

состояние, головная боль, небольшое снижение среднего показателя лейкоцитов и снижение уровня гемоглобина [8]. Ahmed Nagaty в исследованиях 2017 г. показал, что в целом данная комбинация несущественно повлияла на картину крови [10].

Отдельным вопросом стоит экономическая сторона вопроса лечения ВГС. В некоторых странах цены снизились на препараты для лечения, а доступ к лечению ВГС улучшился, но остается по-прежнему ограниченным. В 2016 г. лечение получали на 1,76 млн человек больше чем в 2015 г., а глобальный охват лечением гепатита С возрос до 13 % [1].

Из исследования J Shepherd 2007 г. следует, что курс рассчитанный на 48 недель комбинации препаратов ПегИнтерферон + Рибавирин, стоит пределах 3677.66-52757.52 BYN [9].

#### **Выводы**

Оказалось невозможным полностью отказаться от интерферона и рибаварина, которые имеют массу побочных эффектов, которые до сих пор остаются до конца не изученными. Новые схемы лечения ХВГС имеют такие же побочные эффекты, как и общепринятые стандартные схемы лечения, однако остаются недоступными для многих слоев населения ввиду своей дороговизны. Таким образом, не смотря на разностороннюю изученность вопроса, заболевание гепатитом С является проблемой социального и медицинского характера и не теряет своей актуальности на сегодняшний день.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гепатит С. Информационный бюллетень, октябрь 2017 г. / Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>. — Дата доступа: 15.03.2018.
2. Efficacy and Safety of Low Accelerating Dose Regimen of Interferon/Ribavirin Antiviral Therapy in Patients with Hepatitis C Virus Recurrence after Liver Transplantation / Haibin Su [et al.] // Ann. Transplant. — 2015. — Vol. 20. — P. 263–268.
3. Efficacy and safety of pegylated interferon Alfa-2a or Alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis / E. Druyts [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 56, № 7. — P. 961–967.
4. Peginterferon still has a place in the treatment of hepatitis C caused by genotype 3 virus / Aline Vitali Grando [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. — 2017. — Vol. 59. — P. 1–8.
5. Interferon-Combination Strategies for the Treatment of Chronic Hepatitis C / A. Aronsohn, D. Jensen // Semin. Liver Dis. — 2014. — Vol. 34. — P. 30–36.
6. Nagaty, A. Real-life results of sofosbuvir based therapy in chronic hepatitis C -naïve and -experienced patients in Egypt / A. Nagaty, Ekram W. Abd El-Wahab // PLoS ONE. — 2017. — Vol. 12, № 10. — P. 1–17.
7. Sofosbuvir-based therapy for patients with chronic hepatitis C: Early experience of its efficacy and safety in Korea / Yuri Cho [et al.] // Clinical and Molecular Hepatology. — 2015. — Vol. 21. — P. 358–364.
8. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation / Shepherd, J. Jones [et al.] // Health Technology Assessment. — 2007. — Vol. 11, № 11. — P. 1–6.

УДК [613.221:618.63]-097:579

### **ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО МОЛОКА НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНИТЕТА И МИКРОФЛОРЫ**

*Ким К. М., Шаранкова М. С.*

**Научный руководитель: ассистент О. В. Зинкевич**

**Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Ребенок сталкивается с окружающей средой, не всегда благоприятно воздействующей на его организм. Для противостояния инфекции и другим неблагоприятным факторам необходим стойкий иммунитет. Защитные силы организма ребенка зависят от типа его питания. Иммунитет ребенка на грудном вскармливании отличается от иммунитета малышей, находящихся на искусственном вскармливании.

#### **Цель**

Изучить и систематизировать имеющиеся в современной литературе данные об исследованиях иммуномодулирующих свойств грудного молока и его влиянии на микрофлору.

### **Материал и методы исследования**

Были изучены источники литературы, систематические обзоры и метаанализы литературных источников.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Анализ результатов исследований показал, что грудное вскармливание играет значительную роль в формировании микрофлоры кишечника и, как следствие, иммунитета ребенка.

Грудное молоко содержит иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, олигосахариды, липиды, интерфероны, фибронектин, живые культуры *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, клеточные компоненты — макрофаги, лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты, эпителиальные клетки, способствующие заселению ЖКТ ребенка полезными микроорганизмами и препятствующие размножению болезнетворных бактерий. Микрофлора кишечника человека содержит в среднем около 50 трлн микроорганизмов (бактероиды, бифидобактерии, энтерококки, эубактерии, энтеробактерии, стрептококки, стафилококки, лактобактерии, дрожжеподобные грибы и др).

При токсической или антигенной атаке энтероциты путем активирующих сигналов стимулируют экспрессию генов цитокинов. Выброс факторов роста необходим для стимуляции заживления слизистой оболочки. Большое значение в реализации первичного иммунного ответа играют PAMP (pathogen-associated molecular patterns), и соответствующие им рецепторы — PRR (pattern-recognition receptors). Наиболее известные PAMP — бактериальный липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликан, маннаны, бактериальная ДНК, двуспиральная РНК (вирусы) и глюканы (грибы). PAMP синтезируются только микроорганизмами, их появление служит сигналом о наличии в организме инфекции. Рецепторы, распознающие патогены: Scavenger (захватчики), NOD (распознающие внутриклеточные патогены) и Toll-like рецепторы (TLR). У человека идентифицировано 13 генов, кодирующих синтез TLR. Они обнаружены на макрофагах, дендритных клетках, эозинофилах, тучных клетках, естественных киллерах, Т и В-лимфоцитах, интестинальных эпителиоцитах. TLR обнаруживаются уже при рождении ребенка, и только после контакта с микрофлорой их число увеличивается. [2]. Иммуномодулирующий эффект микрофлоры обусловлен влиянием на дифференцировку Т-хелперов (Th) в пейеровых бляшках. Процесс дифференцировки, определяющий характер иммунного ответа, зависит от антиген-презентирующей системы, количественного содержания и структуры антигена, времени его экспозиции, микроокружения. Повышенная интенсивность синтеза Th1-субпопуляции CD4+, определяющей противoinфекционный иммунный ответ, обусловлена медиаторами межклеточного взаимодействия — IL-2, IL-12 и IFN $\gamma$ . Последний блокирует продукцию субпопуляции Th2, ответственной за развитие atopической аллергии. Субпопуляция Т-регуляторов, индуцируемая *Lactobacillus*, синтезирует трансформирующий фактор роста, препятствующий развитию atopии, и IL-10, который переключает дифференцировку с Th2 на Th1 — иммунный ответ [1].

Материнское молоко выступает первичным модулятором иммунитета. Колонизация ЖКТ ребенка в первые месяцы жизни обеспечивается вагинальной микрофлорой матери при естественных родах, кормлением грудью, контактами с окружающей средой, а также последовательным введением в рацион питания разнообразных продуктов [2]. А материнские иммунные клетки проникают через плаценту и определяют формирование иммунного ответа у плода. Это в свою очередь инициирует процесс микробной колонизации в раннем детстве.

Многие биоактивные молекулы молока являются трудноперевариваемыми, что доказывает одну из важнейших функций материнского молока — модуляцию первичного иммунитета. Так, гликаны, содержащиеся в молозиве, ингибируют связывание таких патогенов как *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, ротавирусов и токсинов с их рецепторами на поверхности клеток.

Ранние ответы на заселение микроорганизмами определяются компонентами молока матери: IgA, цитокинами, живыми микробами и живыми клетками. Так материнский IgA ограничивает иммунную и микробную активность, связывая пищевые и микробные анти-

гены, а олигосахариды молока способствуют заселению кишечника бифидобактериями, которые активируют клетки, производящие IgA. У младенцев на искусственном вскармливании отмечаются отличия в составе микрофлоры, в частности, за счет содержания представителей сем. *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* и *Bacteroidaceae* [3]. Способность принимать микрофлору объясняется незрелостью иммунной системы (ИС) и средой, вызывающей иммунологическую толерантность на ранних этапах жизни. Процесс колонизации ЖКТ лежит в основе формирования оральной толерантности — физиологического снижения активности иммунитета по отношению к комменсалам и небактериальным антигенам, поступающим перорально. Развивающаяся ИС характеризуется продукцией противовоспалительных цитокинов и развитием Т и В-лимфоцитов. Гликоконъюгаты молока модулируют экспрессию генов иммунной сигнализации, подавляют воспаление на поверхности слизистой оболочки, изменяют функцию лейкоцитов и модулируют экспрессию цитокина и TLR в эпителиальных клетках кишечника. TLR — главный PRR, который не только толерантен к патогенам комменсалов, но и требует для нормального функционирования кишечника наличие тех самых патогенов [4]. Измененная действиями TLR микрофлора воздействует на экспрессию гена RORA (белок-рецептор 15 хромосомы, влияющий на биологические ритмы, регуляцию транскрипции, альтернативный сплайсинг) и гена NR1D1, которые, в свою очередь, воздействуют на колонизацию [5].

Развитие третичных структур кишечника — лимфоидных фолликулов и крипт — начинается после рождения под воздействием микрофлоры кишечника. Крипты — это мелкие лимфоэпителиальные структуры, в которых протекают некоторые этапы развития CD8 $\alpha$  +  $\gamma$ Т-лимфоцитов, пополняющих популяцию Т-лимфоцитов тонкого кишечника. В криптах обнаружены клетки фенотипа CD3-CD4+, экспрессирующие транскрипционный фактор ROR $\gamma$ t и фенотипически идентичные LTIC (Lymphoid tissue inducer cells) — индукторным лимфоидным клеткам, ответственным за формирование микроокружения лимфоидных органов. Эти клетки экспрессируют CCR6. Их удаление приводит к нарушению развития лимфоидных фолликулов в пищеварительном тракте. На этом основании было сделано предположение, что данные клетки крипт служат эквивалентом эмбриональных LTIC у взрослых, а также они ответственны за формирование в мукозальной лимфоидной ткани фолликулов в условиях воспаления. Можно сделать вывод, что комменсалы — косвенные индукторы развития лимфоидной ткани. Они стимулируют ангиогенез и созревание эпителиальных клеток [6, 7].

### **Выводы**

В последнее время появляется все больше исследований, доказывающих уникальные защитные функции компонентов грудного молока на микрофлору кишечника и иммунитет. В грудном молоке присутствует достаточное количество IgA, лизоцима, олигосахаридов, липидов, лактоферрина, интерферона, фибронектина, живых культур *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Материнское молоко выступает как первичный модулятор иммунитета ребенка. Все вышесказанное не оставляет сомнений о преимуществе естественного вскармливания.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Хавкин, А. И. Микрофлора и развитие иммунной системы / А. И. Хавкин // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — № 11(5). — С. 86–89.
2. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis / Rakoff-Nahoum [et al.] // Cell. — 2004. — Vol. 118. — P. 229–241.
3. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life / L. C. Roger [et al.] // Microbiology. — 2010. — Vol. 156. — P. 3329–3341.
4. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: Comparison with commensals and pathogens / S. Lebeer [et al.] // Nat. Rev. Microbiol. — 2010. — Vol. 8. — P. 171–184.
5. Bordon, Y. Mucosal immunology: TLRs get rhythm / Y. Bordon // Nat. Rev. Immunol. — 2013. — Vol. 13. — P. 392.
6. Klatt, N. R. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease / N. R. Klatt, N. T. Funderburg, J. M. Brechnley // Trends Microbiol. — 2013. — Vol. 21. — P. 6–13.
7. Recent advances in IL-22 biology / L. A. Zenewicz [et al.] // Int. Immunol. — 2011. — Vol. 23. — P. 159–163.