

УДК: 616-053.3:[613.287.1/4:613.263]
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.11

ОЛІГОСАХАРИДИ У ГРУДНОМУ МОЛОЦІ І МОЛОЧНИХ СУМІШАХ – ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ

Д. О. Добрянський

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України
(м. Львів, Україна)

Резюме. *Краще довгострокове виживання значно недоношених немовлят залежить від оптимізації методів їх нутритивного забезпечення. На сьогодні загально визнано, що грудне молоко (ГМ) матері є оптимальним продуктом ентерального харчування для цієї надзвичайно вразливої популяції немовлят, оскільки годування ГМ зменшує їх захворюваність і смертність. Переваги годування ГМ пов'язані з біологічно активними компонентами останнього, насамперед, з олігосахаридами (ОС), які за кількісним вмістом у ГМ поступаються лише лактозі і жирам. Наявні експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що позитивний клінічний ефект ОС значною мірою може бути структуроспецифічним, оскільки спектр ОС грудного молока (ОГМ) є достатньо широким і включає більше 200 різних відомих сполук, а їх вміст у ГМ є індивідуальним і залежить від багатьох чинників. Незважаючи на появу можливостей промислового синтезу кількох ОГМ, на сьогодні відсутні результати інтервенційних клінічних досліджень з використанням продуктів харчування для недоношених дітей, збагачених такими ОС. Натомість, наявні дані доводять позитивні клінічні ефекти збагачення сумішей і ГМ синтетичними ОС, які за своїми біологічними властивостями імітують ОГМ. Найбільше таких наукових даних існує щодо спеціального комплексу ОС, який складається з коротколанцюгових галактоолігосахаридів (клГОС) і довголанцюгових фруктоолігосахаридів (длФОС) у співвідношенні 9:1 з можливим додаванням галактуранової кислоти. У статті розглядаються сучасні дані про функціональну біологію ОГМ, клінічну ефективність застосування синтетичних ОС у недоношених немовлят, а також майбутні виклики та можливості, пов'язані з клінічним застосуванням ОС.*

Ключові слова: олігосахариди; кишкова мікробіота; ентеральне харчування; некротизуючий ентероколіт; сепсис; недоношені немовлята.

Краще довгострокове виживання передчасно народжених немовлят пов'язане не лише з удосконаленням акушерської практики і змінами у підходах до первинної стабілізації і моніторингу їх стану, дихальної підтримки, інфекційного контролю, впровадження інших технологій інтенсивної терапії, розв'язкового догляду тощо, але і з оптимізацією методів їх нутритивного забезпечення. На сьогодні загально визнано, що грудне молоко (ГМ) матері є оптимальним продуктом ентерального харчування для цієї надзвичайно вразливої популяції немовлят [1], оскільки годування материнським молоком зменшує їх захворюваність і смертність [2, 3, 4], захищаючи від некротизуючого ентероколіту (НЕК) [5, 6], сепсису [7], ретинопатії недоношених [4], покращує неврологічний прогноз [8], а також забезпечує трофіку, стимулює дозрівання і розвиток травного каналу [9]. Ці ефекти пов'язують з біологічно активними компонентами ГМ і, насамперед, з олігосахаридами (ОС), які за кількісним вмістом у ГМ поступають лише лактозі і жирам [10].

Структура і функції олігосахаридів грудного молока

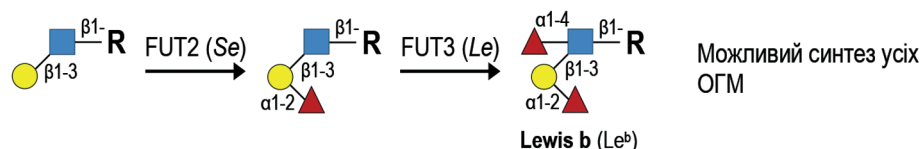
Олігосахариди грудного молока (ОГМ) є неперетравлюваними специфічними комплексними вуглеводами, які синтезуються з п'яти моноцукрів (глюкози, галактози, N-ацетилглюкозаміну, фукози та N-ацетилнейрамінової кислоти, яка є похідною сіалової кислоти), що визначає їх унікальні індивідуальність і різноманіття. На сьогодні ідентифіковано понад 200 різних ОГМ. Усі вони синтезуються у грудній залозі. Їх загальний вміст у молозиві становить 20-25 г/л, а у зрілому молоці

коливається у межах 5-20 г/л або приблизно 1,5-2,3 г/100 ккал, якщо вважати, що енергетична щільність грудного молока дорівнює 64 ккал/100мл [10]. Порівняно з людським молоком загальна концентрація ОС у молоці свійських тварин є у 100-1000 разів меншою зі значно меншою різноманітністю окремих ОС. У ГМ розрізняють три основні групи ОС: 1) фукозилізовані нейтральні (35-50%); 2) сіалілізовані кислі (12-14 %) і 3) нефукозилізовані нейтральні (42-55 %). Частка нейтральних ОС у людини перевищує 75 % від загальної кількості ОГМ [11].

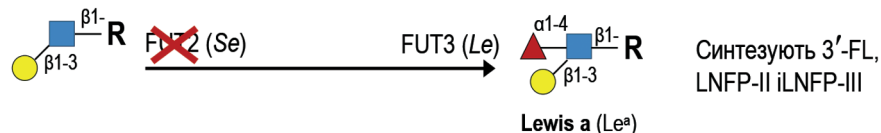
Найбільші відмінності в індивідуальному складі ОГМ спричинені антигенною системою груп крові Lewis (Le^a/Le^b), яка пов'язана з наявністю або відсутністю у матері 2 генів 19 хромосоми: гена Lewis (Le), який кодує синтез фукозилтрансферази-3 (FUT-3), і секреторного гена (Secretor, Se), який відповідає за продукцію фукозилтрансферази-2 (FUT-2). Обидва гени мають домінуючу (функціональну) і рецесивну (нефункціональну) алелі й експресуються у glandулярно-му епітелії молочної залози. FUT-2 потрібна для синтезу 2'-фукозиллактози (2'-FL) й інших α 1-2-фукозилізованих ОГМ. Отже, якщо мати дитина має негативний секреторний статус (Se^-), цей фермент не утворюється і відповідної групи ОС не буде у грудному молоці взагалі або такі ОС будуть виявлятися у мінімальній кількості. Синтез кислих ОГМ не залежить від секреторного статусу матері [11].

З урахуванням експресії генів, які кодують FUT2 і FUT3, грудне молоко можна віднести до однієї з чотирьох груп (рис. 1) [11]:

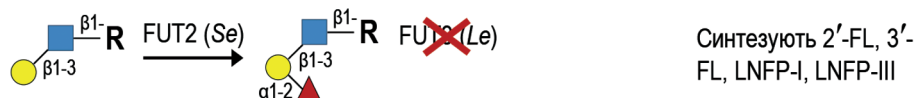
Група 1: Lewis-позитивні (Lewis a-b+), позитивний секреторний статус (Le+/Se+)



Група 2: Lewis-позитивні (Lewis a-b-), негативний секреторний статус (Le+/Se-)



Група 3: Lewis-негативні (Lewis a-b-), позитивний секреторний статус (Le-/Se+)



Група 4: Lewis-негативні (Lewis a-b-), негативний секреторний статус



Рис.1. Залежне від Lewis-статусу фукозилювання ОГМ. Якщо експресуються гени обидвох ферментів (FUT2 і FUT3), молоко містить ОС з Le^b антигенами. Якщо експресується лише ген FUT3, молоко містить НМО з Le^a антигенами. Якщо експресії гена FUT3 немає, то ОГМ не містять ані Le^a, ані Le^b антигенів [11].

Примітка. 2'-FL: 2'-фукозиллактоза; 3'-FL: 3'-фукозиллактоза; LNFP: лакто-N-фукопентаоза.

Близько 80% європейських й американських жінок мають позитивний секреторний статус, а приблизно 70% популяції – це Lewis-позитивні жінки з позитивним секреторним статусом (Se+/Le+), тоді як 5-10% – Lewis-негативні жінки з позитивним секреторним статусом (Se+/Le-) [12]. Водночас, класифікація грудного молока залежно від експресії генів (Le/Se) та вмісту ОС, є спрощеним поглядом на надзвичайно складний процес синтезу ОГМ. Так, навіть у Lewis-негативних жінок з негативним секреторним статусом (Le-/Se-) і відсутністю обидвох ферментів можлива продукція фукозилюваних ОС (наприклад, 3'-FL, LNFP-III або LNFP-V), що свідчить про можливе залучення у процес синтезу ОГМ фукозилтрансфераз, незалежних від Le і Se генів (FUT4, 5, 6, 7 або 9) [11].

На сьогодні відомо, що ОГМ виконують чимало важливих функцій, насамперед, вибірково стимулюючи ріст і розвиток біфідо- і лактобактерій у кишечнику новонародженої дитини. Ця стимуляція є критичною для постнатального онтогенезу імунної системи і загалом має істотне значення для здоров'я організму-хазяїна [13,14]. Важливість фізіологічного формування кишкової мікробіоти дитини до і після народження доведена численними дослідженнями, й ОС материнського молока відіграють у цьому провідну роль [11,13,15,16,17]. У здорових доношених немовлят, яких годують материнським молоком, біфідобактерії й бактероїди стають домінуючими кишковими мікроорганізмами завдяки своїй здатності перетравлювати й утилізувати ОГМ за допомогою спе-

цифічних глікозидаз, що відрізняє ці бактерії від умовно-патогенних і патогенних [18]. Крім того, за структурою ОГМ подібні до багатьох гліканів клітинних мембран, а отже, можуть зв'язуватись з бактеріями, що знаходяться у кишковому вмісті, блокуючи адгезію останніх до поверхні ентероцитів [19,20]. ОГМ не лише стимулюють селективний ріст корисних бактерій і регулюють функцію кишкового епітелію, вони також у невеликій кількості у незмінному вигляді всмоктуються у кров і виділяються із сечею, безпосередньо діють на рецептори тромбоцитів, імунних й інших клітин (блокують, стимулюють, впливають на міжклітинну взаємодію), модулюючи імунні й алергічні реакції, зв'язуються з інвазивними мікроорганізмами і відповідно можуть зменшувати ризик сепсису й інших інфекцій [21,22,23]. З ОГМ, які містять похідні сілової кислоти, також пов'язують позитивний вплив на неврологічний розвиток дітей раннього віку [24].

Проте, з практичної точки зору, можливість використати ці дані для імітації функціональних властивостей ОС обмежена тим, що їх вміст і спектр у ГМ є індивідуальним і залежить від впливу численних чинників, як-от наявність певних генів (щонайменше, Lewis і Secretor), а також захворювань у матері; вік матері; тривалість вагітності і лактації (на початку лактації концентрація ОГМ вища); кількість попередньо народжених дітей; пора року; раса і стать дитини, а також, вплив середовища (географічне місце проживання, особливості харчування, спосіб життя, фізична актив-

ність, куріння, вживання ліків) тощо [25].

Водночас відомо, що молоко жінок, які народили передчасно, відрізняється за кількісним і якісним вмістом ОС від молока матерів доношених дітей [26], а наведені вище функціональні ефекти, пов'язані з ОГМ, або встановлені експериментально, або описані переважно у доношених немовлят. Значно менше такої інформації існує щодо дітей, народжених передчасно [9]. Основне природне джерело пребіотичних ОС у материнському молоці може бути недоступним для значно недоношених немовлят, особливо в перші дні їхнього життя [27]. Донорське молоко вважається найкращою альтернативою материнському, однак його отримують переважно від жінок, які народили в термін (а отже, з потенційно іншими кількістю і складом ОС), піддають пастеризації і воно містить значно меншу кількість біологічно активних сполук [28]. Порівняння донорського молока зі спеціальною сумішшю для недоношених немовлят, якими догодовували новонароджених з дуже малою масою тіла на додаток до молока матері протягом перших 10 днів життя, не засвідчило переваг донорського молока щодо захисту від важких інфекцій і зменшення смертності [29].

Олігосахариди в молочних сумішах для немовлят

Як вже зазначалось, порівняно з людським молоком, вміст ОС у молоці тварин є значно меншим, а крім того вони істотно відрізняються за структурою і різноманітністю. Жодні інші природні ресурси, окрім людського молока, не можуть бути джерелом великої кількості ОГМ [11]. Оскільки спектр ОГМ є доволі широким та індивідуальним, а їх промисловий синтез є проблематичним, починаючи із 2000 р. світова індустрія дитячого харчування використовувала синтетичні замінники ОГМ. Синтетичні пребіотичні ОС, як-от коротколанцюгові галактоолігосахариди (клГОС), довголанцюгові фруктоолігосахариди (длФОС), інулін, лактулоза тощо здатні імітувати функціональні властивості ОГМ [11,30].

Різні синтетичні пребіотичні ОС, як правило, мають різні переваги. Уважається, що комбінація коротколанцюгових і довголанцюгових ОС найкраще імітує природні ОС людського молока [30]. Показано, що регулярне споживання синтетичних пребіотичних ОС покращує склад мікробіоти кишечника і мінімізує ріст патогенних бактерій у недоношених новонароджених [31]. Науковий саміт, присвячений проблемі пребіотиків, закликав до виконання добре спланованих якісних клінічних випробувань для подальшого вдосконалення знань у цій галузі [32]. Дослідження останніх років продемонстрували тенденцію до меншої кількості епізодів пізнього сепсису і покращення толерантності до ентерального харчування у недоношених дітей, яких годували сумішами, збагаченими синтетичними ОС [33,34].

ГОС є олігомерами галактози зі ступенем полімеризації (СП) від 3 до 10 (переважно 3, 4 і 5), які синтезують з лактози за допомогою ферментативного трансгалактозилування з використанням β -галактозидаз дріжджів або бактерій і лактози в якості субстрату [35]. Залежно від джерела ферменту ГОС містять зв'язки β 1-2 або β 1-3, а також β 1-4 і β 1-6, що забезпечує можливість отримання

різноманітних структурних ізомерів [36]. ФОС – це переважно β 2-1-пов'язані олігомери фруктози інулінового типу, які зазвичай отримують з рослин сімейства Compositae, зокрема, цикорію [37]. СП інуліну цикорію коливається у межах від 2 до понад 60, а полімери часто містять глюкозу на відновному кінці. ФОС виробляють з інуліну за допомогою ендоінулінази, яка розщеплює полімери на менші олігомери із або без глюкози на відновному кінці [38]. ФОС також можна синтезувати шляхом трансфруктозилування з використанням β -фруктозидаз дріжджів або бактерій і сахарози в якості субстрату [39]. Ці синтетичні ФОС переважно містять глюкозу на відновному кінці, а їх СП часто менше 5. Олігомерів галактози і фруктози природно немає в людському молоці, а ГОС і ФОС не є фукозилізованими або сіалільованими. Незважаючи на їх структурні відмінності порівняно з ОГМ, споживання оригінального комплексу ОС, що складається з клГОС і длФОС у співвідношенні 9:1, розробленого дослідницьким центром компанії Nutricia у 1994 р., вірогідно впливає на склад кишкової мікробіоти доношених і передчасно народжених немовлят і забезпечує інші документовані клінічні переваги [40]. Призначення молочних сумішей, збагачених зазначеним комплексом ОС, доношеним новонародженим, починаючи з перших 2 тижнів життя, супроводжувалося зменшенням захворюваності на atopічний дерматит протягом першого півріччя життя [41], загальної частоти алергічних й інфекційних захворювань у перші два роки життя [42], а також алергічних захворювань протягом п'яти років життя [43]. Оскільки ГОС і ФОС не є сіалільованими ОС, а карбоксил-радикал сілової кислоти створює негативний заряд, необхідний для реалізації деяких ефектів ОГМ, щоб наблизити нейтральний комплекс ОС (клГОС/длФОС) до ОГМ було додатково використано гідролізат пектину з олігомерами галактуронової кислоти. Споживання нового комплексу ОС, що містив галактуронову кислоту, забезпечувало зменшення кількості епізодів серйозних ендогенних інфекцій у значно недоношених немовлят в перший місяць життя [44], проте, не супроводжувалося додатковим зменшенням в'язкості і рН випорожнень, збільшенням їх частоти або покращенням толерантності до ентерального харчування порівняно з ефектами оригінального нейтрального комплексу ОС [45].

Лише останніми роками були розроблені технології промислового синтезу двох ОГМ – 2'-фукозиллактози (2'-FL) і лакто-N-неотетраози (LNnT) [46], однак їх клінічне значення для передчасно народжених немовлят невідоме. Натомість, нещодавно встановлено потенційну захисну роль дисіаліллакто-N-тетраози (DSLNT) і лакто-N-фукопентаози (LNFP-I) щодо розвитку НЕК у значно недоношених новонароджених, проте синтезувати ці ОГМ у промислових масштабах на сьогодні неможливо [47].

Докази клінічної ефективності сумішей, збагачених синтетичними ОС, у передчасно народжених дітей

Загалом потенційні позитивні ефекти збагачення ОС сумішей для недоношених дітей або грудного молока вивчалися у 10 рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, в яких

додаткові ОС передчасно народжені немовлята отримували протягом щонайменше 2 тижнів (табл. 1) [30,48,49,50]. У семи з них дослідники використовували комплекс нейтральних ОС, що містив клГОС/длФОС у співвідношенні 9:1 (в одному з досліджень – у поєднанні з 20 % кислих ОС). Водночас, у чотирьох з цих семи досліджень цим комплексом ОС збагачували спеціальні суміші для передчасно народжених немовлят [34,51,52,53], в одному – збагачували і суміш, і ГМ [44], й удвох – лише ГМ [48,49]. За винятком двох досліджень (методологія одного з них була недостатньо повно висвітлена у наявних публікаціях [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.], а в іншому використовувалась псевдорандомізація і воно не було достатньо потужним, щоб оцінити вплив додаткового збагачення ОС на частоту НЕК [48]), усі інші мали низький ризик систематичних похибок, тобто були достатньо якісними [30]. Тип, концентрація ОС, вік дітей на момент їх призначення і тривалість призначення, а також основні результати, що порівнювались, представлено у табл. 1.

Частота НЕК

Дизайн жодного з досліджень, за винятком одного [48], не передбачав визначення впливу синтетичних ОС на частоту НЕК. Дані щодо відповідної захворюваності були представлені Mihatsch та співавт. [52], Indrio та співавт. [53], Riskin та співавт. [33], Modi та співавт. [34], Westerbeek та співавт. [44] й Armanian та співавт. [48]. Лише в одному з досліджень [48] частота переважно підозрюваного НЕК була вірогідно нижчою у групі немовлят, яких годували материнським молоком, збагаченим комплексом ОС, що містив клГОС/длФОС у співвідношенні 9:1, порівняно з дітьми, яких годували незбагаченим молоком (1 випадок – 4,0 % проти 11 випадків – 22,0 %; відносний ризик (ВР)– 0,49 [95 % ДІ: 0,29-0,84]; $p = 0,002$). У 2 дослідженнях [52,53] випадків НЕК не було в жодній із груп. В інших дослідженнях ВР виникнення НЕК у групі ОС, порівняно з контрольною, становив 0,43 (95 % ДІ: 0,04-4,25) у дослідженні Riskin та співавт. [33]; 1,74 (95% ДІ 0,68-4,71) – у дослідженні Westerbeek та співавт. [44] і 0,55 (95 % ДІ 0,05-5,99) – у до-

слідженні Modi та співавт. [34]. Сумарний ВР (95 % ДІ) для досліджень, в яких використовували збагачені ОС суміші, становив 1,24 (0,56-2,72), що вказує на відсутність вірогідних відмінностей між групами залежно від додаткового споживання синтетичних ОС [30].

Частота пізнього сепсису

Відповідні дані були представлені лише у 4 останніх дослідженнях [33,34,44,48], в яких діагноз сепсису виставляли на підставі позитивного результату культури крові незалежно від клінічних даних. Лише дослідження Westerbeek та співавт. [44] планувалося, щоб оцінити потенційний ефект збагачення ОС суміші або грудного молока щодо профілактики важких інфекцій у недоношених новонароджених. ВР виникнення пізнього сепсису у групі ОС порівняно з контрольною становив 0,43 (95 % ДІ 0,09-1,99) у дослідженні Riskin та співавт. [33]; 0,60 (95 % ДІ: 0,27-2,72) – у дослідженні Armanian та співавт. [48]; 0,78 (95 % ДІ 0,53-1,16) – у дослідженні Westerbeek та співавт. [44] й 1,05 (95 % ДІ 0,45-2,44) – у дослідженні Modi та співавт. [34].

Westerbeek та співавт. також виявили, що у групі новонароджених, які отримували ОС, 9 з 55 (16 %) дітей мали більше одного епізоду важкої ендогенної інфекції (не спричиненої коагулазо-негативним стафілококом) порівняно із 17 з 58 (29 %) у групі плацебо (ВР: 0,4; 95 % ДІ: 0,17-1,16; $p=0,1$) [44]. Додаткове споживання спеціального комплексу ОС (нейтральні клГОС/длФОС плюс кислі ОС) у цьому дослідженні вірогідно зменшувало системні рівні більшості цитокінів (IL-1b, IFN- γ , TNF- α IL-4, IL-6, IL-8 й IL-17) на 7 день життя, вказуючи на проти-запальну дію цього комплексу ОС [30].

Сумарний ВР (95 % ДІ) для досліджень, в яких використовували збагачені ОС суміші, становив 0,81 (0,57-1,15), що свідчить про відсутність вірогідних відмінностей між групами залежно від додаткового споживання синтетичних ОС, однак вказує на потенційну захисну дію комплексу клГОС/длФОС щодо інфекцій у значно недоношених новонароджених, що, однак, потребує додаткових досліджень [30].

Таблиця 1

Характеристика досліджень, в яких вивчалась клінічна ефективність ОС у передчасно народжених дітей

	Пацієнти, втручання	Параметри, що порівнювались	Основні результати
Boehm,2002 [51]	Недоношені діти < 32 тиж. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 1 г/100 мл (n=15). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=15). Тривалість призначення: 28 днів. Момент призначення: на повному ентеральному харчуванні.	Мікробіота у випорожненнях на 7,14,28 днів, частота, консистенція і рН випорожнень. Вміст кальцію і фосфатів у плазмі і сечі, активність лужної фосфатази (ЛФ) плазми, симптоми непереносимості, антропометрія.	У групі ОС виявлялось більше колоній біфідобактерій на 28-й день, не було відмінностей за кількістю колоній лактобактерій або будь-яких окремих патогенних бактерій, менша сумарна кількість всіх (умовно) патогенних бактерій, м'якші і частіші випорожнення і більше співвідношення Ca/P у сечі. Не було відмінностей між групами за динамікою збільшення маси і довжини тіла, частотою симптомів непереносимості, вмістом кальцію та фосфору, а також активністю ЛФ у плазмі.

Продовження таблиця 1

Mihatsch, 2006 [52]	Недоношені діти < 35 тиж. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,8 г/100 мл (n=10). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=10). Тривалість призначення: 30 днів. Момент призначення: на повному ентеральному харчуванні.	Електрична активність шлунка, тривалість звільнення шлунка на 15 і 30 дні, збільшення маси тіла протягом періоду дослідження.	Електрична активність шлунка не відрізнялася між групами. Тривалість звільнення шлунка була меншою у групі ОС на 15-й день. Відмінностей за тривалістю звільнення шлунка на 30-й день не було. Не було також відмінностей за динамікою маси тіла у групах.
Kapiki, 2007[55]	Недоношені діти <36 тиж. Втручання: длФОС; 0,4 г/100 мл (n=36). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=20). Тривалість призначення: 14 днів.	Кількість колоній біфідобактерій та патогенних бактерій після 7-денного прийому ОС, характеристики калу, частота; антропометрія на 7 і 14 день.	У групі ОС була більшою кількість колоній біфідобактерій, м'якші і частіші випорожнення, а також менша кількість патогенних бактерій. Середні збільшення маси тіла й окружності плеча були більшими у групі плацебо.
Riskin, 2010[33]	Недоношені діти 23-34 тиж. Втручання: 1% лактулоза (n=15). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=13). Тривалість призначення: до виписки або скоригованого віку 40 тиж, що буде скоріше. Момент призначення: до 3 дня життя.	Бактеріальна колонізація калу, частота пізнього сепсису, НЕК, тривалість перебування у стаціонарі, маса при виписці, тривалість періоду до досягнення повного добового об'єму ентерального харчування, жовтяниця новонароджених, анемія недоношених, побічні ефекти втручання.	Між групами не було відмінностей за кількістю лактобактерій у калі, тривалістю періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування, антропометричними показниками або частотою НЕК. Препарати пребіотики добре переносилися. У групі ОС була тенденція до зниження частоти сепсису і зменшення об'єму шлункового залишку. У дітей із групи ОС були вищими максимальні рівні білірубіну, проте вони вимагали менше фототерапії і рідше мали анемію; між групами не було відмінностей за потребою в гемотрансфузіях.
Modi, 2010 [34]	Недоношені діти з нормальним внутрішньоутробним розвитком <32/6 тиж. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,8 г/100 мл (n=71). Контроль: стандартна суміш (n=79). Лише 15 % немовлят в кожній із груп годували виключно певною сумішшю (решта крім суміші отримували грудне молоко). Тривалість призначення: до виписки або скоригованого віку 40 тиж, що буде скоріше. Момент призначення: до 2 дня життя.	Тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування (150 мл/кг/добу), тривалість періоду повного добового об'єму харчування в перші 28 днів, збільшення довжини, маси тіла й окружності голови, фекальна мікробіота, характеристики калу, баланс рідини, частота НЕК, бактеріологічно підтвердженого сепсису, побічні шлунково-кишкові ефекти ОС.	Не було істотних відмінностей між групами за тривалістю періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування, за кількістю днів в перший місяць життя з добовим ентеральним споживанням принаймні 150 мл/кг, якісним і кількісним складом кишкової мікробіоти, ростом лакто- і біфідобактерій, толерантністю до сумішей, антропометричними показниками, частотою НЕК і сепсису.
Westerbeek, 2010 [44]	Недоношені діти < 32 повних тиж або < 1500 г. Втручання: нейтральні (клГОС/длФОС) та кислі ОС (80% і 20%); 1,5 г/кг/добу (n=55). Контроль: мальтодекстрин плацебо (n=58). ОС або мальтодекстрин додавали до суміші або грудного молока на вибір батьків. Виключно грудним молоком годували 69 % дітей у групі ОС та 57 % дітей в контрольній групі. Тривалість призначення: 30 днів. Момент призначення: до 3 дня життя.	Інфекційна захворюваність (неонатальний сепсис, мєнінгіт, пневмонія, пієлонефрит), НЕК, захворюваність, пов'язана з передчасним народженням, тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування (120 мл/кг/добу), рН, частота, в'язкість калу, антропометричні параметри, вміст IL-8 і кальпротектину у калі.	Призначення ОС істотно не знижувало ризику важкої інфекційної захворюваності, не впливало на кишкову проникність протягом першого тижня життя, а також вміст IL-8 і кальпротектину у калі, але зменшувало в'язкість і рН випорожнень з тенденцією до збільшення частоти випорожнень.
Underwood, 2014 [50]	Недоношені діти < 1500 г і < 33 тиж., яких годували виключно сумішами (1 дослідження) або виключно грудним молоком (2 дослідження). Втручання (1 дослідження): клГОС: 0,25-2,0 г/100 мл (n=6), ОГМ: 0,17-0,34 г/100 мл (n=6). Втручання (2 дослідження): збагачувач на основі грудного молока, що містить ОГМ (n=8), збагачувач на основі коров'ячого молока (n=7). Тривалість призначення: 5 тиж. Момент призначення: добовий об'єм ентерального харчування щонайменше 100 мл/кг.	Склад кишкової мікробіоти, побічні реакції на продукти збагачення.	Відносно мала кількість біфідобактерій і відсутні лактобактерії у калі всіх дітей. Збільшення кількості клостридій у немовлят, яких годували сумішами зі збільшенням дози ОС. У дітей, які отримували ОГМ, в обох дослідженнях виявлялась тенденція до збільшення кількості γ-Proteobacteria зі збільшенням дози ОС або з часом. Між групами не було відмінностей за складом кишкової мікробіоти.

Продовження таблиця 1

Armanian, 2014[48]	Недоношені діти ≤ 1500 г ≤ 34 тиж., яких годували виключно грудним молоком. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,5-1,5 г/кг/добу (n=25). Контроль: n=50. Тривалість призначення: до досягнення об'єму ентерального харчування 150 мл/кг/добу плюс кілька днів. Момент призначення: добовий об'єм ентерального харчування 30 мл/кг.	Частота НЕК, сепсису, смертність, толерантність до ентерального харчування, тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування (150 мл/кг/добу), тривалість госпіталізації.	Достовірно менші частота НЕК, тривалість періоду до досягнення повного об'єму ентерального харчування і тривалість госпіталізації у групі ОС; відсутні відмінності між групами за частотою сепсису, зниженої толерантності до ентерального харчування і смертністю.
Armanian, 2016 [49]	Недоношені діти ≤ 1500 г, яких годували виключно грудним молоком. Втручання: клГОС/длФОС (9:1); 0,5-1,5 г/кг/добу (n=25). Контроль: n=25. Тривалість призначення: до досягнення об'єму ентерального харчування 150 мл/кг/добу плюс кілька днів. Момент призначення: добовий об'єм ентерального харчування 30 мл/кг.	Кишкова бактеріальна колонізація, частота БЛД (залежність від кисню у 28 днів життя), смертність, тривалість госпіталізації.	Достовірне зменшення кількості коліформних бактерій і збільшення кількості лактобактерій у калі, зменшення тривалості госпіталізації у групі ОС. Відсутні відмінності за частотою БЛД.

Тривалість періоду до досягнення повного добового об'єму ентерального харчування

Відповідні дані також були представлені лише у 4 останніх дослідженнях [33,34,44,48]. Westerbeek та співавт. [44] визначали повний добовий об'єм ентерального харчування як 120 мл/кг/добу, тоді як інші автори – як 150 мл/кг/добу. У Riskin та співавт. тривалість періоду до досягнення повного добового об'єму (середнє $\pm$ SD) у групі ОС становила $41,0 \pm 32,0$ дні проти $54,2 \pm 31,9$ днів у контрольній групі ($p > 0,05$) [33]. За даними Westerbeek та співавт. середні значення цього показника (медіана [мінімальне-максимальне значення]) становили відповідно 10 [4-48] днів проти 11 [7-50] днів ($p=0,47$) [44]; у дослідженні Modi та співавт. – відповідно 6 [5-8] днів проти 7 [6-9] днів ($p=0,1$) [34]; а у дослідженні Armanian та співавт. – відповідно 11 (7-21) днів проти 14 (8-36) днів ($p=0,02$) [48].

Збільшення маси тіла

Усі автори контролювали відповідні показники протягом дослідження і жодне з них не виявило відмінностей між дітьми, які додатково отримували ОС, і пацієнтами на контрольному харчуванні.

Вплив додаткового споживання ОС на кишкову мікробіоту

Біфідо- і лактобактерії. Boehm та співавт. [51], а також Karikî та співавт. [] виявили значно інтенсивніший ріст біфідобактерій після 28 днів призначення молочних сумішей, збагачених ОС. Мета-аналіз даних цих двох досліджень визначив статистично значущу відмінність за кількістю біфідобактерій у випорожненнях дітей, які додатково отримували пребіотичні ОС, з відмінністю між середніми зваженими показниками – $0,53$ (95% ДІ: $0,33-0,73$) * 10^6 колоній/г ($p < 0,00001$) [30].

У дослідженні Riskin та співавт. середня кількість виявлених лактобактерій у випорожненнях дітей, які отримували ОС (1% лактулозу), достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у контрольній групі (відповідно $3,3 \pm 8,2$ * 10^6 колоній/г проти $0,1 \pm 0,1$ * 10^6 колоній/г; $p > 0,05$) з

одночасною відсутністю росту біфідобактерій [33].

Modi та співавт. також зазначили відсутність вірогідних відмінностей між кишковим вмістом лакто- і біфідобактерій у немовлят, які отримували ОС, і в контрольній групі, однак, у цьому дослідженні пацієнти в обидвох групах також отримували ГМ [34].

У дослідженні Armanian та співавт. у недоношених новонароджених, які отримували збагачене комплексом клГОС/длФОС ГМ, спостерігалось вірогідне збільшення кількості лактобактерій у випорожненнях зі збільшенням добового об'єму ентерального харчування і відповідно дози пребіотики від 0,5 г/кг в момент першого бактеріологічного обстеження до 1,0 г/кг і 1,5 г/кг під час другого і третього обстеження ($4,92 \pm 3,00$ logKYO/г; $7,75 \pm 2,22$ logKYO/г; $8,99 \pm 1,64$ logKYO/г; $p=0,001$). У немовлят з контрольної групи не було вірогідного зростання кількості кишкових лактобактерій в динаміці, незважаючи на достовірні відмінності на користь контрольної групи перед початком дослідження [49].

У дослідженні Underwood та співавт. призначення двох сумішей, збагачених відповідно натуральним концентратом ОГМ або синтетичними ГОС зі збільшенням дози останніх протягом 5 тижнів, не забезпечувало зростання кількості кишкових біфідобактерій порівняно з дієтою на основі збагаченого ГМ (з використанням збагачувачів на основі людського і коров'ячого молока). Лактобактерії у дітей, залучених у це дослідження, взагалі не виявлялись. Автори цього дослідження пояснюють отримані результати недостатніми дозами ОС (у більшості дітей не вдалося досягнути максимальних доз) й ефектом антибіотиків [50].

Кишкова колонізація умовно-патогенними бактеріями. Підтверджуючи результати перших досліджень Boehm та співавт. [56] та Karikî та співавт. [55], які виявили достовірне зменшення кількості умовно-патогенних бактерій у випорожненнях дітей, яких годували сумішами, збагаче-

ними ОС, Modi та співавт. [34], Riskin та співавт. [33] й Armanian та співавт. [49], виявили супресивний вплив ОС на ріст кишкової палички та колиформних бактерій, ентеробактерій та ентерококів. Водночас, виявлені відмінності між групами ОС і контрольними групами у цих дослідженнях не були вірогідними.

Вплив ОС у сумішах для недоношених немовлят на частоту, консистенцію і рН випорожнень

Важливим клінічним аспектом виходжування передчасно народжених дітей є якомога скоріший перехід на ентеральне харчування, можливість чого значною мірою залежить від толерантності до останнього. Порівняно з годуванням ГМ толерантність до годування сумішшю є нижчою, що насамперед пов'язано з незрілістю травного каналу і порушеннями шлунково-кишкового транзиту штучного продукту харчування. В одному з досліджень у недоношених новонароджених особливу увагу приділяли фізичним особливостям випорожнень залежно від наявності у суміші нейтрального комплексу ОС. У цьому дослідженні Mihatsch та спіавт. [52] спостерігали статистично значущі ефекти споживання молочної суміші, збагаченої комплексом ОС (клГОС/длФОС у співвідношенні 9:1), щодо зменшення в'язкості випорожнень і тривалості транзиту суміші у травному каналі. Водночас, автори не виявили вірогідних відмінностей за частотою випорожнень після 14 днів призначення відповідних продуктів недоношеним дітям. Порівняно з немовлятами, яких годували контрольною сумішшю без ОС, у дітей, які отримували клГОС/длФОС, частіше спостерігали «м'якші» випорожнення. Медіана в'язкості випорожнень (виміряна як сила екструзії) була значно нижчою у групі клГОС/длФОС порівняно з контрольною групою (відповідно 31,8 моль/л проти 157,5 моль/л; $p = 0,006$). Окрім того, у недоношених дітей, які отримували суміш з ОС, спостерігалась коротша тривалість (12 год) пасажу суміші травним каналом порівняно з дітьми, які отримували контрольну суміш (25,6 год). Відмінності у зміні тривалості пасажу суміші травним каналом між групами до 14-го дня дослідження були статистично значущими (на 6 год. зменшилась тривалість транзиту у групі ОС, і на 9,1 год. подовжилась тривалість транзиту в контрольній групі). За частотою випорожнень вірогідних відмінностей не було, але спостерігалась тенденція до частіших випорожнень у групі ОС порівняно з контрольною групою (3,6 і 2,6 відповідно; $p = 0,059$).

У дослідженні Indriota співавт. [53] також було встановлено меншу тривалість пасажу суміші, збагаченої комплексом клГОС/длФОС (9:1), у травному каналі передчасно народжених дітей порівняно з контрольною групою; а Westerbeek та співавт. [44] виявили меншу в'язкість випорожнень в новонароджених, які отримували ОС (відповідно 16,8 [3,9-67,8] N проти 26,3 [1,3-148,0] N у групі плацебо; $p = 0,03$).

Boehm та співавт. [51] продемонстрували достовірно м'якшу консистенцію калу і більшу частоту випорожнень у недоношених дітей, яких годували молочною сумішшю, збагаченою комплексом клГОС/длФОС порівняно з немовлятами, які отримували звичайну суміш. Після 28 днів до-

слідження середня кількість випорожнень становила 2,2 і 1,3 відповідно у групі ОС і контрольній групі ($p = 0,0079$), а консистенція калу за бальною шкалою (від водянистого до твердого – від 1 до 5 балів) – відповідно 2,7 і 3,5 балів ($p = 0,01$). Kariкі та співавт. [55] також виявили більшу частоту випорожнень і м'якшу консистенцію калу у немовлят, які отримували суміш, що містила длФОС, порівняно з контрольною сумішшю.

Modi та співавт. [34] і Westerbeek та співавт. [44] не встановили статистично значущих відмінностей щодо частоти і консистенції випорожнень між групами, в яких дітей годували сумішами, збагаченими комплексом клГОС/длФОС, і контрольними групами недоношених немовлят. Riskin та співавт. [33] продемонстрували збільшення частоти випорожнень за відсутності змін у консистенції калу в новонароджених, які додатково отримували 1 % лактулозу.

Boehm та співавт. [51] і Kariкі та співавт. [55] продемонстрували, що рН випорожнень у недоношених новонароджених, які отримували ОС, був нижчим порівняно з немовлятами із контрольних груп. Mihatsch та спіавт. [52] отримали такі самі результати (відповідно 5,1 [4,0-5,8] у групі ОС проти 6,2 [5,4-7,7] у контрольній групі; $p < 0,001$). Modi та співавт. [34] також виявили значно нижчий рН калу у групі ОС. Так само, у дослідженні Westerbeek та співавт. [44] рН калу на 30 день дослідження був нижчий у групі ОС порівняно з групою плацебо (відповідно $5,9 \pm 0,6$ проти $6,2 \pm 0,3$; $p = 0,009$).

Інші клінічно важливі результати

У дослідженні Westerbeek та співавт. [44] було встановлено, що в немовлят, які отримували ОС, виявлялась вірогідно нижча частота бронхолегеневої дисплазії у скоригованому віці 36 тиж.

Толерантність і безпека

Автори досліджень, в яких вивчались відповідні показники, дійшли висновку, що додаткове призначення ОС було безпечним і добре толерувалося передчасно народженими дітьми [33,34,44,48,51,55]. Не було жодного випадку, коли використання ОС потрібно було припинити з огляду на появу стійких зригувань, блювання, діареї, неспокою або крику [30].

Обговорення

Наведені результати клінічних досліджень свідчать, що збагачення синтетичними ОС не лише спеціальних молочних сумішей для передчасно народжених дітей, а і ГМ добре переносяться недоношеними новонародженими, зменшує рН і в'язкість випорожнень, а також скорочує тривалість транзиту суміші (молока) у травному каналі, покращуючи толерантність до ентерального харчування. Додаткове споживання ОС також забезпечує вірогідно кращий ріст і відповідно збільшення кількості біфідобактерій у кишковому вмісті. Однак, ці ефекти не супроводжувались клінічно важливими результатами, як-от зменшення частоти виникнення НЕК або пізнього сепсису, а також скорочення тривалості періоду до досягнення повного добового об'єму ентерального харчування. Водночас, у дослідженнях останніх років були продемонстровані клінічно важливі ефекти щодо зменшення частоти важких інфекцій [44], НЕК [48] і БЛД [44]. Крім того, можливість надій-

них і кінцевих висновків щодо клінічно важливих результатів до певної міри обмежується тим, що виконані дослідження переважно включали невелику кількість дітей, використовували різні ОС, різні протоколи їх призначення і планувались для відповідей на інші запитання (табл. 1). Не всі ОС є однаковими, а тому різні ОС та їх комбінації, а також різні дози ОС по-різному діють на кишкову мікробіоту. Крім того, мають значення вік дитини на момент призначення ОС і вихідна кількість кишкових бактерій-коменсалів у цей момент, паралельне лікування антибіотиками тощо[30].

Недоношені діти часто піддаються дії антибіотиків широкого спектру [27,44]. Відомо, що призначення антибіотиків впливає на мікробіоту кишечника у недоношених дітей ще що найменше протягом одного місяця після припинення антибіотикотерапії. Тому вважається, що корисні ефекти додаткового призначення ОС не будуть оптимальними на тлі призначення антибіотиків [30]. Саме з такою ситуацією мали справу автори досліджень, які були виконані останніми роками. Зокрема, Westerbeek та співавт. встановили, що застосування антибіотиків широкого спектру дії у недоношених дітей пригнічувало ріст усієї мікробіоти кишечника, що очевидно негативно впливало на формування фізіологічної кишкової мікробіоти і порушувало взаємодію між бактеріями і кишковим епітелієм, яка є необхідною для нормального розвитку кишечника [44]. Ці особливості слід враховувати, плануючи майбутні дослідження. Важливо також брати до уваги той момент, що молочні суміші все рідше використовуються у харчуванні передчасно народжених дітей, особливо, у випадках значної недоношеності і в перші дні життя. Враховуючи доведені клінічні переваги годування материнським і донорським молоком у цій популяції новонароджених, виконання досліджень з використанням молочних сумішей, як це було ще 10 років тому, в сучасних умовах є проблематичним з етичної точки зору. З огляду на це особливо цінними є дані тих досліджень, в яких синтетичні ОС використовували для додаткового збагачення грудного молока або ж комбінували суміші з базовим призначенням грудного молока [34,44,48]. Саме у цих дослідженнях, з одного боку, були

отримані клінічно важливі результати, а з іншого – порівнювати групи було складно через наявність у ГМ природних ОС.

Майбутні дослідження у цій галузі, ймовірно, продовжуватимуть вивчати позитивний вплив ОГМ на здоров'я немовлят, а також розробляти технологічні можливості використання цих сполук для збагачення харчового раціону пацієнтів високого ризику, якими насамперед є значно недоношені діти. Завдяки успіхам у хімічному та ферментативному синтезі вуглеводів, три- і тетрасахариди ОГМ останнім часом стали доступними у кілограмах, що створило нові можливості доклінічних і перших клінічних досліджень їх безпеки та ефективності [11]. Водночас, ОГМ залишаються надзвичайно дорогими сполуками, а тому ефективна імітація їх функціональних ефектів за допомогою синтетичних ОС залишатиметься актуальною.

Висновки

Олігосахариди (ОС) є одним із ключових біологічних компонентів грудного молока (ГМ), з яким можуть бути пов'язані численні переваги годування ГМ для здоров'я і розвитку немовлят загалом і передчасно народжених дітей зокрема. Водночас, наявні експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що позитивний клінічний ефект ОС значною мірою може бути структуроспецифічним, оскільки спектр ОС грудного молока (ОГМ) є достатньо широким і включає більше 200 різних сполук, а їх вміст у ГМ є індивідуальним і залежить від багатьох чинників. Незважаючи на появу можливостей промислового синтезу кількох ОГМ, на сьогодні відсутні результати інтервенційних клінічних досліджень з використанням продуктів харчування для недоношених дітей, збагачених такими ОС. Натомість, наявні дані доводять позитивні клінічні ефекти збагачення сумішей для передчасно народжених немовлят і навіть ГМ синтетичними ОС, які за своїми функціональними властивостями наближаються до ОГМ. Найбільше таких наукових даних існує щодо спеціального комплексу ОС, який складається з коротколанцюгових галактоолігосахаридів (клГОС) і довголанцюгових фруктоолігосахаридів (длФОС) у співвідношенні 9:1 з можливим додаванням галактуронової кислоти.

Література

1. Cleminson JS, Zalewski SP, Embleton ND. Nutrition in the preterm infant: What's new? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016; 19: 220–225.
2. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003; 157: 66–71.
3. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed. Med.* 2014; 9: 281–285.
4. Menon G, Williams TC. Human milk for preterm infants: why, what, when and how? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F559–62.
5. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, CD002971.
6. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing enterocolitis and human milk feeding: a systematic review. *Clin Perinatol.* 2017; 44: 49–67.
7. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2013, 33, 514–9.
8. Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed human milk: a systematic review. *Clin Perinatol.* 2017; 44: 69–83.
9. Bering SB. Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Nutrients* 2018, 10, 1461; doi:10.3390/nu10101461.
10. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutrition Reviews*, 2017; 75 (11): 920–933.
11. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012; 22 (9): 1147–62.

12. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, Ksiazek J, Lagström H, Sanchez Luna M, et al. Human milk oligosaccharides: 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (lnnt) in infant formula. *Nutrients*. 2018; 24; 10(9). pii: E1161. doi: 10.3390/nu10091161.
13. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4653-8.
14. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401e12.
15. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 512e9.
16. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in Microbiology*. 2013; 21 (4): 167-73.
17. Добрянський Д.О. Мікробіомна революція і неонатологія. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016; (3): 76-86.
18. Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology*. 2013; 23: 1281-92.
19. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*. 2015; 91(11): 619-22.
20. Triantis V, Bode L, van Neerven RJJ. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front. Pediatr*. 2018; 6: 190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
21. Ruhaak LR, Stroble C, Underwood MA, Lebrilla CB. Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. *Anal Bioanal Chem*. 2014; 406: 5775-84.
22. Lin AE, Autran CA, Espanola SD, Bode L, Nizet V. Human milk oligosaccharides protect bladder epithelial cells against uropathogenic *Escherichia coli* invasion and cytotoxicity. *J Infect Dis*. 2014; 209:389-98.
23. Moukarzel S, Bode L. Human milk oligosaccharides and the preterm infant: a journey in sickness and in health. *Clin Perinatol*. 2017; 44: 193-207.
24. Wang B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv Nutr*. 2012; 3:465S-72S.
25. Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, Subbarao P, Moraes TJ, et al. Human milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors, and feeding practices. *J Nutr*. 2018; 148(11): 1733-1742.
26. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011; 128: e1520-31.
27. Underwood MA, Gaerlan S, De Leoz ML, Dimapasoc L, Kalanetra KM, Lemay DG, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatr Res*. 2015; 78(6): 670-7.
28. Li Y, Nguyen DN, de Waard M, Christensen L, Zhou P, Jiang P, et al. Pasteurization procedures for donor human milk affect body growth, intestinal structure and resistance against bacterial infections in preterm pigs. *J. Nutr*. 2017, 147, 1121-30.
29. Corpeleijn WE, De Waard M, Christmann V, Van Goudoever JB, Jansen-Van Der Weide MC, Kooi EMW, et al. Effect of donor milk on severe infections and mortality in very low-birth-weight infants: the early nutrition study randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2016, 170, 654-661.
30. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2013; 32(6): 958-65.
31. Westerbeek EA, van den BA, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006; 25(3): 361e8.
32. Sherman PM, Cabana M, Gibson GR, Koletzko BV, Neu J, Veereman-Wauters G, et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting, New York city, June 27-28, 2008. *J Pediatr* 2009;155(5):S61e70.
33. Riskin A, Hochwald O, Bader D, Srugo I, Naftali G, Kugelman A, et al. The effects of lactulose supplementation to enteral feedings in premature infants: a pilot study. *J Pediatr*. 2010; 156(2): 209e14.
34. Modi N, Uthaya S, Fell J, Kulinskaya E. A randomized, double-blind, controlled trial of the effect of prebiotic oligosaccharides on enteral tolerance in preterm infants. *Pediatr Res* 2010; 68: 440-445.
35. Franssen CT, Van Laere KM, van Wijk AA, Brull LP, Dignum M, Thomas-Oates JE, et al. α -D-Glcp-(1 $\leftrightarrow$ 1)- β -D-Galp-containing oligosaccharides, novel products from lactose by the action of β -galactosidase. *Carbohydr Res*. 1998; 314: 101-114.
36. Coulter L, Timmermans J, Bas R, Van Den Dool R, Haaksman I, Klarenbeek B, et al. In-depth characterization of prebiotic galacto-oligosaccharides by a combination of analytical techniques. *J Agric Food Chem*. 2009; 57: 8488-8495.
37. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr*. 2007; 137: 2493S-2502S.
38. Cho YJ, Sinha J, Park JP, Yun JW. Production of inulooligosaccharides from chicory extract by endoinulinase from *Xanthomonas oryzae* No. 5. *Enzyme Microb Technol*. 2001; 28: 439-445.
39. Lafraya A, Sanz-Aparicio J, Polaina J, Marin-Navarro J. Fructo-oligosaccharide synthesis by mutant versions of *Saccharomyces cerevisiae* invertase. *Appl Environ Microbiol*. 2011; 77: 6148-57.
40. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, Garssen J, Knippels LM. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol*. 2011; 668 (Suppl. 1): S117-S123.
41. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 814-19.
42. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008; 138:1091-5.
43. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26 (Suppl 3): 49-59.
44. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, Fetter WP, Boehm G, Twisk JW, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(3): 679-86.
45. Westerbeek E, Hensgens R, Mihatsch W, Boehm G, Lafeber H, van Elburg R. The effect of neutral and acidic oligosaccharides on stool viscosity, stool frequency and stool pH in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2011. 100:1426-1431.
46. Bych K, Mikš MH, Johanson T, Hederos MJ, Vignæs LK, Becker P. Production of HMOs using microbial hosts — from cell engineering to large scale production. *Current Opinion in Biotechnology*. 2019; 56C: 130-7.

47. Autran CA, Kellman BP, Kim JH, Asztalos E, Blood AB, Spence ECH, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Gut*. 2018; 67(6): 1064–70.
48. Armanian AM, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, Mirlohi M, Feizi A, Salehimehr N, et al. The effect of neutral oligosaccharides on reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2014 Nov; 5(11): 1387–95.
49. Armanian AM, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, Mirlohi M, Feizi A, Salehimehr N, et al. The effect of neutral oligosaccharides on fecal microbiota in premature infants fed exclusively with breast milk: A randomized clinical trial. *J Res Pharm Pract*. 2016; 5: 27–34.
50. Underwood MA, Kalanetra KM, Bokulich NA, Mirmiran M, Barile D, Tancredi DJ, et al. Prebiotic oligosaccharides in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(3): 352–60.
51. Boehm G, LiDestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86(3): F178–81.
52. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 843–848.
53. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 (Suppl. 6): 27–31.
54. van den Berg JP, van Zwieten N, Westerbeek EA, Garssen J, van Elburg RM. Neonatal modulation of serum cytokine profiles by a specific mixture of anti-inflammatory neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants. *Cytokine*. 2013; 64(1): 188–95.
55. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Pertrohilou V. The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83(5): 335–9.
56. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2005; 94 (Suppl. 449): 31–3.

ОЛИГОСАХАРИДЫ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ И МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ – ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

Д.О. Добрянский

Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого МЗ
Украины (г. Львов, Украина)

Резюме. Лучшее долгосрочное выживание глубоко недоношенных младенцев зависит от оптимизации методов их нутритивного обеспечения. Сегодня общепризнано, что грудное молоко (ГМ) матери является оптимальным продуктом энтерального питания для этой чрезвычайно уязвимой популяции младенцев, поскольку кормление ГМ уменьшает их заболеваемость и смертность. Преимущества кормления ГМ связаны с биологически активными компонентами последнего, прежде всего, с олигосахаридами (ОС), которые по количественному содержанию в ГМ уступают лишь лактозе и жирам. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что положительный клинический эффект ОС в значительной мере может быть структуроспецифичным, поскольку спектр ОС грудного молока (ОГМ) достаточно широк и включает более 200 различных известных соединений, а их содержание в ГМ индивидуально и зависит от многих факторов. Несмотря на появление возможностей промышленного синтеза нескольких ОГМ, на сегодня отсутствуют результаты интервенционных клинических исследований с использованием продуктов питания для недоношенных детей, обогащенных такими ОС. В то же время, имеющиеся данные доказывают положительные клинические эффекты обогащения смесей и ГМ синтетическими ОС, которые по своим биологическим свойствам имитируют ОГМ. Больше всего таких научных данных существует относительно специального комплекса ОС,

OLIGOSACCHARIDES IN HUMAN MILK AND IN MILK FORMULAS FOR PRETERM INFANTS – VALUE FOR PRETERM INFANTS

D.O. Dobrynsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical
University
(Lviv, Ukraine)

Summary. Better long-term survival of very preterm infants depends on optimizing the methods of their nutritional support. Today it is widely recognized that mother's breast milk is the optimal enteral food for this extremely vulnerable infant population, because breast milk feeding reduces their morbidity and mortality. The advantages of breast milk feeding are related to the biologically active components of breast milk, especially oligosaccharides (OS), concentration of which is only less than amount of lactose and fat. Available experimental and clinical data suggest that the positive clinical effect of the OS can be mostly structure-specific, since the spectrum of human milk oligosaccharides (HMO) is quite wide and includes more than 200 known different compounds. The content of the OS in breast milk is individual and depends on many factors. Despite the emergence of the potential for industrial synthesis of several HMOs, there are currently no results of interventional clinical studies with the use of food products for preterm infants enriched with such OS. Instead, the available data prove positive clinical effects of enrichment of formulas and breast milk with synthetic OS, which, by their biological properties, mimic HMO. The largest number of such scientific data exists with respect to a special complex of OS, consisting of short-chain galactooligosaccharides (scGOS) and long-chain fructooligosaccharides (lcFOS) in a ratio of 9:1 with the possible addition of galacturonic acid. The article presents current data on functional biology of HMO, clinical effectiveness of

который состоит из короткоцепочечных галактоолигосахаридов (клГОС) и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (длФОС) в соотношении 9:1 с возможным добавлением галактуроновой кислоты. В статье рассматриваются современные данные о функциональной биологии ОГМ, клинической эффективности применения синтетических ОС у недоношенных младенцев, а также будущие вызовы и возможности, связанные с клиническим применением ОС.

Ключевые слова: олигосахариды; кишечная микробиота; энтеральное питание; некротизирующий энтероколит; сепсис; недоношенные младенцы.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

Контактна адреса: вул. Угорська, б. 24, кв. 5, м. Львів, 79034, Україна.

Контактний телефон: +38(067)2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

© Д.О.Добрянський, 2019

the use of synthetic OS in preterm infants, as well as future challenges and opportunities associated with the clinical application of the OS.

Keywords: Oligosaccharides; Intestinal mMicrobiota; Enteral Feeding; Necrotizing Enterocolitis; Sepsis; Preterm Infants.

Контактная информация:

Добрянский Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

Контактный адрес: ул. Угорская, д. 24 кв. 5, г. Львов, 79034, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4114-8701

ResearcherID: S-4134-2016

© D. Dobryansky, 2019

Contact Information:

Dobryansky Dmytro - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

Contact address: Uhorska Str.24/5, Lviv, 79034, Ukraine.

Phone: +38 (067) 2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4114-8701

ResearcherID: S-4134-2016

Надійшло до редакції 04.01.2019

Підписано до друку 27.02.2019