metab Immune Disord Targets*. 2014;14(1):38–46. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530314666140121144604>
31. Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, et al. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1576–1580. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01781.x>
32. Venlet NV, Hettinga KA, Schebesta H, Bernaz N. Perspective: A Legal and Nutritional Perspective on the Introduction of Quinoa-Based Infant and Follow-on Formula in the EU. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1100–1107. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab041>
33. Scanlin L, Lewis KA. *Quinoa as a Sustainable Protein Source: Production, Nutrition, and Processing*. Sustainable Protein Sources. Elsevier; 2017. pp. 223–238.
34. Abugoch LE, Romero N, Tapia CA, et al. Study of some physicochemical and functional properties of quinoa (*Chenopodium quinoa* willd.) protein isolates. *J Agric Food Chem*. 2008;56(12): 4745–4750. doi: <https://doi.org/10.1021/jf703689u>
35. Alvarez-Jubete L, Arendt EK, Gallagher E. Nutritive value of pseudocereals and their increasing use as functional gluten-free ingredients. *Trends Food Sci Technol*. 2010;21(2):106–113. doi: <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2009.10.014>
36. Dakhili S, Abdolalizadeh L, Hosseini SM, et al. Quinoa protein: composition, structure and functional properties. *Food Chem*. 2019;299:125161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125161>
37. Han SW, Chee KM, Cho SJ. Nutritional quality of rice bran protein in comparison to animal and vegetable protein. *Food Chem*. 2015; 172:766–769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.127>
38. Filho AM, Pirozi MR, Borges JT, et al. Quinoa: Nutritional, functional, and antinutritional aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(8):1618–1630. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1001811>
39. Jancurová M, Minarovičová L, Dandár A. Quinoa — a review. *Czech J Food Sci*. 2009;27:71–79. doi: <https://doi.org/10.17221/32/2008-CJFS>
40. Leszczyńska T, Filipiak-Florkiewicz A, Cieślak E, et al. Effects of some processing methods on nitrate and nitrite changes in cruciferous vegetables. *J Food Compos Anal*. 2009;22(4): 315–321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.025>
41. World Health Organization, Food and Agriculture Organization, United Nations University. Protein and amino acid requirements in human nutrition — report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007;935:1–265, back cover.
42. Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council of 12 June 2013 on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control and repealing Council Directive 92/52/EEC, Commission Directives 96/8/EC, 1999/21/EC, 2006/125/EC and 2006/141/EC, Directive 2009/39/EC of the European Parliament and of the Council and Commission Regulations (EC) No 41/2009 and (EC) No 953/2009. *Official Journal of the European Union*. 2013; OJ L 181:35.
43. Food for Infants and Young Children. In: *European Commission. Food Safety*. Available online: https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/specific-groups/food-infants-and-young-children_en. Accessed on December 10, 2022.
44. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, et al. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING Study. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(2):152–161. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.2.152>
45. Luque V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Ferré N. Early programming by protein intake: the effect of protein on adiposity development and the growth and functionality of vital organs. *Nutr Metab Insights*. 2015;8(Suppl 1):49–56. doi: <https://doi.org/10.4137/NMI.S29525>
46. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, et al. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Semin Perinatol*. 2019;43(7):151153. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.001>
47. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA J*. 2012;10(2):2557. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2557>
48. Kouwenhoven SMP, Antl N, Finken MJJ, et al. A modified low-protein infant formula supports adequate growth in healthy, term infants: A randomized, double-blind, equivalence trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(5):962–974. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz308>

49. Kouwenhoven SMP, Antl N, Finken MJJ, et al. Long-term effects of a modified, low-protein infant formula on growth and body composition: Follow-up of a randomized, double-blind, equivalence trial. *Clin Nutr.* 2021;40(6):3914–3921. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.034>
50. Oropeza-Ceja LG, Rosado JL, Ronquillo D, et al. Lower Protein Intake Supports Normal Growth of Full-Term Infants Fed Formula: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2018;10(7):886. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10070886>
51. de Groof F, Huang L, van Vliet I, et al. Branched-chain amino acid requirements for enterally fed term neonates in the first month of life. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):62–70. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038927>
52. Huang L, Hogewind-Schoonenboom JE, de Groof F, et al. Lysine requirement of the enterally fed term infant in the first month of life. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1496–1503. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.02416>
53. Lonnerdal B, Hernell O. An Opinion on “Staging” of Infant Formula: A Developmental Perspective on Infant Feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):9–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000806>
54. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2019. — 160 с. [Programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2019. 160 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/information/dokumenty/other-docs/nacprog1year_2019.pdf. Ссылка активна на 10 декабря 2022.
55. Timby N, Domellöf E, Hernell O, et al. Neurodevelopment, nutrition and growth until 12 months of age in infants fed a low energy low protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):860–868. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.064295>
56. Hornell A, Lagstrom H, Lande B, Thorsdottir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: A systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res.* 2013;57. doi: <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.21083>
57. Abrams SA, Hawthorne KM, Pammi M. A systematic review of controlled trials of lower-protein or energy-containing infant formulas for use by healthy full-term infants. *Adv Nutr.* 2015;6(2):178–188. doi: <https://doi.org/10.3945/an.114.006379>
58. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kouwenhoven SM, et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J Nutr.* 2016;146(3):551–564. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.115.223651>
59. Inostroza J, Haschke F, Steenhout P, et al. Low-protein formula slows weight gain in infants of overweight mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):70–77. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000349>
60. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD000376. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000376.pub4>
61. Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, et al. Polyamines in food. *Front Nutr.* 2019;6:108. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00108>
62. Carlson SE, Schipper L, Brenna JT, et al. Perspective: Moving Toward Desirable Linoleic Acid Content in Infant Formula. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2085–2098. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab076>
63. Koletzko B, Reischl E, Tanjung C, et al. FADS1 and FADS2 polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:21–44. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124250>
64. Koletzko BV, Shamir R. Infant formula: does one size fit all? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(3):205–207. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000277>
65. Colombo J, Shaddy DJ, Kerling EH, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;121:52–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.005>
66. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, et al. 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: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz252>
67. Kothapalli KSD, Park HG, Brenna JT. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. Implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020;162:102183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102183>
68. Bernard JY, Armand M, Peyre H, et al. Breastfeeding, polyunsaturated fatty acid levels in colostrum and child intelligence quotient at age 5–6 years. *J Pediatr.* 2017;183:43–50.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.039>
69. Bernard JY, Armand M, Garcia C, et al. The association between linoleic acid levels in colostrum and child cognition at 2 and 3 y in the EDEN cohort. *Pediatr Res.* 2015;77(6):829–835. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.50>
70. Ailhaud G, Guesnet P. Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion. *Obes Rev.* 2004;5(1):21–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2004.00121.x>
71. de la Garza Puentes A, Martí Alemany A, Chisaguano AM, et al. The effect of maternal obesity on breast milk fatty acids and its association with infant growth and cognition — the PREOBE follow-up. *Nutrients.* 2019;11:2154–2172. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092154>
72. Businco L, Ioppi M, Morse NL, et al. Breast milk from mothers of children with newly developed atopic eczema has low levels of long chain polyunsaturated fatty acids. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(6):1134–1139. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90315-7](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90315-7)
73. Schipper L, Bouyer K, Oosting A, et al. Postnatal dietary fatty acid composition permanently affects the structure of hypothalamic pathways controlling energy balance in mice. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1395–1401. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069229>
74. Yam KY, Schipper L, Reemst K, et al. Increasing availability of ω -3 fatty acid in the early-life diet prevents the early-life stress-induced cognitive impairments without affecting metabolic alterations. *FASEB J.* 2019;33(4):5729–5740. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201802297R>
75. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics.* 2013;131(1):e262–e272. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0517>
76. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:8–17. doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000818>
77. Hageman JHJ, Danielsen M, Nieuwenhuizen AG, et al. Comparison of bovine milk fat and vegetable fat for infant formula: implications for infant health. *Int Dairy J.* 2019;92:37–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.01.005>
78. Bronsky J, Campoy C, Embleton N, et al. Response to Letter to the Editor: Palm Oil and Beta-Palmitate in Infant Formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):e64. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002594>
79. Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J Pediatr.* 2016;173(Suppl):S60–S65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.077>
80. Ortega-Anaya J, Jiménez-Flores R. Symposium review: The relevance of bovine milk phospholipids in human nutrition — evidence of the effect on infant gut and brain development. *J Dairy Sci.* 2019;102(3):2738–2748. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15342>
81. Li X, Peng Y, Li Z, et al. Feeding infants formula with probiotics or milk fat globule membrane: a double-blind, randomized controlled trial. *Front Pediatr.* 2019;7:347. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00347>
82. Awad R, Kowash M, Hussein I, et al. Sugar content in infant formula: Accuracy of labeling and conformity to guidelines. *Int J Paediatr Dent.* 2022;33(1):63–73. doi: <https://doi.org/10.1111/ipd.13014>
83. Bridge G, Lomazzi M, Bedi R. A cross-country exploratory study to investigate the labelling, energy, carbohydrate and sugar

content of formula milk products marketed for infants. *Br Dent J*. 2020;228(3):198–212. doi: <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1252-0>

84. Wiciński M, Sawicka E, Gebalski J, et al. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):266. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010266>

85. Akkerman R, Faas MM, de Vos P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(9):1486–1497. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1414030>

86. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, 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: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>

87. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071952>

88. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Safety of 2'-fucosyllactose/difucosyllactose mixture as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J*. 2019;17(6):e05717. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019>

89. Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, et al. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*. 2018;10(10):1346. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101346>

90. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–631. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001520>

91. Varasteh S, Van't Land B, Giziakis I, et al. Human Milk Oligosaccharide 3'-galactosyllactose Can Protect the Intestinal Barrier to Challenges. In: *Proceedings of the 5th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Glasgow; 2019. pp. 5–8.

92. Akbari P, Braber S, Alizadeh A, et al. Galacto-oligosaccharides Protect the Intestinal Barrier by Maintaining the Tight Junction Network and Modulating the Inflammatory Responses after a Challenge with the Mycotoxin Deoxynivalenol in Human Caco-2 Cell Monolayers and B6C3F1 Mice. *J Nutr*. 2015;145(7):1604–1613. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.114.209486>

93. Hobbs M, Jahan M, Ghorashi SA, Wang B. Current Perspective of Sialylated Milk Oligosaccharides in Mammalian Milk: Implications for Brain and Gut Health of Newborns. *Foods*. 2021;10(2):473. doi: <https://doi.org/10.3390/foods10020473>

94. Ninonuevo MR, Park Y, Yin H, et al. A strategy for annotating the human milk glycome. *J Agric Food Chem*. 2006;54(20):7471–7480. doi: <https://doi.org/10.1021/jf0615810>

95. Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology*. 2013;23(11):1281–1292. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwt065>

96. Han NS, Kim TJ, Park YC, et al. Biotechnological production of human milk oligosaccharides. *Biotechnol Adv*. 2012;30(6):1268–12678. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.11.003>

97. Wang B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:177–222. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155515>

98. Monaco MH, Kim DH, Gurung RB, Donovan SM. Evaluation of 6'-Sialyllactose Sodium Salt Supplementation to Formula on Growth and Clinical Parameters in Neonatal Piglets. *Nutrients*. 2020;12(4):1030. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041030>

99. Autran CA, Schoterman MH, Jantscher-Krenn E, et al. Sialylated galacto-oligosaccharides and 2'-fucosyllactose reduce necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Br J Nutr*. 2016;116(2):294–299. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516002038>

100. Singh KS, Singh BP, Rokana N, et al. Bio-therapeutics from human milk: prospects and perspectives. *J Appl Microbiol*. 2021;131(6):2669–2687. doi: <https://doi.org/10.1111/jam.15078>

101. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, et al. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr*. 2007;98(Suppl 1):S96–S100. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114507832910>

102. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):55–61. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182333f18>

103. García-Ricobaraza M, García-Santos JA, Escudero-Marín M, et al. Short- and Long-Term Implications of Human Milk Microbiota on Maternal and Child Health. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11866. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222111866>

104. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol*. 2017;2:17057. doi: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>

105. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238–250. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80>

106. Akker CHVD, Van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):664–680. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002655>

107. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1906–1913. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.050>

108. Nocerino R, Bedogni G, Carucci L, et al. The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study. *J Pediatr*. 2021;232:183–191.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.059>

109. Boggio Marzet C, Burgos F, Del Compare M, et al. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):e1–e7. doi: <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>

110. Martínez D, Amézqueta A, Mendizábal M, et al. Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):290–296. doi: <https://doi.org/10.1159/000499319>

111. Sánchez-Valverde F, Etayo V, Gil F, et al. Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):290–296. doi: <https://doi.org/10.1159/000499319>

112. Cukrowska B, Biera JB, Zakrzewska M, et al. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients*. 2020;12(4):946. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12040946>

113. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016;10(3):742–750. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.151>

114. Collado M, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: Facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Benef Microbes*. 2019;10(7):711–719. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2019.0015>

115. Mullié C, Yazourh A, Thibault H, et al. Increased Poliovirus-Specific Intestinal Antibody Response Coincides with Promotion of *Bifidobacterium longum*-infantis and *Bifidobacterium breve* in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatr Res*. 2004;56(5):791–795. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000141955.47550.A0>