

Miks rinnapiim on kasulik?

Maris Niibek¹, Annabel Kongi¹

Juhendaja: Kadri Haller-Kikkatalo^{2, 3}

Inimese rinnapiim on oma koostiselt unikaalne, kuna sisaldab aineid, mis on vajalikud imiku esmaseks üsaväliseks kasvuks ja arenguks. Mitmekülgne süsivesikute, rasvhapete ja valkude kombinatsioon muudab rinnapiima imikule parimaks toitainete allikaks. Vastsündinu immuunsüsteemi kujunemise seisukohalt on olulised rinnapiima mikrobioota ning antikehad, tsütokiinid ja mitmed ensüümid. Seetõttu on soovitatav toita imikut rinnapiimaga vähemalt esimesed 6 elukuud ja võimaluse korral ka edaspidi, tutvustades samal ajal lapsele tavatoitu.

Rinnapiima tootmist rinnanäärmes nimetatakse laktatsiooniks, mille käigus toimub ka rinnanäärme lõplik küpsemine. Laktatsioonitsükli eristatakse kahte staadiumit: I ja II laktogeneesi. Esimesene staadium algab juba puberteedieas, mil toimub rinnanäärme alveooli epiteelirakkude diferentseerumine sekretoorse aktiivsusega laktotsüütideks. Östrogeeni, kasvuhormooni (*growth hormone*, GH), insuliinisarnase kasvufaktor 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) ning epidermaalse kasvufaktori (*epidermal growth factor*, EGF) toimel näärmejuhad pikenevad (vt joonis 1). Sugulist küpsust saavutades stimuleerivad progesteron ja prolaktiin nii igakuiselt ovariaalse tsükli luteaalfaasis kui ka raseduse tekkides lobulo-alveolaarset kasvu, juhade hargnemist ning näärmejuhade epiteelirakkude proliferatsiooni. Progesterooni kõrge tase aga inhibeerib piima tootmist laktotsüütides enne selleks ette nähtud aega. Laktatsioonitsükli teise staadiumi käivitab progesteroonitaseme järsk langus, kuid pärast sünnitust alustab protsessi prolaktiini jätkuvalt kõrge tase. Tõusev prolaktiinitase koos IGF-1 ning glükokortikoidide toimega säilitab piimaproduktiooni kogu imetamise perioodi jooksul (1, 2). Seda staadiumi iseloomustab laktotsüütide suur sekretoorne aktiivsus.

Rinnapiima komponendid sekreteeritakse piima koostisse nii trans- kui ka paratsellulaarselt. Enamik rinnapiima valgulistest komponentidest sekreteeritakse eksotsütoosi teel. Laktotsüütides sünteesitud valgud pakitakse endoplasmaatilises retiikulumis ning transporditakse Golgi kompleksi, kus toimub nende lõplik tööt-

lemine ning vesiikulitesse pakendamine. Sekretoorsed vesiikulid liiguvad plasmamembraanini ning vabastavad valgud piima koostisse. Rinnapiima triglütseriidid, mis sünteesitakse endoplasmaatilises retiikulumis, moodustavad tilgakesi ning sekreteeritakse laktotsüütide apikaalselt membraanilt gloobulitena. Madalmolekulaarsed molekulid nagu ioonid ja mõned monosahhariidid ning vesi difundeeruvad vabalt läbi apikaalmembraani. Vereseerumis leiduvad immunoglobuliinid ning mitmed hormoonid sisenevad rakuvaheruumist laktotsüüti endo- või pinotsütoosi teel, transporditakse läbi raku ning sekreteeritakse seejärel piima koostisse. Paratsellulaarse raja kaudu toimub veres olevate komponentide, näiteks leukotsüütide ja plasmavalkude difusioon laktotsüütide vahelt alveoolide valendikku (2).

Esimest sekreteeritavat piima, mis väljub piimanäärme keskmiselt 3.–5. päeval pärast sünnitust, nimetatakse kolostrumiks ehk ternespiimaks. Ternespiima biokeemiline ja rakuline koostis on suunatud eelkõige vastsündinu immuunsüsteemi regulatsiooniks kokkupuutes võõrantigeenidega, sealhulgas erinevate haigustekitajatega. Ternespiim sisaldab rohkesti immunoglobuliine (Ig), laktoferriini, oligosahhariide, kasvufaktoreid, aga ka immuunrakke (3). 3.–14. päeval pärast sünnitust toodetud üleminekupiim sisaldab rohkesti lipiide, laktoosi ning erinevaid vitamiine. Rinnapiima, mida toodetakse 2. nädalast pärast sünnitust, nimetatakse küpseks rinnapiimaks (4).

Küpse rinnapiima energeetiline väärtus on keskmiselt 67,7 kcal/dl ning sisaldab

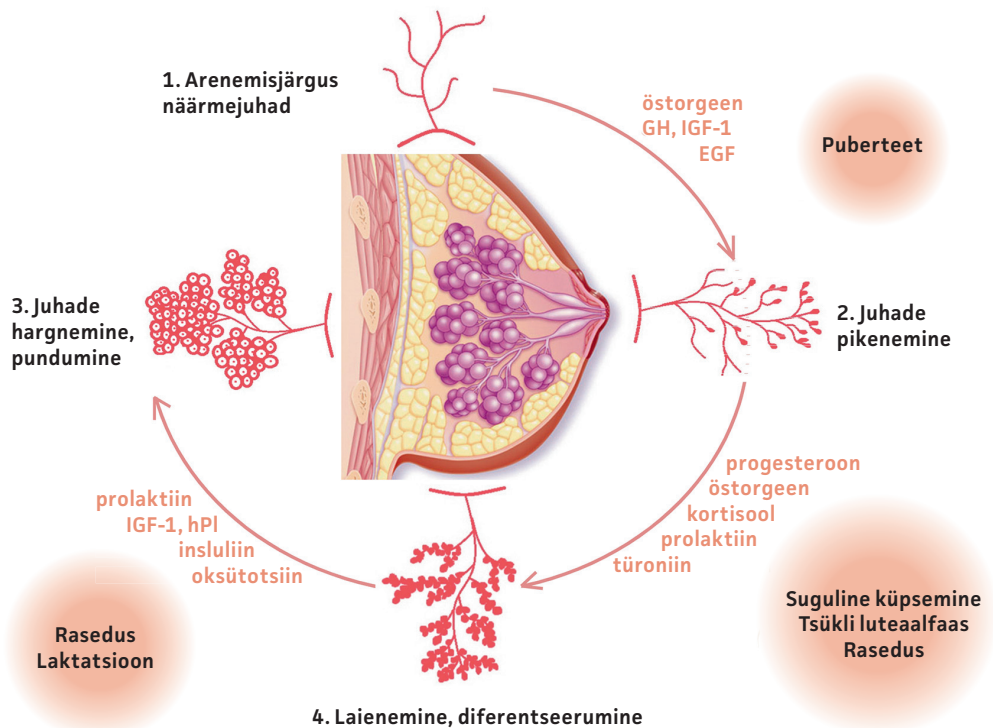
Eesti Arst 2016; 95(4):233–241

Saabunud toimetusse: 01.04.2015
Avaldamiseks vastu võetud: 28.05.2015
Avaldatud internetis: 29.04.2016

¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkond,
² TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut,
³ TÜ kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Maris Niibek
niibekmaris@hotmail.com

Võtmesõnad:
rinnapiim, laktatsioon, komponendid, immuunsus, vastsündinu



EGF – epidermaalne kasvufaktor (*epidermal growth factor*), GH – kasvuormoon (*growth hormone*), hPL – inimese platsentaarne laktogeen (*human placental lactogen*), IGF-1 – insuliinisarnane kasvufaktor 1 (*insulin-like growth factor 1*)

Joonis 1. Rinnanäärme areng ja selle hormonaalne regulatsioon, koostatud Molina PE 2013. aastal esitatud joonise järgi (1).

6,2 g/dl süsivesikuid, 1,6 g/dl valke ning 4,1 g/dl rasvu (5). Naistel, kellel lapsed on sündinud enneaegselt, on rinnapiima toiteväärtus suurem, et oleks tagatud kõik toitained enneaegse vastsündinu kiireks kasvuks ja arenguks. Rinnapiima kogus esimestel päevadel on umbes 400 ml päevas, see suureneb aja jooksul – näiteks 8 nädalat pärast sünnitust on piima kogus juba ligikaudu 1000 ml päevas (5).

RINNAPIIMA VALGULINE KOOSTIS

Rinnapiima põhilised valgud on kaseiin, α -laktalbumiin, laktoferriin, sekretoorne IgA (sIgA), lüsoosüüm ning albumiin (4). Imiku immuunsüsteemi arengu seisukohalt on olulisemad α -laktalbumiin, laktoferriin, lüsoosüüm ning sIgA.

α -laktalbumiini kontsentratsioon rinnapiimas on umbes 2–3 g/l (6). α -laktalbumiin kuulub laktoosi süntaasi kompleksi, osaledes rinnanäärmes laktoosi sünteesimisel. α -laktalbumiin on imiku jaoks oluline toitaine, sisaldades suures hulgas asendamatuid aminohappeid, eriti trüptofaani, lüsiini ning

tsüsteiini. Samuti soodustab see mineraalainete imendumist vastsündinu seedetraktis ning mõjutab soole mikrofloorat. On leitud, et α -laktalbumiini lõhustumisel vabanevatel peptiididel on antibakteriaalsed ning immunostimulaatorsed omadused (7).

Laktoferriini kontsentratsioon ternespiimas on kuni 5 g/l ning küpses rinnapiimas üle 2 g/l (8). Laktoferriinil on tugev antimikroobne toime nii grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite kui ka seente, viiruste ning parasiitide vastu. Laktoferriinil on bakteriostaatiline toime, sidudes põletikukohas mikroorganismide elutegevuseks vajalikku rauda, seeläbi piirates mikroorganismide toitainete kättesaadavust, kasvu ning virulentsusfaktorite ekspresiooni. Samuti on laktoferriinil võime seostuda otseselt mikroorganismi pinnamolekulidega ning pidurdada nende elutegevust (9). Laktoferriini immunomodulaatorne ning põletikuvastane aktiivsus väljendub veel tsütokiinide produktsiooni indutseerimises, stimuleerides seeläbi loomulikku ja omandatud immuunvastust (10).

Lüsoosüümi keskmine kontsentratsioon rinnapiimas on üle 30 µg/ml ning selle tase langeb imetamisperioodi vältel (11). Lüsoosüüm on bakteriolüütiline ensüüm, mis toimib põhiliselt grampositiivsete bakterite peptidoglükaankihile, mille tulemusena häirub bakteriraku osmootne tasakaal ning bakter hukkub. Lisaks aktiveerib lüsoosüüm bakteri autolüütilisi ensüüme (12). Rinnapiimas eksisteerivad *Bifidobacterium bifidum*'i ja *B. longum*'i tüved on resistentsed rinnapiima lüsoosüümi suhtes (13), mistõttu mõjutab lüsoosüüm vaid teatud bakteritüvede kasvu imiku sooles ning soodustab imikule vajaliku mikrobioomi kujunemist.

Rinnapiim sisaldab lisaks lüsoosüümile veel teisigi ensüüme nagu amülaas, katalaas, peroksüdaas, lipaas, ksantiini oksüdaas, happeline fosfataas, mis kõik aitavad imikul rinnapiima seedida (14).

RINNAPIIMA SÜSIVESIKUD

Rinnapiima põhilised süsivesikud on laktoos ja mitmed oligosahhariidid. Monosahhariide, nagu glükoosi, galaktoosi, fruktoosi ja siaalhapeet, leidub rinnapiimas suhteliselt vähe (15). Laktoosi kontsentratsioon rinnapiimas on 42–58 g/l (16), moodustades kõige suurema osa rinnapiima süsivesikutest ning olles imiku jaoks peamiseks glükoosi allikaks.

Oligosahhariidide kontsentratsioon ternespiimas on 11–23 g/l ning küpses rinnapiimas 8–20 g/l. Naistel, kellel lapsed on sündinud enneaegselt, on sarnaselt valkude tasemega suurem ka rinnapiima oligosahhariidide kontsentratsioon (16). Rinnapiima oligosahhariidid on olulised prebiootikumid imiku mao- ja sooletrakti limaskestast mikrobioomi kujunemiseks. Oligosahhariidid taluvad hästi mao happelist pH-d, on resistentsed hüdrolyütiliste ensüümide suhtes ega imendu soole limaskestas, mistõttu nad jõuavad suhteliselt suures kontsentratsioonis peen- ja jämesoolde (17). Prebiootikumidena soodustavad oligosahhariidid imikule vajalike bakterite – nagu näiteks *Bifidobacterium infantis*'e ja *B. bifidum*'i – kasvu (18), suurendades seeläbi konkurentsi toitainete kättesaadavusele ning pidurdades patogeensete bakterite aktiivsust. Imiku soole mikrobioom toodab metaboliite, mis soodustavad kommensaalsete mikroobide kasvu, kuid samas loovad ebasobiva keskkonna patogeensetele bakteritele (17).

Soole limaskestast epiteelirakkude pinna molekulid on väga glükosüülitatud, sisaldades glükoproteiine nagu mutsiin, glükolipiide ja polüsuhkruid (glükoosaminoglükaane). Mitmed patogeensed mikroorganismid kasutavad just neid komponente raku pinnale kinnitumiseks, et koloniseerida limaskestast ja võimaldada edasist invasiooni. Rinnapiima oligosahhariidid vähendavad otseselt mikroorganismide põhjustatud infektsioone, takistades nende organismide kinnitumist soole limaskestast epiteelile. Teatud oligosahhariidid sarnanevad raku pinnal olevate suhkrujääkidega ning toimivad kui n-ö peibutisretseptorid, olles ise patogeense mikroobi sidujaks (17). Soole limaskestast epiteeli pinna suhkrujääke kasutavad adhesiooniks ka noroviirus ja rotaviirus, mis on kõige sagedasemad kõhulahtisuse põhjustajad imikutel (19). Samasugune kaitsemehhanism töötab ka ninaneelu limaskestal. Nimelt on rinnapiima saavatel lastel väiksem tõenäosus haigestuda *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* või *Haemophilus influenzae* põhjustatud infektsioonidesse (20).

In vitro uuringud on näidanud, et rinnapiima oligosahhariidid võivad käituda immunomodulaatoritena, mõjutades otseselt immuunvastust. Eksponeerides nabaväädist pärit T-rakke sialüleeritud rinnapiima oligosahhariididele, suureneb interferoon-γ (IFN-γ) tootvate CD4+ T-lümfotsüütide (*T-helper lymphocytes*, Th), CD8+ T-rakkude ning ka interleukiin (IL) 13 tootvate lümfotsüütide arv. Need oligosahhariidid mõjutavad lümfotsüütide küpsemist ning soodustavad nii rakulise kui ka humoraalse immuunvastuse tasakaalustatud kujunemist (21). Näiteks omistatakse kaitsvat toimet nekrotiseeriva enterokoliidi (NEK) eest rinnapiima oligosahhariididele. Nimelt on rinnapiima saavatel lastel 6–10% väiksem tõenäosus haigestuda NEKsse kui lastel, kes saavad kunstlikult valmistatud piimasegu (22). Samuti on sialüleeritud oligosahhariididel võime ennetada allergia tekkimist, mida on näidatud IL-4 produktsiooni inhibeerivas võimes pähkliallergiaga patsientidel (21).

RINNAPIIMA RASVHAPPED

Rinnapiima lipiidid on imikule oluliseks energia ja asendamatute rasvhapete allikaks ning mängivad rolli sobiva keskkonna

loomisel rasvlahustuvatele vitamiinidele. α -linoleenhape (*α -linolenic acid*, ALA) kontsentratsioon rinnapiimas tõuseb laktatsiooniperioodi vältel, samas linoalhappe tase püsib suhteliselt stabiilsena. Nendest asendamatutest rasvhapetest sünteesitakse imiku organismis pika ahelaga polüküllastumata rasvhapped (*long-chain polyunsaturated fatty acids*, LCPUFA), millest olulisemad on eikosapentaenhape (*eicosapentaenoic acid*, EPA), dokosaheksaenhape (*docosahexaenoic acid*, DHA) ning arahhidoonhape (*arachidonic acid*, AA). LCPUFA kontsentratsioon on suurim ternespiimas, eriti enneaegsete laste emade rinnapiimas, sest vastsündinu AA ja DHA vajadus on suurem, kui suudab tagada imiku enda organismi sünteesivõime. Need rasvhapped on vajalikud bioaktiivsete lipiidmediaatorite sünteesiks, samuti on need olulised rakumembraani komponendid. DHAd on eriti rohkesti ajukoes ja reetinas, mistõttu on DHA oluline ühend vastsündinu närvisüsteemi arenguks (23).

Keskmise ahelaga küllastunud rasvhapete (*medium-chain saturated fatty acids*, MCSFA) kontsentratsioon on suurim enneaegsete laste emade rinnapiimas ja seda esimese 15 päeva jooksul. MCSFAD imenduvad kergesti vastsündinu seedetraktis ning soodustavad aminohapete ja mineraalide imendumist. MCSFA osakaal ternespiimas on väiksem võrreldes LCPUFAGA ning seda seostatakse rinnanäärmete ebaküpsusega laktatsiooniperioodi alguses sünteesida ise *de novo* glükoosist rasvhappeid (23).

Rasvhapete osakaalu rinnapiimas mõjutab naise toitumine raseduse ning laktatsiooni ajal. Juhuslik kontrolluuring, kus uurimisalused võtsid 1200 mg n-3 LCPUFAD (kalamaksaõli) päevas alates 15. rasedusnädalast kuni 4 kuud pärast sünnitust ning vähendasid AA päevast osakaalu toidus, näitas, et mõjutuse tulemusena tõusis oluliselt DHA ja EPA tase rinnapiimas 6 nädalat pärast sünnitust. Oluliselt oli vähenenud n-6/n-3 rasvhapete suhe rinnapiimas terve laktatsiooniperioodi jooksul. Samasugune n-6/n-3 suhte langus kajastus ka imikute erütrotsüütides. AA tase püsis rinnapiimas konstantsena ning autorid järeldasid, et AA tase ei sõltu naise dieedist raseduse ega laktatsiooni ajal, mistõttu võib AA olla vastsündinu arenguks ja kasvuks absoluutselt hädavajalik (24).

RINNAPIIMA MIKROBIOOM

Rinnapiim on peamiseks imiku mao- ja sooletrakti bakterite allikaks pärast sünnitust ning sel mikrobioomil on oluline roll seedetrakti koloniseerimisel lapse esimestel elukuudel. Põhiliselt sisalduvad rinnapiimas *Bifidobacterium*'i, *Lactobacillus*'e, *Staphylococcus*'e, *Streptococcus*'e ja *Enterococcus*'e perekonna bakterid (25).

Kontaminatsiooni hüpoteesi kohaselt satuvad bakterid rinnapiima ema nahalt või imiku suuõõnest imetamise ajal. Migratsiooni hüpoteesi järgi on ema soole mõningad bakterid võimalised endogeenselt migreeruma rinnanäärmesse ning seal piima koostisse. Siiski pole täpselt teada, mis mehhanismi kaudu läbivad bakterid soole epiteeli ja väldivad immuunsüsteemi vastust. Arvatakse, et oluline roll võib olla dendriitrakkudel (immuunsüsteemi ühed peamised antigeeni esitavad rakud), mis on võimalised oma jätketega soole valendikust baktereid haarama ja kandma neid rinnanäärmesse. Selles protsessis võib olla oluline roll progesteroonil, mis kaitseb baktereid fagotsütoosi eest. Progesteroon on võimaline supresseerima Tolli-laadsete retseptorite (TLR) algatatud immuunvastust ning seeläbi fagotsütoosi moodustumist dentriitrakkudes. Nimelt on TLRi perekonna retseptorid need, mille vahendusel dentriitrakk tunneb ära haigustekitaja. Samuti inhibeerib progesteroon dentriitrakkudes põletikutsütokiinide nagu TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) ning IL-1 β produktsiooni (26).

Sõltumata rinnapiima sattumise mehhanismidest, tagavad rinnapiima bakterid imiku soole normaalse funktsioneerimise, kaitsevad infektsioonide eest ning aitavad kaasa immuunsüsteemi arengule ja küpsemisele. Hilinenud bakteriaalne kolonisatsioon ning mao- ja sooletrakti ebaküpsus võivad oluliselt suurendada imiku vastuvõtlikkust erinevatele infektsioonidele (27), sh NEK-le (28).

Rinnapiima mikrobioomi mõjutavad nii gestatsiooniaeg sünnitusel, sünnitusviisist tingitud protseduurid kui ka laktatsiooniperiood. Laktatsiooniperioodi jooksul kasvab üldine bakterite kontsentratsioon rinnapiimas, kuid eelkõige *Bifidobacterium*'i ja *Enterococcus*'e perekonna bakterite hulk. *Bifidobacterium*'i perekonna bakterite hulk on oluliselt suurem õigel ajal sünnitanud naiste rinnapiimas võrreldes enneaegselt

sünnitanud naiste rinnapiimaga. Arvatakse, et sellised bakterite hulga muutused on järelikult olulised lapse vajaduste rahuldamiseks eri arenguetappidel. Keisrilõike teel sündinud laste emade rinnapiimas on bakterite üldine – eriti aga *Streptococcus*'e perekonna bakterite – hulk suurem kui vaginaalsel teel sünnitanud naiste rinnapiimas. Samas ei ole erinevust imikule oluliste *Bifidobacterium*'i perekonna bakterite hulgas (25). Seetõttu võib arvata, et haigla keskkonnal oma unikaalse bakteriaalse kooslusega (29) ja operatiivse sünnituse juurde kuuluvaga (infektsioon ja vajadus antibakteriaalse ravi järele, pikem aeg laktatsiooni tekkeks ning pikem aeg haiglas viibimiseks (30)) on oluline roll ka ema rinnapiima bakteriaalse koosluse kujundamisel.

RINNAPIIMA RAKULISED KOMPONENDID

Leukotsüüdid moodustavad märkimisväärse hulga rinnapiima rakkude koguhulgast, kuid nende rakkude profiil sõltub laktatsiooni-etapist ning nii ema kui ka lapse tervislikust seisundist. Ternespiimas moodustavad leukotsüüdid 13–70% kogu rakkude hulgast. Küpses rinnapiimas väheneb leukotsüütide hulk märgatavalt, moodustades 0–2% rakkude koguhulgast. Rinnapiimas leidub nii granulotsüüte kui ka mononukleaarseid leukotsüüte: lümfotsüüte, monotsüüte ja makrofaage (31). Makrofaagid ja granulotsüüdid moodustavad keskmiselt 40–50% ning lümfotsüüdid 5–10% ternespiima leukotsüütidest. Lümfotsüütidest moodustavad T-rakud umbes 80% ning B-rakud keskmiselt 5% (32).

Enamik rinnapiima leukotsüütidest on aktiivsed, liikumis- ja funktsioonivõimelised ning pakuvad imiku organismis aktiivset kaitset haigustekitajate eest. Samuti kaitsevad need rinnanäärret infektsioonide eest. Rinnapiima rakulist sisaldust mõjutavad nii lapse kui ka ema tervislik seisund, mistõttu varieerub erinevate uuringute tulemustes leukotsüütide arv suuresti (33). Kui imikul tekib infektsioon, suureneb rinnapiima leukotsüütide ja makrofaagide hulk. Lapse paranemisel väheneb nende hulk märgatavalt (31, 32).

Lisaks immuunsüsteemi rakkudele sisaldab rinnapiim veel pluripotentsed tüvirakke (*human breast stem cells*, hBSCs) ning transkriptsioonifaktoreid. *In vitro* katsetes näidati hBSC-de võimet diferentseeruda nii

piima produktsioonis osalevateks rakkudeks kui ka mitmeteks teisteks erinevate koespetsiifika rakkudeks (34). Kuna imik tarbib päevas 470–1350 ml rinnapiima, mis sisaldab 5×10^6 kuni 17×10^9 rakku, saab imik päevas elujõulisi rakke vähemalt 4×10^6 . Küll aga pole täpselt teada, kui suure hulga nendest moodustavad tüvirakud, kui suur osa nendest on omakorda pluripotentsed ning kuidas nende hulk muutub laktatsiooni jooksul (33). Loomkatsed on tõestanud, et piima leukotsüüdid on võimelised diapedeeruma intaktselt süsteemsesse vereringesse ning osutama seal kaitset haigustekitajate vastu (35). Sarnaselt leukotsüütidega võivad ka hBSCs-d siseneda vereringesse ning kanduda erinevatesse elunditesse, mida tuntakse ema mikrokimerismina vastsündinul (34). Sellised lapse kudedesse püsima jäänud kimeersed ema rakud on eelkõige kasulik nähtus, aidates kaasa kudede homöostaasile, paranemisele või regeneratsioonile, kuid võivad olla ka aluseks hilisemate autoimmuunhaiguste tekkele. Ehkki selline tüvirakkude vahetamise fenomen esineb põhiliselt ema ja loote vahel raseduse ajal, arvatakse siiski, et see protsess on vajalik ka hiljem ja jätkub postnataalselt rinnaga toitmise teel (36).

Lisaks rakkudele on uuritud ka raku-komponentide sisaldust rinnapiimas ning on leitud, et rinnapiim sisaldab rohkesti rakuvälist *messenger*-RNA-d (mRNA) ning mikroRNA-d (37). Rinnapiima mRNA kantakse imikule mikrovesiikulites, mis sisenevad imiku rakkudesse, kus need transkribeeritakse, täiendades imiku rakkude funktsioone. Samamoodi kantakse ka rinnapiimas olevad mikroRNA-d mikrovesiikulite vahendusel lapsele, mis taas lapse keharrakkudesse sisenedes reguleerivad imiku geenide ekspressiooni epigeneetiliselt (38).

ANTIKEHAD

Rinnapiim sisaldab kõige enam sIgA-tüüpi antikehi, millel on haigustekitajate vastane kaitse limaskestadel. Rinnapiima sIgA-d produtseeritakse rinnanäärme epiteeli rakkude poolt (38) ja need on ema läbi-põetud haiguste tekitajate suhtes spetsiifilised (40, 41) või nende haigustekitajate suhtes, mille vastu on ema end vaktseerinud (40). Seega saab ema rinnapiima sIgA kaudu pakkuda kaitset vastsündinule just selliste haigustekitajate vastu, mille esinemine nende ühises keskkonnas on võimalik

ja tõenäoline. Lapse kaitse seisukohalt on rinnapiimas olev sIgA kõige olulisem just vahetult pärast sündi kuni esimese elukuu lõpuni, mil vastsündinu ei ole veel suuteline sIgA-d olulisel määral tootma (40, 41). Vastsündinu sIgA-defitsiitsus kompenseeritakse ema poolt suurima sIgA sisaldusega ternespiimas, mis laktatsiooniperioodi vältel järk-järgult väheneb (42).

Peale sIgA leidub rinnapiimas oluliselt vähemal määral IgG-tüüpi antikehi. Enamik rinnapiima IgG-tüüpi antikehadest pärineb ema vereseerumist, mille on tootnud ema B-rakud. Sattunud rinnapiimaga vastsündinu soole valendikku, transporditakse IgG retseptori vahendusel imiku vereringesse, et tagada süsteemset kaitset erinevate ema haigustekitajate vastu (43). Arvatakse, et neljast IgG alatüübist toodetakse IgG4 ka

lokaalselt rinnanäärme rakkude poolt. IgG4 tase rinnapiimas on võrreldes sIgA tasemega väga väike, jäädes hinnanguliselt tuhat korda madalamale kui sIgA, kuid püsides muutumatuna laktatsiooniperioodi eri aegadel. IgG4-l on põletikuvastased omadused ning vähene võime aktiveerida komplemendisüsteemi, kuid see mängib olulist rolli immuunvastustes allergeenidele (39).

Lisaks leidub rinnapiimas IgM-tüüpi antikehi, mille kontsentratsioon on suurim ternespiimas (39). Erinevalt vastsündinu võimetusest toota sIgA-d oma sooletrakti limaskestale on vastsündinu võimeline IgM-tüüpi antikehi tootma juba looteeast alates. Sekreteeritava IgA puudust kompenseerib vastsündinu sekreteeritava IgM-i tootmisega soole limaskestale (44), mistõttu võib

Tabel 1. Valik rinnapiimas leiduvaid tsütokiine

Tsütokiin	Täisnimi	Tootvad rakud	Kontsentratsioon, pg/ml	Märklauadrakk	Kirjandusviide
Põletikku algatavad või soodustavad tsütokiinid					
IFN- γ	Gammainterferoon	T-rakud, NK-rakud	72–175	Makrofaagid	Murphy 2012 (45), Prokešova jt 2006 (46)
IL-4	Interleukiin 4	T-rakud, numrakud	< 6–83	T-rakud, B-rakud	Murphy 2012 (45)
IL-5	Interleukiin 5	T-rakud, numrakud, eosinofiilid, hingamisteede epiteelirakud	8–142	IgE produktsiooni ning eosinofiilide migratsiooni stimulatsioon	Murphy 2012 (45), Prokesovat 2006 (46)
Põletikuvastased tsütokiinid					
IL-10	Interleukiin 10	monotsüüdid, T-rakud, B-rakud, numrakud	< 5–250	Inhibeerib Th1 diferentseerumist, stimuleerib NK-rakke ning B-rakkude proliferatsiooni	Murphy 2012 (45), Agrwal jt 2011 (39)
IL-13	Interleukiin 13	T-rakud, basofiilid	< 3–260	Monotsüütide kemoatraktant, soodustab IgE, IgG4 produktsiooni, inhibeerib põletikutsütokiinide toimet	Murphy 2012 (45), Agrwal jt 2011 (39), Prokesova jt 2006 (46)
TGF- β	Tranformeeriv kasvufaktor β	kondrotsüüdid, monotsüüdid, T-rakud	177–229	Emal rinnanäärme epiteeli rakud; lapsel endoteeli, epiteeli, hematopoeetilised rakud	Murphy 2012 (45), Agrwal 2011 (39)
Kemokiinid					
CCL5	CC kemokiin 5	T-rakud, endoteelirakud, trombotsüüdid	41–252	Lümfotsüütide ja granulotsüütide kemoatraktsioon	Murphy 2012 (45), Agrwal jt 2011 (39)
CCL11	CC kemokiin 11 ehk eotaksiin	kopsu fibroblastid, silelihasrakud, endoteelirakud, makrofaagid, lümfotsüüdid jt	~ 80	Eosinofiilid, basofiilid, numrakud	Murphy 2012 (45), Agrwal jt 2011 (39)
IL-8	Interleukiin 8	monotsüüdid, makrofaagid, fibroblastid, epiteelirakud, endoteelirakud	100–400	Neutrofiilide, naiivsete T-rakkude kemoatraktsioon	Murphy 2012 (45), Agrwal jt 2011 (39)
MCP-1/CCL2	Monotsüütide kemoatraktiivne proteiin 1 ehk CCL2	monotsüüdid, makrofaagid, fibroblastid, keratinotsüüdid	360 – 10 000	Monotsüütide, NK- ja T-rakkude, dendriitrakkude ja basofiilide kemoatraktsioon	Murphy 2012 (45), Agrwal, S jt 2011 (39)

NK – loomulikud tappurrakud; Th1 – kandvad 1. tüüpi CD4+ T-abistajarakud

rinnapiimas olev sIgM olla vähem tähtis limaskestade, s.t soole infektsioonide kaitses ja see on olulisem süsteemses haigustekitajate vastases kaitses vastsündinul.

TSÜTOKIINID

Rinnapiimas leidub laias valikus tsütokiini, mis on toodetud nii süsteemsete, rinnanäärme ja rinnapiimas esinevate immuunsüsteemi rakkude kui ka rinnanäärme epiteeli rakkude poolt. Põhiliste tsütokiinide varu, mida võib leida rinnapiimas, on kokku võetud tabelis 1, kus on iseloomustatud nende päritolu, toime märklauda ja põhifunktsiooni. Rinnapiimas leiduvad tsütokiinid avaldavad regulatiivset toimet erinevatele rakkudele lapse organismis, aga ka ema rinnanäärmes.

KOKKUVÕTTEKS

Rinnapiim on hädavajalik nii vastsündinu kui ka tema immuunsüsteemi kasvuks ja arenguks võõrantigeeniderohkes üsavälises elus. Rinnapiim sisaldab täiuslikku kombinatsiooni valkudest, rasvhapetest, süsivesikutest, mis muudavad rinnapiima lapsele parimaks toitainete allikaks. Rinnapiima anti kehad, tsütokiinid, erinevad ensüümid, sh lüsoosüüm, makromolekulid, sh laktoferriin, ning erinevad elusrakud on vastsündinule äärmiselt vajalikud, et infektsioonidega võidelda. Samuti osalevad vastsündinu immuunsüsteemi kujundamises rinnapiimas leiduvad mikroobid.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid deklareerivad, et neil pole huvide konflikti seoses artikliga, nad pole saanud artikli kirjutamiseks ei rahalist ega muud majanduslikku toetust, mis mõjutaks siinkohal kajastatut.

SUMMARY

Benefits of breast milk

Maris Niibek¹, Annabel Kongi¹
Supervisor: Kadri Haller-Kikkatalo^{2,3}

Breast milk is essential for the infant and his/her immune system for growth and development. Breast milk has a perfect combination of proteins, fatty acids, carbohydrates, which makes it the best source of nutrition for infants. The antibodies, cytokines, various enzymes, macromolecules and different viable cells in breast

milk are extremely necessary for the newborn in fight against infectious diseases. At the same time, the microbes found in healthy breast milk largely participate in the shaping of the newborn's immune system. Infants will highly benefit from breastfeeding for at least first six months of life. Thereafter, whenever it is feasible, mothers should feel themselves encouraged to breastfeed their child up to two years of age or beyond during which time he/she receives nutritionally adequate complementary foods.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Molina PE. Female reproductive system. In: Molina PE. Endocrine Physiology. 4rd ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2013.
- Pang WW, Hartmann PE. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2007;12:211–21.
- Playford RJ, Macdonald CE, Johnson WS. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr* 2000;72:5–14.
- Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr* 2013;162:17–25.
- Bauer J, Gerst J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clinical Nutrition* 2011;30:215–20.
- Jacksona JG, Janszen DB, Lonnerdal B, Lien EL, Pramuk KP, Kuhlman CF. A multinational study of α -lactalbumin concentrations in human milk. *J Nutr Biochem* 2004;15:517–21.
- Lonnerdal B, Lien EL. Nutritional and Physiologic Significance of α -Lactalbumin in Infants. *Nutrition Reviews* 2003;61:295–305.
- Rai D, Adelman AS, Zhuang W, Rai GP, Boettcher J, Lonnerdal B. Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: a global systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1539–47.
- García-Montoya IA, Cendón TS, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:226–36.
- Legrand D, Ellass E, Carpentier M, et al. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2549–59.
- Mehta R, Petrova A. Biologically active breast milk proteins in association with very preterm delivery and stage of lactation. *J Perinatol* 2011;31:58–62.
- Müllera CA, Autenrieth IB, Peschel B. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1297–307.
- Rockova S, Nevala J, Rada V, et al. Factors affecting the growth of bifidobacteria in human milk. *International Dairy Journal* 2011;21:504–8.
- Pessel C, Tsai MC. The normal puerperium. In: DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, eds. *Current diagnosis & treatment: obstetrics & gynecology*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2013.
- Hill C. Glycobiology of human milk. *Biochemistry* 2013;78:771–85.
- Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics* 2011;128:1520–31.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012;22:1147–62.
- Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *J Biol Chem* 2011;286:34583–92.
- Hu L, Crawford SE, Czako R, et al. Cell attachment protein VP8* of a human rotavirus specifically interacts with A-type histo-blood group antigen. *Nature* 2012;485:256–9.
- Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding and otitis media: a review of recent evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:508–12.
- Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, et al. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells *in vitro*. *Pediatric Research* 2004;56:536–40.
- Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, et al. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2007;27:428–433.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Chair of Immunology, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

³ Chair of Obstetrics and Gynecology, Women's Clinic, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maris Niibek
 niibekmaris@hotmail.com

Keywords: breast milk, lactation, components, immunity, newborn

23. Moltó-Puigmartí C, Castellote AI, Carbonell-Estrany X, et al. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clinical Nutrition* 2011;30:116-123.
24. Much D, Brunner S, Vollhardt C, et al. Breast milk fatty acid profile in relation to infant growth and body composition: results from the INFAT study. *Pediatric Research* 2013;74(2):230-237.
25. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, et al. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology* 2014;34:599-605.
26. Jeurink PV, Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes* 2013; 4(1): 17-30.
27. Mai V, Torrazza RM, Ukhanova M, et al. Distortions in Development of Intestinal Microbiota Associated with Late Onset Sepsis in Preterm Infants. *PLOS ONE* 2013;8:1-9.
28. Thompson A, Bizzarro M, Yu S, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis totalis: a case-control study. *Journal of Perinatology* 2011;31:730-738.
29. Neely AN, Maley MP. Survival of *enterococci* and *staphylococci* on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol* 2000;38:724-6.
30. Lyell DJ. Adhesions and perioperative complications of repeat cesarean delivery. *Am J Obstetrics Gynecol* 2011;9:11-8.
31. Hassiotou F, Hepworth AR, Metzger P, et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Transl Immunol* 2013;2:1-10.
32. Riskin A, Almog M, Peri R, Halaz K, Srugo I, Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk on response to active infection in the nursing infant. *Pediatr Res* 2012;71:220-5.
33. Hassiotou F, Geddes DT, Hartmann PE. Cells in human milk: state of the science. *J Hum Lact* 2013;29:171-83.
34. Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells* 2012;30:2164-74.
35. Zhou L, Yoshimura Y, Huang Y, et al. Two independent pathways of maternal cell transmission to offspring: through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth. *Immunology* 2000;101:570-80.
36. Stelzel IA, Thiele K, Solano ME. Maternal microchimerism: lessons learned from murine models. *J Reprod Immunol* 2015;108:12-25.
37. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chemistry* 2010;56:1733-41.
38. Irmak MK, Oztas Y, Oztas E. Integration of maternal genome into the neonate genome through breast milk mRNA transcripts and reverse transcriptase. *Theor Biol Med Model* 2012;9:20.
39. Agarwal S, Karmaus W, Davis S, Gangur V. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations. *J Hum Lact* 2011;27:171-86.
40. Walker M. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatrics* 2010;156:1-7.
41. Iyengar SR, Walker WA. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:641-7.
42. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 2007;61:2-8.
43. Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine* 2003;21:3374-6.
44. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *The Journal of Pediatrics* 2010;156:S8-15.
45. Murphy KM. The induced responses of innate immunity. In: Murphy KM, Janeway's immunobiology. 8th ed. New York and London: Garland Science, Taylor & Francis Group, 2012:779-83.
46. Prokešova L, Ladinova-Zadnikova R, Zizka J, et al. Cytokine levels in healthy and allergic mothers and their children during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:175-83.

LÜHIDALT

Korrage mitut haigust põevad inimesed kasutavad enam tervishoiuteenuseid ja nende toimetulek eluga on halvem

Kogu maailma rahvastik vananeb, inimeste tervislik seisund on halvem, nad põevad sagedamini mitmeid kroonilisi haigusi ja tarbivad enam meditsiiniabi. Euroopas on rakendunud tervise, vananemise ja pensionile jäämise andmebaas (SHARE), kuhu kogutakse küsitluse teel üle 50 aasta vanustelt Euroopa riikide inimestelt andmeid nende tervise, toime-

tuleku ja arstiabi kasutamise kohta. Selle andmebaasiga on liitunud ka Eesti. Ettevõtmise mõtte on koguda andmeid efektiivse tervishoiu- ja sotsiaalpoliitika kujundamiseks.

Hiljaaegu avaldati ajakirjas Age and Ageing SHARE-uuringu andmed 16 Euroopa riigi inimeste haigestumise, toimetuleku ja arstiabi kasutamise kohta aastatel 2011-2012. Keskmiselt 37,3% nende riikide elanikest põeb korrage mitut haigust (multimorbiidsus). Väikseim on see protsent Šveitsis – 24,75% ja suurim Ungaris – 51%. Multimorbiidsusega kaasneb nii esmatasandi kui ka eriarstiabi

sagedam vajadus. Neil haigetel on üldine tervises seisund oluliselt halvem, nad on sagedamini depressiivsed ja tulevad halvemini toime oma igapäevaeluga.

Autorite hinnangul kinnitavad need andmed vajadust üle vaadata prioriteetid arstiabi korralduses ja tugevdada esmatasandi võimekust tulla toime multimorbiidsuse probleemiga.

REFEREERITUD

Palladino R, Lee JT, Ashworth M, Triassi M, Millett C. Association between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing* 2016;pii:afw044.