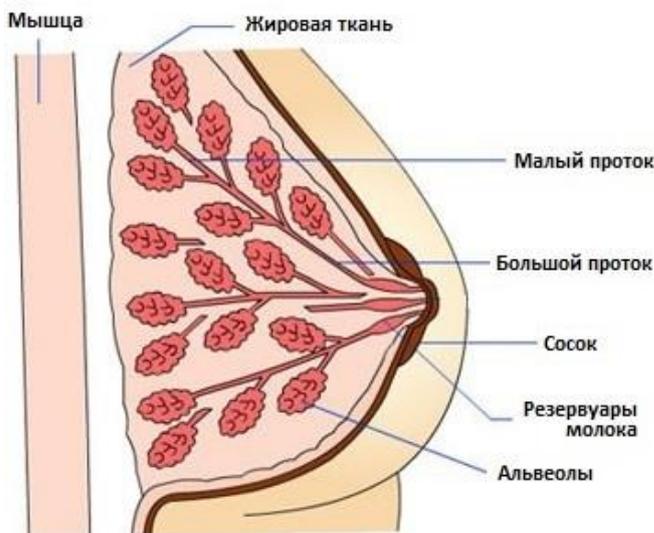


## ИММУНОЛОГИЯ ГРУДНОГО МОЛОКА



Парные женские молочные железы обеспечиваются защитой через ВALT. Грудное молоко вырабатывается лактоцитами молочных желёз под воздействием гормона пролактина. Предварительно в период беременности под влиянием эстрогенов и прогестерона секреторная ткань железы разрастается, протоки начинают ветвиться и на концах образуются альвеолы. Стенки альвеол состоят из секреторных эпителиальных

клеток - лактоцитов и слоя миоэпителиальных клеток. Лактация начинается сразу при рождении ребёнка и продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет. Грудному молоку и грудному вскармливанию (breast feeding) принадлежит важная роль в росте и всех видах развитии ребёнка, поскольку молоко имеет не только питательные свойства, но и содержит много клеток и молекул иммунной системы. Оно также существенным образом влияет на становление здорового кишечного микробиома.

Состав грудного молока зависит от многих факторов, включая диету матери, состояние её здоровья, этническую и расовую принадлежность и т.д. В зависимости от периода лактации выделяют молозиво (colostrum), переходное молоко (transitional breast milk) и зрелое молоко (mature breast milk). Принимая во внимание начало и окончание процесса кормления, различают неодинаковые по составу переднее и заднее грудное молоко.

Таблица

Главные иммунологически актуальные компоненты грудного молока

<i>Молекулы</i>	<i>Клетки</i>	<i>Микробиом (род)</i>
k-казеин	эпителиоциты	Lactobacillus
α-лактальбумин	нейтрофилы	Bifidobacterium
sIgA	макрофаги	Streptococcus
свободный секреторный компонент (SC)	CD4+ Т-клетки	Enterococcus
лактоферрин	CD8+ Т-клетки	Staphylococcus
лизоцим	γδТ-клетки	Kocuria
лактопероксидаза	В-клетки	Lactococcus
sCD14	nT <sub>reg</sub>	Pediococcus
цитокины и хемокины	ILC (NK-клетки и	Propionibacterium

	другие)	
гаптокоррин		Rothia
остеопротегерин		Weissella
гормоны и ростовые факторы		
полиненасыщенные и короткоцепочные жирные кислоты		
нуклеиновые кислоты		
олигосахариды (лактоза и др.)		
витамины		

Грудное молоко содержит свыше 400 различных **белков**, которые могут быть разделены на три группы:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\kappa$ -казеины ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\kappa$ -caseins), муцины (mucins) и сывороточные белки (whey).

Казеины (12%) имеют главную питательную ценность, не имеют бисульфидных мостиков и организованы в мицеллий-подобные глобулы. Фракция **к-казеина** представляет собой субъединицу казеина, гликопротеин, содержащий сиаловую кислоту, который способен ингибировать адгезию *Helicobacter pylori* к слизистой желудка ребёнка.

Муцины образуют белковую оболочку для капель жира.

Сывороточные белки представлены в грудном молоке  $\alpha$ -лактальбумином, сывороточным альбумином, sIgA, лактоферрином, лизоцимом, лактопероксидазой и многими другими белками, относящимся к молекулам иммунной системы и гормонам.  **$\alpha$ -лактальбумин**, наряду с питательной ценностью, обладает активностью против многих условно-патогенных бактерий и грибов. **sIgA** и **лактоферрин** составляют 25% всех белков грудного молока. Роль sIgA описана выше, а свойства **лактоферрина**, **лизоцима** и **пероксидазы** будут рассмотрены в разделе "Фагоцитоз".

Молекула **sCD14**, дериват макрофагов и лиганд для липополисахаридов бактерий, находится в грудном молоке в концентрации, в 20 раз превышающей содержание в сыворотке крови. sCD14 препятствует колонизации условно-патогенных микробов в кишечнике ребёнка.

В грудном молоке найдены как провоспалительные (**IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$** ), так и противовоспалительные цитокины (**IL10, TGF $\beta$** ), а также в большом количестве **хемокины семейства CXС** с потенциальным влиянием на нейтрофилы и  $\gamma\delta$ T-клетки. О свойствах цитокинов и хемокинов было рассказано ранее.

**Гаптокоррин (haptocorrin)** обладает свойством связывания витамина B<sub>12</sub>, который необходим для бактериального роста.

**Остеопротегерин (osteoprotegerin)** находится в грудном молоке в концентрации, в 1000 раз превышающей содержание в сыворотке крови. Он может связываться с TRAIL, лигандом, опосредующим каспазозависимый апоптоз, особенно в Th1-клетках, что, как полагают, важно для созревания иммунной системы ребёнка.

Содержащиеся в грудном молоке гормоны (**инсулин, пролактин, тироксин, стероиды, лептин, β-эндорфины** и другие) важны для нормального роста, пролиферации и дифференцировки тканей растущего детского организма. Важную роль играют и ростовые факторы: **EGF (Epidermal Growth Factor), NGF (Nerve Growth Factor), TGFα, TGFβ, CSF (Colony Stimulating Factors)** и другие.

**Жиры** составляют 40-55% энергетической ценности грудного молока. Преобладают триацилглицериды (98%), присутствуют диацилглицериды, моноацилглицериды, свободные жирные кислоты, фосфолипиды и холестерин (холестерол). Примерно 2% среди жирных кислот составляют **полиненасыщенные жирные кислоты** и **короткоцепочные жирные кислоты**. Полиненасыщенные жирные кислоты очень важны для обмена веществ и обладают противовоспалительным действием. Короткоцепочные жирные кислоты активируют pT<sub>reg</sub> и гены сапрофитных бактерий кишечника.

**Нуклеиновые кислоты** стимулируют абсорбцию железа, рост бактерий рода *Bifidobacterium*, влияют на развитие слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта ребёнка, активируют НК-клетки и продукцию IL2.

**Олигосахариды (углеводы)** грудного молока представлены лактозой, L-фукозой, D-глюкозой, D-галактозой, N-ацетилглюкозамином и N-ацетилнейраминовой кислотой. Наряду с питательной ценностью, они функционируют как пребиотики, создавая благоприятные условия для становления здорового кишечного микробиома ребёнка. Продукция олигосахаридов генетически детерминирована. Ген *Secretor* кодирует фермент α(1,2)-фукозилтрансферазу (FUT2), который ответственен за α1-2 связывание фукозы и пролонгацию цепи олигосахарида. Ген *Lewis* кодирует синтез фермента FUT3, который катализирует включение фукозы в α1-3/4 связь, что ещё более удлиняет цепь олигосахаридов.

**Витамины А, Е, С** обладают антиоксидантной активностью и участвуют в метаболических процессах. Также содержатся метаболически важные **витамины группы В, кальций, фосфор, калий, железо, магний** и другие элементы.

Состав **клеток грудного молока** без учёта эпителиоцитов выглядит следующим образом: нейтрофилы (35%), макрофаги (30%), CD4<sup>+</sup> Т-клетки (10%), CD8<sup>+</sup> Т-клетки (10%),  $\gamma\delta$ Т-клетки (10%), В-клетки (2%), nT<sub>reg</sub> (1%) и ILC (NK-клетки и другие) (3-4%). Наибольшее число лимфоцитов представлено клетками памяти: CD45R0<sup>+</sup> (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки памяти) и CD27+IgD<sup>-</sup> (В-клетки памяти). В грудном молоке отмечается баланс Th1 и Th2, в то время как в беременной матке имеется доминирование Th2. Таким образом, в грудном молоке находятся как клетки естественного иммунитета, так и регуляторные и эффекторные лимфоциты, готовые обеспечить при необходимости экспрессные высокоэффективные вторичные адаптивные ответы.

**Микробиом** грудного молока матери принимает непосредственное участие в формировании здорового кишечного микробиома ребёнка (Bifidobacteria, Lactobacillus, и Bacteroides) и, соответственно, барьерного кишечного гомеостаза. Первоначально полезные бактерии попадают в грудное молоко из разных источников (кишечник и кожа матери, ротовая полость ребёнка). Из организма матери они переносятся клетками иммунной системы, а затем размножаются в грудной железе.

В клиническом исследовании установлено, что приём внутрь бактерий рода Lactobacillus грудного молока 6-месячными детьми на 30-45% уменьшает частоту инфекций желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей.

Большой интерес представляет сравнение состава молозива и зрелого грудного молока. Как видно из таблицы, молозиво является "гипериммунным" по сравнению со зрелым молоком, что крайне важно для преодоления "микробного шока", который испытывает новорождённый, оказываясь в инфекционном окружении после стерильного состояния.

Таблица

Состав молозива и зрелого грудного молока

<i>Показатель</i>	<i>Молозиво</i>	<i>Зрелое грудное молоко</i>
Период лактации	0-4 дня после родов	последующие дни (через фазу переходного молока)
Число клеток	10 <sup>6</sup> -10 <sup>9</sup> /мл	10 <sup>5</sup> /мл
Имуноглобулины	sIgA, IgM, IgG (следы)	sIgA, IgG (следы)
Содержание sIgA	12 г/л	1 г/л
Содержание IgM	2,5 г/л	-
Содержание лактоферрина	7,0 г/л	1,0 г/л
Содержание лактозы	22 г/л	12 г/л