

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ХВОРОБ ІЗ ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

*Науково-практичний журнал
для педіатрів та лікарів загальної практики –
сімейної медицини*

№ 4 (54) 2021

Ужгород – 2021

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра дитячих хвороб із дитячими інфекціями

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Білоусова О.Ю. (Харків), Болдижар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 21.12.2021 р. протокол №12.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.
Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

Адреса редакції: м.Ужгород, вул. Капітульна, 21
Тел.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Сайт: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Усі статті рецензовані. Розмноження матеріалів журналу, опублікованих у виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 24.12.2021 р.
Зам. № 0123. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".
м. Ужгород, вул. Митрака, 25
www.lira-print.com

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475. 2021.54

Ministry of Education and Science of Ukraine
State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»
Medical Faculty
Department of Children's Diseases with Children's Infections

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

*Scientific and practical journal for pediatricians and
general practitioners - family medicine*

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.
Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.
Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod),
Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmariski Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659IP dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 21.12.2021 p., №12.

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine №1-05/5 dated 18 November 2009
Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine
№ 747 dated 13 July 2015

The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Editorial office address: Uzhhorod, Kapitulna St., 21
Tel.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Site: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Frequency – quarterly

The authors are responsible for the selection and presentation of the facts in the articles.

All articles are reviewed. Reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission
of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 24.12.2021.
Order №0123. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lira Ltd. ".
Uzhhorod, street. Mitrak, 25
www.lira-print.com



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значення олігосахаридів грудного молока у вигодовуванні немовлят (огляд літератури)

Горленко О.М., Переста М.І., Ленченко А.В., Лукашук С.В., Томей А.І. 6

Генетично-детерміновані механізми запалення у дітей з бронхіальною астмою

Банадига Н. В. 13

Особливості структури збудників бактеріальних фарингітів та тонзилітів

Михалко Я.О., Понзель Н.І., Кіш П.П., Коваль В.Ю. 21

Узагальнююче уявлення про механізми диференціації епітелію та особливості мікроцеркуляції слизової оболонки порожнини рота

Попович І. Ю. 28

Вплив COVID-19 на менструальний цикл

Корчинська О. О., Созанська М. А., Штефанія Андрашчікова, Сільвія Жултакова, Алена Шлоссерова 35

Сучасні підходи до хірургічного лікування гострого варикотромбофлебіту

Гаджега І.І. 42

Опис клінічного випадку гострого вірусного гепатиту Е

Гема-Багіна Н. М., Горленко О. М. 53

Особливості перебігу вагітності на фоні хронічного гепатиту В та SARS COV2-19, та прееклампсії середнього ступеню тяжкості

Корчинська О.О., Балого О.А., Цмур О.В. 61

Фактори ризику функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку

Коссей Г.Б., Чухран Ю.Ю., Вайс В.В., Іваськевич В.З. 67

Моніторинг якості води з сільських водогонів Закарпатської області в динаміці протягом 2016 – 2020 років

Микита Х.І., Рогач І.М. 70

Місцеве знеболення на дитячому стоматологічному прийомі

Клітинська О.В., Лайош Н.В., Зорівчак Т.І., Станко Петер, Пруц Галина, Дунець Р.О., Дячук Й.В. 77

Оцінка ураження гепатобіліарної системи при пневмонії у дітей раннього віку

Дудник В. М., Пасік В. Ю. 81



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

The importance of breast milk oligosaccharides in the feeding of infant (literature review)

Horlenko O.M., Peresta M.I., Lenchenko A.V., Lukashchuk S.V., Tomey A.I. 6

Genetically determined mechanisms of inflammation in children with bronchial asthma

Banadyha N.V. 13

Features of the bacterial pharyngitis and tonsillitis pathogens structure

Mykhalko Y.O., Ponzel N.I., Kish P.P., Koval V.Y. 21

General overview of the epithelial differentiation mechanisms and features of the oral mucosa microcirculation

Popovych I.Yu. 28

Effect of COVID-19 on the menstrual cycle

*Korchynska O.O., Sozanska M.A., Stefania Andrashchikova, Sylvia Zhultakova,
Alena Shlosserova 35*

Modern approaches to surgical treatment of acute varicothrombophlebitis

Hadzheha I.I. 42

Description of clinical case of acute viral hepatitis E

Hema-Bahyna N.M., Horlenko O.M. 53

Features of pregnancy on the background of chronic hepatitis b and sars-COV2-19 and preeclampsia of moderate severity

Oksana O. Korchynska, Olha A. Baloha, Olha. V. Tsmur 61

Risk factors of functional gastrointestinal disorders in infancy

Kossei G. B., Chukhran Yu. Yu., Vais V. V., Ivaskevych V. Z. 67

Water quality monitoring from rural water supplies of the Transcarpathian region in dynamics during 2016 – 2020

Mykyta Kh., Rohach I.M. 70

Local anesthesia in children's dental receptions

*Oksana V. Klitynska, Natalia V. Layosh, Tetiana I. Zorivchak, Peter Stanko, Halyna Pruts,
Roman O. Dunets, Joseph V. Dyachuk 77*

Assessment of lesions of the hepatobiliary system children with community-acquired pneumonia

Dudnyk Veronica, Pasik Valentyna 81



УДК 616-053:[613.287.1/4:613.263]
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.6-12

ЗНАЧЕННЯ ОЛІГОСАХАРИДІВ ГРУДНОГО МОЛОКА У ВИГОДОВУВАННІ НЕМОВЛЯТ (огляд літератури)

Горленко О. М.¹, Переста М. І.¹, Ленченко А. В.¹, Лукашук С. В.^{1,2}, Томей А. І.¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

²КНП «Закарпатський обласний дитячий санаторій «Малютко» Закарпатської обласної ради, с. Оноківці, Ужгородський р-н

Резюме. Вступ. Грудне молоко матері є унікальним натуральним продуктом харчування для новонароджених. Воно містить усі поживні речовини, які необхідні для розвитку та росту дитини протягом перших місяців життя. Одним із важливих компонентів грудного молока є олігосахариди.

Мета дослідження. Збір і аналіз сучасних літературних даних щодо властивостей олігосахаридів та їх впливу на стан здоров'я дитини.

Матеріали та методи. Проведений аналітичний огляд зарубіжної літератури, що висвітлює питання значення олігосахаридів грудного молока.

Результати досліджень. Олігосахариди грудного молока мають важливе значення для стану здоров'я немовляти, адже володіють захисними властивостями. Вони перешкоджають адгезії патогенів і токсинів на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів і попереджає порушення цілісності стінки кишківника. Олігосахариди мають також імуномодуючу дію, яка здійснюється за допомогою складних механізмів зв'язку олігосахаридів із рецепторами – лектинами.

Висновки. Олігосахариди є унікальним компонентом грудного молока. Завдяки особливостям своєї будови вони здатні стимулювати імунну систему дитини та захищати її організм від бактеріальних і вірусних інфекцій.

Ключові слова: грудне молоко, олігосахариди, захисні функції, кишкова мікробіота.

The importance of breast milk oligosaccharides in the feeding of infant (literature review)

Horlenko O.M., Peresta M.I., Lenchenko A.V., Lukashchuk S.V., Tomey A.I.

Abstract. *Introduction.* Breast milk is a unique natural food for newborns. It contains all the nutrients necessary for the development and growth of the child during the first months of life. Oligosaccharides are one of the important components of breast milk.

The aim. Collection and analysis of modern literature data on the properties of oligosaccharides and their impact in the child's health.

Materials and methods. An analytical review of foreign literature, which highlights the importance of oligosaccharides in breast milk was conducted.

Results. Breast milk oligosaccharides are important for the baby's health because they have protective properties. They prevent the adhesion of pathogens and toxins to the gastrointestinal tract mucous, which reduces the level of pro-inflammatory cytokines and prevents disruption of the intestinal wall integrity. Oligosaccharides have an immunomodulatory effect also, which is carried out by complex mechanisms of oligosaccharides communication with lectin receptors

Conclusions. Thus, oligosaccharides are a unique component of breast milk. They are able to stimulate the child's immune system and protect its body from bacterial and viral infections due to their structural features

Key words: breast milk, oligosaccharides, protective functions, intestinal microbiota.

Вступ

Грудне молоко – це продукт, склад якого формувався в ході багатоміліардної еволюції [14, 18]. Наявність у ньому неперетравлюва-

них компонентів, що не несуть нутритивної функції, є парадоксальним і вже багато років привертає увагу вчених і дослідників. Основними з таких неперетравлюваних компо-



нентів є олігосахариди. Олігосахариди грудного молока (ОГМ) мають численні позитивні ефекти щодо здоров'я дитини, які включають підтримання процесів становлення імунної відповіді, покращення бар'єрної функції кишечника, захист від патогенів [1, 8, 15, 17].

Мета дослідження

Збір і аналіз сучасних літературних даних щодо властивостей олігосахаридів та їх впливу на стан здоров'я дитини.

Матеріали та методи

Проведений аналітичний огляд зарубіжної літератури, що висвітлює питання значення олігосахаридів грудного молока.

Результати досліджень

Вуглеводнева складова грудного молока представлена лактозою та ОГМ. Останні є некон'югованими гліканами, які не перетравлюються і не мають нутритивної цінності. Відомо, що фракція ОГМ – це третій за величиною компонент грудного молока після лактози та жирів. Їх вміст варіює від 20–25 г/л у молозиві до 10–15 г/л у зрілому молоці. Грудне молоко людини – найбагатше джерело олігосахаридів серед усіх ссавців. Так, наприклад, їх вміст у коров'ячому молоці приблизно в 1000 разів нижчий ніж у жіночому. Відомо, що в період лактації жінка витрачає для секреції молока до 500 калорій щодня, з них 10 % використовуються на синтез великої кількості олігосахаридів. ОГМ не мають нутритивної ролі, але відіграють важливу роль для здоров'я дитини [1, 15-18].

Структура ОГМ

Основу ОГМ складають 5 моноцукорів: глюкоза (Glc), галактоза (Gal), N-ацетилглюкозамін (GlcNAc), фукоза (Fuc), сіалова кислота (Sia) (N-ацетил-нейрамінова кислота (Neu5Ac)). Біосинтез цих сполук відбувається за певною схемою. Усі ОГМ містять лактозне ядро, яке елонгується одним або декількома моносахаридами. Лактоза може бути фукозована в області галактози по $\alpha 1-2$ у зв'язку з утворенням 2'-фукозиллактози (2'-FL) або в області глюкози за $\alpha 1-3$ у зв'язку з утворенням 3'-фукозиллактози (3'-FL). У разі приєднання сіалової кислоти по $\alpha 2-3$ або $\alpha 2-6$ зв'язках відбувається утворення 3'-сіалілактози (3'-SL) або 6'-сіалілактози (6'-SL) відповідно [3]. Крім того, лактоза може елонгуватися лакто-N-біозою або N-ацетилглюкозаміном

по $\alpha 1-3$ або $\alpha 1-6$ зв'язку. У грудному молоці ідентифіковані складні ОГМ, у яких спостерігається 10 і більше таких дисхаридних повторів. Усі ОГМ відповідно до їх хімічної структури можна розділити на три групи: нейтральні фуколізовані (наприклад, 2'-FL), нейтральні нефуколізовані (наприклад, лакто-N-неотетраозу (LNnT)) і кислі сіалізовані (наприклад, 3'-SL). Пропорції вмісту нейтральних фуколізованих, нейтральних нефуколізованих та сіалізованих ОГМ у зрілому молоці при доношеній вагітності складають 35–50 %, 42–55 % та 12–14 % відповідно. Таким чином, нейтральні ОГМ становлять близько 75 % від усіх олігосахаридів [2, 14, 18, 26]. Незважаючи на велику різноманітність ОГМ, виділяють 12 основних представників. Серед них найбільш поширеним є 2'-FL (2'-фукозиллактоза), її частка становить близько 30 %. До десятки найпоширеніших входить і LNnT (лакто-N-неотетраоза), що становить 2–3 % від усіх ОГМ [1, 15, 26]. Саме ці два олігосахариди є найбільш привабливими з точки зору введення їх до складу дитячих молочних сумішей.

Захисні функції ОГМ

На цей час з'явилось багато доказів впливу ОГМ на імунну функцію. Опосередкований вплив проявляється за допомогою покращення складу кишкової мікробіоти. Відомо, що у дітей протягом перших днів і тижнів після народження, які перебувають на грудному вигодовуванні, у кишковому мікробіоценозі домінують біфідобактерії. І на думку деяких авторів, саме ОГМ сприяють зростанню кількості біфідофлори [25]. Біфідобактерії містять ферменти глікозид-гідролази, а саме: α -фукозідази, α -сіалідази, β -галактозидази, β -N-гексозамінідази, що сприяють більш повній утилізації ОГМ. Біфідобактерії мають безпосередній позитивний вплив на імунну функцію, адже сприяють продукції проти-запальних цитокінів і зберігають цілісність кишкової стінки [8, 24, 29]. На відміну від патогенів та інших бактерій саме біфідобактерії є найбільш активними у перемиканні поляризації Th-клітин з напрямку Th2, що характерний для внутрішньоутробного періоду, в напрямок Th1, який збалансовує імунну відповідь [19].

Прямий вплив ОГМ на функціонування імунної системи немовляти та забезпечення його максимального захисту здійснюється за рахунок таких властивостей ОГМ, як ан-



тиадгезивна та антимікробна дія щодо низки патогенів, збереження цілісності кишкового бар'єру, зниження продукції прозапальних цитокінів, дія на імунні клітини за допомогою лігандів і вплив на експресію генів [6, 13, 27, 28]. Так, експериментальними дослідженнями (Xiao L, 2018) було доведено специфічні протизапальні властивості 2'-фукозиллактози [30]. Це перший олігосахарид грудного моло-

ка, який вченим вдалося вивчити і відтворити, і масова частка якого в грудному молоці є найбільшою серед ОГМ – 30 %. Виявлено, що дотація його до раціону викликала достовірне збільшення експресії мРНК таких проти-запальних цитокінів, як IL-10 та TGF- β і зменшення експресії мРНК прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , TNF- α и CXCL-10, за винятком CXCL-9 (рис. 1) [30].

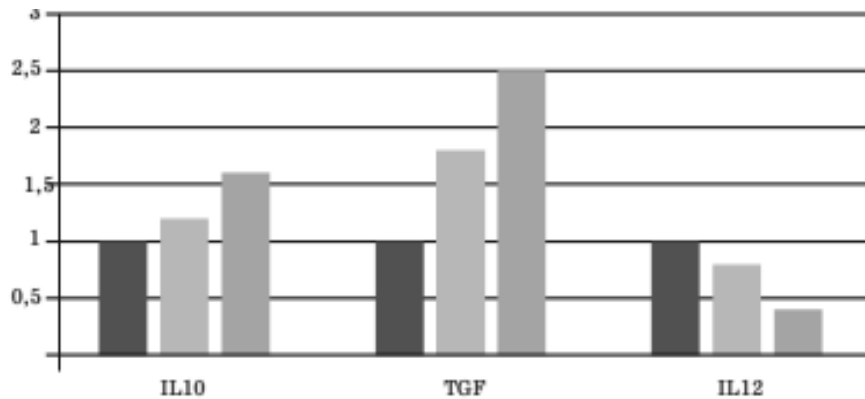


Рис. 1. Експресія mRNA про- і протизапальних цитокінів (за даними Xiao, 2018). Дозозалежна дія 2'-FL: синій колір – контроль, жовтий – 0,5 % 2'-FL, зелений – 1 % 2'-FL.

Адгезії патогенів запобігають переважно фукозилзовані ОГМ, які близькі за структурою до клітинних рецепторів і можуть зв'язуватися з рецепторами на поверхні епітеліоцитів, захищаючи дане місце від адгезії патогенів. Другий механізм дії полягає у поєднанні ОГМ з рецепторами і на самих бактеріях чи вірусах [9, 10, 12, 20, 24].

Протимікробна дія ОГМ стосується переважно умовно-патогенних мікробів та патогенів. Такий ефект обумовлений особливостями структурної будови ОГМ та наявністю в їх складі фукози, сілової кислоти або N-ацетилглюкозаміну. На сьогоднішній

день доведена інгібуюча дія олігосахаридів щодо низки патогенів (рис. 2). Відомо також, що олігосахариди гальмують розмноження стрептокока групи В і адгезію *Campylobacter jejuni* [1, 2]. За даними S. Weichart і співавт., ОГМ інгібують адгезію *Ps. aeruginosa* та інших кишкових патогенів до інтестинальних і респіраторних клітин (рис. 3, 4) [28]. Доведено, що частота інфекційного гастроентериту достовірно нижча у дітей на ГВ, ніж у тих, що годувалися сумішшю. Більш того, зниження рівня ОГМ збільшує частоту захворюваності у немовлят, зокрема, гострими кишковими інфекціями [2, 20, 21, 28].

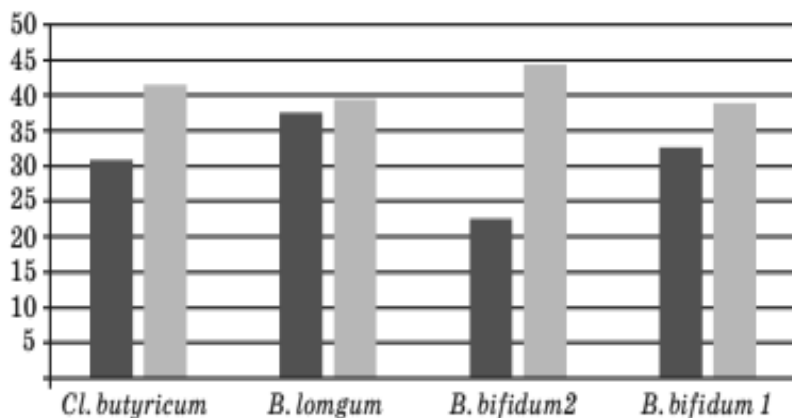


Рис. 2. Адгезивна здатність різних штамів при наявності або відсутності ОГМ (за даними S. Musilova, 2017), синій колір – наявність ОГМ, жовтий – відсутність ОГМ.

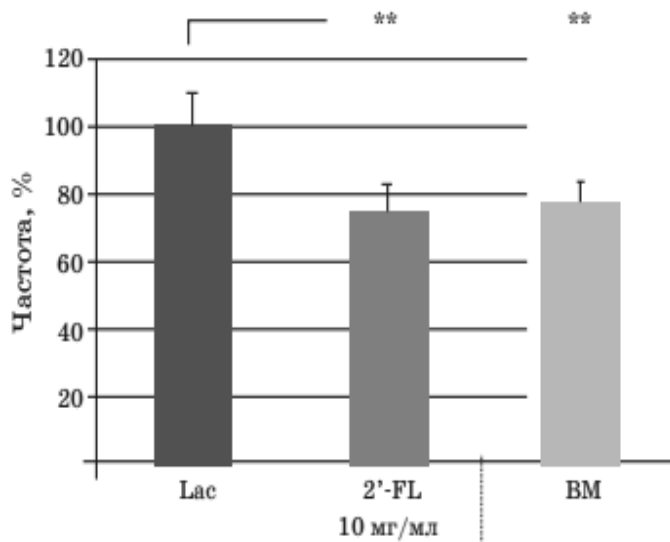


Рис. 3. Адгезія *Campylobacter jejuni* до Caco-2 клітин (human intestinal cell line). Вплив на адгезію патогенів 2FL і ГМ у % (відносна адгезія) порівняно з лактозою (за даними S. Weichart та співавт., 2013). Лас – лактоза, 2'-FL - 2-фукозилактоза, ВМ – грудне молоко.

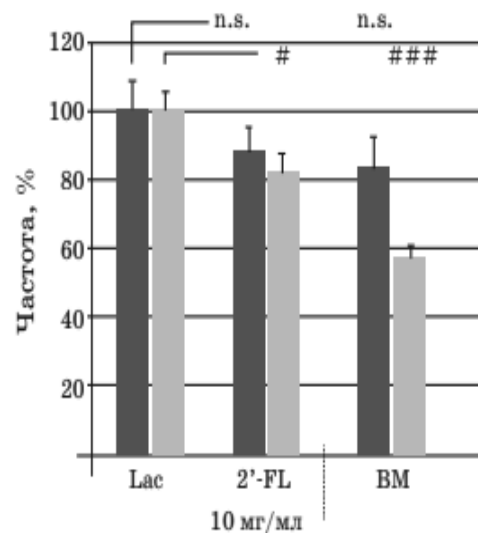


Рис. 4. Адгезія *Salmonella fytis* і EPEC (*Enteropathogenic E. coli*) до Caco-2 клітин (human intestinal cell line). Вплив на адгезію патогенів 2FL і ГМ у % (відносна адгезія) порівняно з лактозою (за даними S. Weichart та співавт., 2013). Лас – лактоза, 2'-FL - 2-фукозилактоза, ВМ – грудне молоко.

У літературі з'являються дані і щодо противірусної дії ОГМ. У експериментальних дослідженнях S. Hester (2015) показано, що ОГМ знижують експресію вірусної реплікази (білок NSP4) і таким чином зупиняють розвиток вірусної інфекції [9].

Відомо також, що використання ОГМ або сумішей, які включають до свого складу окремі олігосахариди – 2'-фукозилактозу та лакто-N-неотетраозу, знижують частоту та ризик розвитку інфекційних захворювань у дітей грудного віку, а також знижують частоту використання різних медикаментів, у т.ч. антибіотиків [11, 12, 23, 30].

Імуномодуюча дія ОГМ

Імуномодуючі властивості ОГМ реалізуються за допомогою їх зв'язку з лігандами – лектинами, які мають здатність високоспецифічно зв'язувати залишки вуглеводів на поверхні клітин, зокрема, викликаючи їх аглютинацію. Лектини нерідко беруть участь у клітинному розпізнаванні, наприклад, деякі патогенні мікроорганізми використовують лектини для прикріплення до клітин ураженого організму. Залежно від їхнього зв'язку з молекулами вуглеводів вони діляться на кілька видів:

- С-лектини (селектини) – їх рецептори розташовані на поверхні дендритних клітин, визначають індукцію толе-

рантності або активацію лімфоцитів, мають CRD (вуглевод-розпізнавальний домен) специфічний для фукози; експресуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) немовлят;

- Siglecs – лектини, що пов'язують сіалову кислоту; знаходяться на поверхні імунних клітин (16 видів);
- галектини – β -галактозид, що зв'язують лектини (15 галектинів), експресуються в епітеліальні клітини кишечника;
- F-типу лектини – специфічні для фукози [5-7].

Не всі види лектинів описані та вивчені, але особливий інтерес представляють галектини, які є рецепторами олігосахаридів і мають тропність до β -галактозовмісних ОГМ. Галектини продукуються епітеліальними клітинами кишечника, мають 1, 2 або кілька вуглевод-розпізнаючих доменів. Оцінка зв'язку різних галектинів з ОГМ проводилася в оригінальному дослідженні A. Noll (2016). Встановлено, що майже всі галектини здатні зв'язуватися з ОГМ у різних відділах ШКТ дитини, причому галектини експресуються анатомічно в тих ділянках ШКТ, де вони можуть краще контактувати з ОГМ [22].

Кожен галектин виконує свою функцію і має вплив на імунну систему. Наприклад, га-



лектин 1 має вплив на вроджений та набутий імунітет – індукує толерогенні дендритні клітини, пригнічує процеси запалення, інгібує дегрануляцію опасистих клітин, знижує активність макрофагів, індукує апоптоз Т-клітин, інгібує секрецію прозапальних цитокінів і селективно видаляє Th1/Th17. Таким чином, галектин 1 має здатність знижувати активність запалення і формувати толерогенний напрямок імунної відповіді [4]. Галектин 3 також впливає на вроджений та набутий імунітет, але дія його протилежна дії галектину 1 [27]. Галектин 3 посилює інтенсивність процесів запалення, активує транспорт нейтрофілів та дегрануляцію опасистих клітин, а також підвищує секрецію прозапальних цитокінів.

Властивості інших галектинів і їх роль при зв'язку з різними олігоцукрами активно досліджуються, проте на сьогоднішній день вони не є вивченими в повній мірі, що унеможлиблює спрямування всіх їхніх властивостей у потрібному напрямку.

Враховуючи важливу роль ОГМ у створенні здорової кишкової мікробіоти та модуляції імунітету, ще у 80-х роках минулого століття були створені пребіотики (GOS і FOS), які, як передбачалося, здатні селективно стимулювати зростання біфідофлори і, можливо, впливати на імунні функції.

ОГМ та бар'єрна функція кишечника

Доведено, що у новонароджених дітей на грудному вигодовуванні більш повноцінно формується цілісність кишкового бар'єру в порівнянні з дітьми, що не одержують грудне молоко. Багато в чому це явище пов'язане з характером кишкового мікробіоценозу у дітей на грудному вигодовуванні, оскільки коментальна мікробіота і, зокрема, біфідобактерії посилюють експресію генів, відповідальних за продукцію білків, що забезпечують міцний зв'язок ОГМ з рецепторами ентероцитів, а при грудному вигодовуванні, як відомо, забезпечується оптимальний склад кишкової мікробіоти із домінуванням біфідофлори [2, 7, 13, 29].

За даними літератури, у грудному молоці багато компонентів, що впливають на склад кишкової мікробіоти, і одним із найважливіших є ОГМ. Зокрема, експериментальні дослідження дії ОГМ на дозрівання кишкової стінки довели, що інкубування клітин кишківника з окремими олігосахаридами (2'-FL та/або

LNNt) збільшувало диференціацію клітин кишківника та активність ферментів. Активність каспази (показника апоптозу) у цьому дослідженні також підвищувалась, що свідчить про активність процесів зростання та оновлення ентероцитів. Параметри трансепітеліальної резистентності при інкубації клітин з лакто-N-неотетраозою показали підвищену щільність кишкового бар'єру (меншу проникність). А високі дози окремих олігосахаридів або комбінації різних ОГМ у даному дослідженні активували диференціацію клітин кишківника [10].

На думку деяких дослідників, додатковим фактором дозрівання кишкової стінки є транскрипційна активність ОГМ [16]. Цей процес вивчався на культурі клітин кишківника, де транскриптом оцінювався до і після інкубації клітин із ОГМ. Виявлено зміну експресії генів декількох біологічних процесів, включаючи відповідь клітин на стимуляцію, клітинні сигнали, а також дозрівання кишкової стінки та сигнали імунної системи. Транскрипційна активність ОГМ також впливає на експресію генів глікопротеїнів епітеліальних клітин. Модуляція гліканів клітини господаря може бути одним із механізмів для запобігання адгезії патогенів до клітини господаря, і підвищення стійкості до інфекції. Цей ефект є структурно-специфічним і не є характерним для всіх видів олігосахаридів [16, 20, 28].

Висновки

ОГМ є ще одним унікальним і цінним компонентом грудного молока. Різні групи ОГМ, завдяки особливостям будови, мають різний вплив на формування здоров'я дитини. ОГМ є тонкими модуляторами імунної відповіді, здатними стимулювати імунну систему дитини, покращувати стан кишкової мікробіоти, захищати від бактеріальних і вірусних інфекцій, знижувати рівень прозапальних цитокінів.

Складність будови, варіабельність складу та структурна різноманітність не дозволяють на сьогоднішній день повністю відтворити склад ОГМ у дитячих молочних сумішах. Досягнуті успіхи в технологічному виробництві інгредієнтів дозволили створити всього два олігосахариди, структурно повністю ідентичні тим, що є в грудному молоці – 2'-фукозилактозу та лакто-N-неотетраозу.



ЛІТЕРАТУРА

1. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22 (9): 1147–1162. Doi: 10.1093/glycob/cws074.
2. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Dev.* 2015; 91 (11): 619–622. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.001.
3. Buck R. Similar to those who breastfed infants fed a formula containing 2-Fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in randomized controlled trial. *J. of Nutr.* 2016; 146: 2559–2566. Doi: 10.3945/n.116.236919.
4. De Leila S, Sundblud V, Cerliani J, Guardia C, Estrin D, Vasta G, Rabinovich G. When galectins recognize glycan: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry*. 2011; 50 (27): 7842–7857. Doi: 10.1021/bi201121m.
5. Dewulf E, Cani P, Claus S, Fuentes S, Puylaert P, Neyrinck A, Bindels L, M de Vos W, Gibson G, Thissen JP, Delzenne N. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013; 62 (8): 1112–1121. Doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
6. 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.
7. Dotz V, Adam R, Lochnit G, Schroten H, Kunz C. Neutral oligosaccharides in feces of breastfed and formula-fed infants at different ages. *Glycobiology*. 2016; 26 (12): 1308–1316. Doi: 10.1093/glycob/cww087.
8. He Y, Liu S, Kling D, Leone S, Lawlor N, Huang Y, Feinberg S, Hill D, Newburg D. The human milk oligosaccharide 2-fucosyllactose modulate CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut*. 2016; 55: 33–46. Doi: 10.1136/gutjnl-2014-307544.
9. Hester S, Chen X, Li M, Mpnaco M, Comstock S, Kuhlenschmidt M, Donovan S. Human milk oligosaccharides inhibit rotavirus infectivity in vitro and in acutely infected piglets. *Br. J. of Nutrition*. 2015; 110: 1233–1242. Doi: 10.1017/800071145130000391.
10. Holscher H, Bode L, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence intestinal epithelia; cell maturation in vitro. *JPGN*. 2017; 64 (2): 296–301. Doi: 10.1097/MPG.0000000000001274.
11. Holscher H, Davis S, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence maturation of human intestinal Cac2Bbe and HT-29 cell lines. *J. of Nutrition*. 2014; 144: 586–591. Doi: 10.3945/n.113.189704.
12. Hung T, Suzuki T. Short-chain fatty acids suppress inflammatory reaction in Caco-2 cells and mouse colons. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66: 108–117. DOI: 10.1021/acs.jaf.7b04233.
13. Kulinich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: the role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carboh. Res.* 2016; 432: 62–70. Doi: 10.1016/j.carres.2016.07.009.
14. Kunz C. Historical Aspects of Human Milk Oligosaccharides. *Adv. Nutr.* 2012; 3 (3): 430S–439S. Doi: 10.3945/an.111.001776.
15. Kunz C, Kuntz S, Rudloff S. Bioactivity of human milk oligosaccharides. *Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity*. 2014; 3: 1-20.
16. Lane J, O'Callaghan J, Carrington S, Hickey R. Transcriptional response of HT-29 intestinal epithelial cells to human and bovine milk oligosaccharides. *Br. J. of Nutrition*. 2013; 110: 2127–2137. Doi: 10.1017/S0007114513001591.
17. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj P. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of infant microbiota and immunity. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: article 361. Doi: 3389/fimmu.2018.00361.
18. Makarova E.G., Netrobenko O.K., Ukraintsev S.E. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 152–160.
19. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial. Microbes*. 2010; 1 (4): 367–382. Doi: 10.3920/BM2010.0027.
20. Morrow A, Ruiz-Palacios G, Jiang X, Newburg D. Human milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* 2005; 135: 1304–1307.
21. Musilova S, Modrackova N, Dorskocil I, Svestil R. Influence of human milk oligosaccharides on adherence of bifidobacteria and clostridia to cell lines. *Acta Microbiol. And Immunologica Hungaria*. 2017; 64 (4): 415–422. Doi: 10.1556/030.64.2017.029.
22. Noll A, Courdine J, Yu Y, Lasanajak Y, Smith D, Cummings R. Galectins are human milk glycan receptors. *Glycobiology*. 2016; 28: 655–669. Doi: 10.1093/glycob/cww002.



23. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Jansses E, Coresello G, Sprenger N, Wernimont S, Egli D, Gosoni L, Steenhaut P. Effect of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *JPGN*. 2017; 64 (4): 624–630. Doi: 10.1097/mpg.0000000000001520.
24. Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria – insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiological. Res.* 2016; 192: 159–171. Doi: 10.1016/j.micres.2016.07.001.
25. Sjogren Y, Tomicic S, Lundber A, Bottcher M, Bjorksten B, Sverrmark-Ekstrom E, Jenmalm M. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clinical and Experimental Allergy*. 2009; 39: 1842–1851. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x.
26. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 143–169. Doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
27. Sundblad V, Quintar A, Morosi L, Niveloni S, Cabanne A, Smecuol E, Maurino E, Marino K, Bai J, Maldonado C, Rabinovich G. Galectines in intestinal inflammation: Galectin-1 expression delineates response to treatment in celiac disease patients. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 379.
28. Weichert S, Jennewien S, Hufner E, Weiss C, Borkowski J, Putze J, Schroten H. Bioengineered 2-fucosyllactose and 3-fucisyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell line. *Nutr. Res.* 2013; 33 (10): 831–838. Doi: 10.1016/j.nutr.2013.07.009.
29. Wickramasinghe S, Pacheco A, Lemay D, Mills D. Bifidobacteria grown on human milk oligosaccharides downregulate the expression of inflammation-related genes in Caco-2 cells. *BMC Microbiology*. 2015; 15: 172–184. Doi: 10.1186/s12866-015-0508-3.
30. Xiao L, Leusink-Muis T, Kettelarij N, Ark I, Blijenberg B, A. Hesens N, Stahl B, Saskia A. Overbeek, Garssen J, Folkerts G. Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose Improves Innate and Adaptive Immunity in an Influenza-Specific Murine Vaccination Model. *Front. Immunol.* 2018; 9: 452. Published online 2018 Mar 9. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00452.

Отримано 27.11.2021 р.